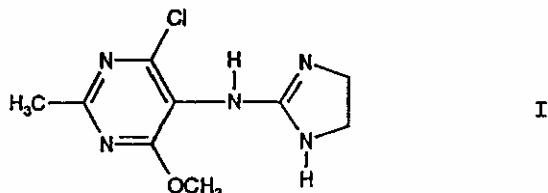


Даний винахід стосується застосування 4-хлор-5- [(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)аміно] -6-метокси-2-метилпіримідину (моксонідину) і його фізіологічно прийнятних кислотно-адитивних солей для лікування зумовлених інфарктом міокарда уражень серцевого м'яза і одержання лікарських засобів, призначених для такого лікування.

У основу винаходу було покладено завдання отримати нові фармацевтичні композиції, які могли б ефективно впливати на процес одужування і/або реабілітації пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, і які можна було б тим самим застосовувати для лікування зумовлених інфарктом міокарда уражень серцевого м'яза відповідно до передбачуваної терапії цього захворювання так само як і постінфарктних станів.

Згідно з винаходом для одержання відповідних фармацевтичних композицій, призначених для лікування зумовлених інфарктом міокарда уражень серцевого м'яза пропонується застосовувати 4-хлор-5- [(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)аміно]-6-метокси-2-метилпіримідин формули I



і його фізіологічно прийнятні кислотно-адитивні солі.

Як фізіологічно прийнятні кислотно-адитивні солі моксонідину придатні солі з органічними кислотами, наприклад галогеноводневими кислотами, або з органічними кислотами, наприклад нижчими аліфатичними моно- або дикарбоновими кислотами, такими як оцтова кислота, фумарова кислота або винна кислота, або ароматичними карбоновими кислотами, такими, наприклад, як саліцилова кислота.

Сполуки, які застосовують згідно з винаходом, підпадають під обсяг описаних у заявці DE 2849537 похідних 5- [(2-імідазолін-2-іл)аміно] піримідину, які мають властивості, що знижують кров'яний тиск, і які відомі з цієї заявки. Фармацевтичні композиції, що містять моксонідин, є комерційно доступними продуктами під торговим найменуванням Physiotenso, які мають протигіпертонічні властивості, і як такі гіпотензивні засоби їх застосовують у медицині. Зазначені сполуки можна одержувати відомим чином за допомогою описаних у вищезазначеній заявці способів або аналогічних ним.

Несподівано було встановлено, що моксонідин і його фізіологічно прийнятні кислотно-адитивні солі справляють позитивний, сприятливий для одужування і/або реабілітації вплив на стан серцевого м'яза після перенесеного інфаркту і придатні тим самим для лікування постінфарктних уражень міокарда у людини і великих ссавців.

Під поняттям "інфаркт міокарда" мається на увазі в основному некроз однієї або декількох ділянок серцевого м'яза внаслідок стійкого повного припинення кровопостачання цієї (-их) ділянки (-ок) або його зниження до критичного рівня. При гострому інфаркті міокарда, тобто в гострому періоді захворювання, поряд із такими загальними терапевтичними заходами, як анальгезія, заспокоєння седативними засобами, введення кисню, постільний режим і дієта, застосовують насамперед тромболітичну, відповідно фібринолітичну терапію з тією метою, щоб за рахунок реперфузії ішемічної ділянки по змозі максимально (первинно) уберегти не зачеплений ішемією серцевий м'яз від повної загибелі клітин (тобто від остаточного некрозу) і обмежити тим самим розвиток інфаркту гранично малою зоною. Інші (додаткові) заходи можуть спрямовуватися на поліпшення стану серцевого м'яза, насамперед у зоні інфаркту, як у гострій фазі захворювання, так і в постінфарктний період.

Сполуки, які застосовують згідно з винаходом для лікування зумовлених інфарктом міокарда уражень серцевого м'яза, в основному придатні завдяки цьому для використання в рамках терапії зазначеного захворювання. Їх можна застосовувати тому вже в гострій фазі захворювання, а також насамперед при постінфарктному лікуванні пацієнтів як після проведення фібринолітичної терапії, так і без даного лізису. При постінфарктному лікуванні пацієнтів з лізисом сполуки, які застосовують згідно з винаходом, дають насамперед також профілактичну дію, запобігаючи таким чином розвитку серцевої недостатності (функціональної недостатності міокарда), зумовленому перенесеним інфарктом міокарда. Сказане стосується також пацієнтів, при лікуванні яких використовували β-адреноблокатори.

У пацієнтів, які перенесли інфаркт без лізису захворювання переходить у хронічну фазу. Для таких пацієнтів у хронічній стадії особливе значення має той факт, що симпатична нервова система (СНС) відіграє важливу роль у регуляції серцево-судинної системи. Так, симпатична стимуляція являє собою найбільш важливий механізм підвищення серцевого викиду, оскільки ця стимуляція сприяє як підвищенню інтенсивності скорочення серцевого м'яза, так і підвищенню частоти серцевих скорочень. Гострий інфаркт міокарда спричиняє серед іншого активацію СНС, яка сприяє підтримці перфузійного тиску і перфузії тканини.

Така гостра ситуація може розвинути з переходом у хронічну фазу, в якій активація симпатичної нервової системи сприяє гіпертрофії і перебудові (ремодуляції) не зачепленого міокарда. Цей процес, однак, може перевищити допустиму міру, і СНС-активація, яка продовжується, може призвести з різних причин до небажаних наслідків:

1) Хронічну активацію центральної симпатичної нервової системи, оскільки вона посилює серцеву недостатність, слід розглядати як несприятливий чинник. При стійкій адренергічній стимуляції на серці у вигляді компенсації меншає кількість адренорецепторів. Наслідком же цього захисного механізму серця проти стійко підвищеного рівня катехоламінів є значне погіршення регуляції частоти і сили серцевих скорочень через автономну нервову систему.

2) Стимуляція СНС підвищує судинний тонус і тим самим збільшує навантаження на серці.

3) Підвищений рівень катехоламінів, що циркулюють, індукує фокальний (осередковий) некроз у серці і сприяє розвитку гіпертрофії серця.

4) Підвищений рівень катехоламінів у плазмі сприяє несприятливому посиленню частоти серцевих скорочень і виникненню в ряді випадків аритмій серця.

З урахуванням цього для попередження, відповідно щоб уникнути дуже сильної активації симпатичної нервової системи, доцільною може виявитися така стратегія лікування пацієнтів з інфарктом міокарда, яка включала б насамперед профілактику виникнення після перенесеного захворювання серцевої слабкості.

Несподівано було встановлено, що моксонідин, який застосовують згідно з винаходом при лікуванні інфаркту міокарда і/або при постінфарктному лікуванні, дає несподіваний ефект, який виявляється в ефективному, сприятливому для процесу одужування і/або реабілітації, впливі на функціональний стан серцевого м'яза і насамперед при постінфарктному лікуванні у хронічній стадії. Застосування моксонідину при постінфарктному лікуванні сприяє зменшенню маси серця і зниженню симпатичної активації, що підтверджується даними вимірювання рівня норадреналіну в плазмі. Тим самим моксонідин можна успішно застосовувати з метою знизити надмірну гіпертрофію серця, насамперед на подальших фазах в постінфарктний період. Крім того, моксонідин дозволяє знизити рівень норадреналіну в плазмі крові, завдяки чому забезпечується можливість ефективно нормалізувати симпатичну активацію після перенесеного інфаркту міокарда.

При пропонованому у винаході лікуванні уражень серцевого м'яза, зумовлених інфарктом міокарда, моксонідин і його фізіологічно прийнятні кислотно-адитивні солі можна включати до складу звичайних фармацевтичних композицій і вводити орально, внутрішньовенно або ж трансдермально. Так, зокрема, моксонідин і його фізіологічно прийнятні кислотно-адитивні солі можуть міститися у твердих або рідких фармацевтичних композиціях в ефективній, сприятливій для лікування і/або реабілітації функціонального стану серцевого м'яза, кількості спільно із звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами і/або носіями. Як приклади твердих препаратів, призначених для безпосереднього або поступового (продовженого) вивільнення активної речовини, можна назвати такі препарати, які призначають для орального введення, як таблетки, драже, капсули, порошки або грануляти, а також супозиторії і пластирі (так звані ТТС, трансдермальні терапевтичні системи). Ці тверді препарати поряд із звичайно використовуваними, в фармацевтиці допоміжними речовинами, наприклад замаслювачами, розпушувачами таблеток та ін., можуть містити в своєму складі також звичайно застосовувані у фармацевтиці неорганічні і/або органічні носії, такі, наприклад, як молочний цукор, тальк або крохмаль. У разі використання пластирів активну речовину вміщують до відповідного "резервуара", насамперед, наприклад, до матриці (зокрема до полімерної матриці). Рідкі препарати, такі як розчини, суспензії або емульсії активних речовин, можуть містити звичайні розріджувачі, такі як вода, олії і/або суспендувальні агенти, наприклад поліетиленгліколи тощо.

Можливе додаткове додавання й інших допоміжних речовин, таких, наприклад, як консерванти, смакові добавки і т.ін.

З активних речовин спільно з фармацевтичними допоміжними речовинами і/або носіями можна за звичайною технологією готувати суміші і композиції. Так, наприклад, для виготовлення твердих лікарських форм активні речовини можна змішувати за звичайною технологією з допоміжними речовинами і/або носіями і потім цю суміш гранулювати мокрим або сухим методом. Гранулят або порошки можна безпосередньо вміщувати в капсули або звичайним чином таблетувати. Так само можна виготовляти драже. Пластирі, відповідно трансдермальні терапевтичні системи можна виготовляти за звичайною технологією з використанням, наприклад, покривальної плівки, "резервуара" для активних речовин (самоклеюного або з додатковим адгезійним шаром) і захисної плівки, яку видаляють, при цьому в таких системах для регульованого вивільнення активних речовин можна передбачити матрицю або мембрану (тобто додаткову контрольну мембрану).

Експериментальні дослідження та їхні результати

Ефективність моксонідину при лікуванні інфаркту міокарда і насамперед у постінфарктний період можна підтвердити у стандартному досліді з визначення фармакологічних показань щодо впливу субстанцій на такі чинники, які впливають на функціональний стан серцевого м'яза після перенесеного інфаркту. Для підтвердження такого впливу на чинники, які впливають на функціональний стан серцевого м'яза, насамперед у хронічній стадії захворювання, проводять відповідні експерименти на тваринах, використовуючи в цих цілях, наприклад, пацюків лінії Wistar з хронічним інфарктом міокарда (ЕМ-пацюки).

При дослідженнях на ІМ-пацюках було встановлено, що рівень норадреналіну в плазмі після інфаркту різко зростає. У прогресуючих фазах серцевої недостатності рівень норадреналіну в плазмі може і далі підвищуватися. Ретельні дослідження на ІМ-пацюках дозволили встановити, що навіть через три тижні після інфаркту, тобто після так званого періоду лікування, частота серцевих скорочень (вимірювання *in vivo* на довільно вибраних пацюках у безсонному стані), як очевидно, залишалася підвищеною, тоді як рівень норадреналіну в плазмі все ще приблизно на 50% перевищував цей показник у так званих псевдоінфарктних пацюків (тобто пацюків, підданих уявній операції без лігування (перетяжки коронарної артерії)). Крім того, в центральній нервовій системі цих тварин спостерігався підвищений рівень метаболізму в паравентрикулярному гіпоталамусі і в Locus coeruleus (синій плямі), в якому регулюються симпатичні впливи на периферію. Дослідження поведінкової реакції інфарктних пацюків показали, що тварини виявляють підвищене почуття страху. Проведені на ІМ-пацюках спостереження дозволяють, таким чином, зробити висновок про те, що мало місце хронічне підвищення активації симпатичної нервової системи.

Піддослідні тварини і дозування

Описані нижче досліді проводили на самцях пацюків лінії Wistar (вага 270-320г, постачальник фірма Harlan Zeist, Нідерланди). Тварин витримували при 12-годинному циклі світло/темнота, тварини отримували в кожному випадку в достатній кількості стандартний для пацюків корм і воду. Одних тварин (ІМ-пацюків) піддавали операції з лігуванням коронарної (вінцевої) артерії, інших, псевдоінфарктних, пацюків піддавали операції без накладення такої лігатури (перетяжки). Після закінчення 24год 3-поміж ІМ-пацюків довільно вибирали декілька особин і потім імплантували їм осмотичні мінінасоси (типу Modell 2001 фірми Alzet) з метою підшкірного введення моксонідину в добовому дозуванні 3, відповідно 6 мг/кг або ж вводили тільки інертний

наповнювач. Лікування з використанням моксонідину проводили безперервно до завершення експериментів, які тривали протягом 3 тижнів після оперативного втручання.

Лікування (перетяжка) коронарної артерії

Ліву передню низхідну коронарну артерію лігували при анестезії пентобарбіталом (60мг/кг внутрішньочеревинно). Короткий опис операції: Після інтубації трахеї над четвертим реберним проміжком проводили надріз шкіри. Прилеглі м'язи розсовували і відводили вбік. Потім тваринам підключали штучну вентиляцію легень (частота 65-70/хв, робочий об'єм 3мл) і грудну порожнину розкривали за рахунок розділення міжреберних м'язів. Далі розкривали перикардій. Серце залишали в положенні *in situ* і під лівою коронарною (вінцевою) артерією поблизу місця відходження (початку) легеневої артерії накладали шов шовком 6-0. Потім шов стягували. Псевдоінфарктних тварин піддавали такій само процедурі, але без зазначеної вище перетяжки артерії. Ребра стягували шовком 3-0. Насамкінець м'язи повертали в початкове положення і шкіру зшивали.

Підготовка і збір проб крові

Через 19 днів після хірургічного втручання для перетяжки коронарної артерії пацюків повторно наркотизували пентобарбіталом і через стегову артерію вводили до абдомінальної аорти катетер (ПЕ-10, одержання тепловим зварюванням з ПЕ-50). Катетер поступово переміщували підшкірно до потилиці тварини, де його, залишивши один кінець виступати назовні, закріплювали і закривали. Після двох днів відпочинку тварин у день відбору проб до катетера з метою його подовження приєднували оброблений гепарином і заповнений фізіологічним розчином шланг і після щонайменше 60хв відбирали 2 проби крові по 1 мл кожна. Потім кров збирали в попередньо охолоджені пробірки, підготовлені з використанням 10мкл ЕДТК (0,1М). Після центрифугування плазму збирали в попередню охолоджену трубку, заповнену або 1,2мг глутатіону, або 10мкл аprotиніну (100МО; МО = міжнародні одиниці) з метою визначити вміст катехоламінів або передсерцевий натрійуретичний чинник (ПНЧ). Трубки з пробами витримували при -80°C. Концентрацію норадреналіну, адреналіну і дофаміну в плазмі виявляли з допомогою РХВР, тоді як ПНЧ аналізували з використанням методу РІА (радіоімунаналіз).

Дослідження колагену серця

Кількість інтерстиціального колагену визначали на 6-7 серцях піддослідних тварин, довільно вибраних з кожної експериментальної групи. Для цього серця фіксували шляхом перфузії з використанням формальдегіду, що містив 3,6мас.%-ий фосфатний буфер. Із шлуночків сердець після видалення передсердь і великих судин, починаючи від верхівки серця і до основи серця, нарізували 4 кільця, які потім

щонайменше протягом 24 год витримували у формальдегіді. Після такого фіксажу кільця зневоднювали і заливали парафіном. Депарафіновані зразки завтовшки 5мм спочатку протягом 5хв інкубували з використанням 0,2мас./об.%-го водного розчину фосфомолібденової кислоти, а потім протягом 45хв - 0,1мас.%-го барвника Sirius Rot F3BA (фірми Polysciences Inc., Нортгемптон, Великобританія) в насиченій пікриновій кислоті, після чого промивали протягом 2хв 0,01М соляною кислотою, зневоднювали і для подальших мікроскопічних досліджень заливали ентеланом (фірма Merck, Дармштадт, Німеччина). Вміст інтерстиціального колагену, видаленого від зони інфаркту, визначали у внутрішньошлунковій перегородці за інтенсивністю забарвлення барвником Sirius Rot при 40-разовому коефіцієнті збільшення на кожне серце.

Аналіз одержаних даних

Одержані дані, якщо не зазначено іншого, виражали у вигляді групового середнього \pm середнє стандартне відхилення. При цьому аналізували тільки дані, отримані в зоні інфаркту, включаючи основну частину вільної стінки серця лівого шлуночка, оскільки щодо менших зон інфаркту звичайно має місце повна гемодинамічна компенсація. Одержані дані аналізували за допомогою "однофакторного дисперсійного аналізу" (ANOVA), після якого проводили post-hoc-аналіз згідно з Бонферроні.

Результати досліджень

Дослідження проводили на чотирьох групах пацюків, які включали 2 групи інфарктних тварин, яким вводили моксонідин (добові дози 3 і 6, мг/кг), одну групу інфарктних тварин, яким не вводили моксонідин, і порівняльну групу, піддану псевдооперації (псевдоінфарктні пацюки). Перетяжка коронарної артерії спричиняла обширний інфаркт у вільній стінці лівого шлуночка. Смертність піддослідних тварин становила загалом близько 29%, причому цей показник у двох інфарктних групах був практично ідентичним. Дані по 5 тваринах, у яких добова доза моксонідину становила 6мг/кг, довелося виключити, оскільки ділянка інфаркту у них була дуже мала. Результати дослідів, де застосовували добову дозу 6мг/кг і, відповідно, 3мг/кг, наведено в таблиці 1 і детальніше розглянуто нижче. Наведені в таблиці 1 результати включають дані по групах у кількості від 7 до 14 особин, за винятком даних про колаген, і окремо дані по групах у кількості 6-7 особин.

Якщо на початку експериментів піддослідні тварини мали приблизно однакову вагу, то після лікування моксонідином вага інфарктних пацюків в порівнянні з вагою інфарктних пацюків, яким не вводили моксонідину, була трохи меншою, а в порівнянні з псевдоінфарктними пацюками їхня вага була помітно нижчою. Маса серця у інфарктних пацюків, яким вводили моксонідин, була значно меншою, ніж у інфарктних пацюків, не підданих такому лікуванню. Ці ефекти, як очевидно з таблиці 1, були зумовлені відмінностями в дозуванні, тобто залежали від того, чи вводили добову дозу в кількості 3 або 6мг/кг. Отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що завдяки введенню моксонідину вдавалося запобігти надмірній гіпертрофії серця.

У інфарктних тварин, яким не вводили моксонідин, спостерігалася визначена на основі рівня норадреналіну в плазмі і ПНЧ помітно вища нейрогуморальна активність. Рівень же ПНЧ в плазмі у тварин, підданих лікуванню моксонідином, в порівнянні з цим показником у інфарктних пацюків, яким не вводили моксонідин, залишався незмінним. Завдяки застосуванню моксонідину рівень норадреналіну в плазмі вдавалося знизити приблизно на 50% від аналогічного показника у псевдоінфарктних пацюків.

Як було встановлено, рівень норадреналіну в плазмі у інфарктних тварин, яким не вводили моксонідин, був значно підвищений і в три рази перевищував цей показник у псевдоінфарктних пацюків. Завдяки застосуванню моксонідину рівень норадреналіну у інфарктних тварин з групи, яким вводили добову дозу в кількості 6мг/кг, удавалося знизити майже на 50% від цього показника у псевдоінфарктних пацюків. У групи

тварин, яким вводили добову дозу 3мг/кг, спостерігалось значне зниження рівня норадреналіну в плазмі. Ці дані підтверджують, що добові дози моксонідину 3, відповідно 6мг/кг можуть забезпечити ефективне зниження активації симпатичної нервової системи після інфаркту міокарда.

Результати вимірювань щодо колагену серця у груп, яким вводили добову дозу 3, відповідно 6мг/кг, також наведені в таблиці 1.

Частота серцевих скорочень, виявлена у інфарктних тварин у стані неспання, була помітно вищою в порівнянні з цим показником у псевдоінфарктних пацюків. Такий тахікардії завдяки введенню моксонідину не тільки вдавалося запобігти, але й більш того: в інфарктних тварин, які отримували моксонідин, у порівнянні з псевдоінфарктними пацюками спостерігалось сповільнення серцевої діяльності, тобто зниження нормального ритму (брадикардія).

Таблиця 1

Дані дослідів на порівняльній групі псевдооперованих тварин (ПСЕВДО), на інфарктних тваринах, які не зазнавали лікування (ІНФАРКТ) і на тваринах, яким вводили моксонідин (ІНФ + МОКС); добова доза 3мг/кг і добова доза 6мг/кг

	ПСЕВДО	ІНФАРКТ	ІНФ + МОКС (3мг)	ІНФ + МОКС (би МГ)
Кількість піддослідних тварин	8-14	7-12	7	6-7
Вага тіла (г)	333±7	320±10	301±5	299±9*
Маса серця (мг)	1174±37	1543±75*	1408±104	1076±24 [#]
Співвідношення маса серця/вага тіла	3,5±0,1	4,7±0,3*	4,7±0,4*	3,6±0,2 [#]
Частота серцевих скорочень (удари/хв)	35±17	387±8*	334±12 [#]	321±6и**
САТ (мм рт. стовпчика)	111±2	98±3*	87±3*	100±5
НА-рівень в плазмі	199±30	578±143*	345±108	96±20 [#]
ПНЧ в плазмі (пг/мл)	38±3	53±5	(54±2, n-3)	61±8
Інтерстиціальний колаген (%)	1,3±0,1	2,2±0,3*	2,4±0,2*	1,4±0,1

Прийняті скорочення:

САТ позначає середній артеріальний тиск;

НА позначає норадреналін;

ПНЧ позначає предсердний натрійуретичний чинник;

* значно відрізняється від псевдоінфарктних пацюків;

[#] значно відрізняється від інфарктних пацюків, які не зазнавали лікування.

Наведені результати експериментів однозначно підтверджують той факт, що завдяки застосуванню моксонідину при лікуванні інфаркту міокарда і насамперед при лікуванні в постінфарктному періоді вдається ефективно впливати на функціональний стан серцевого м'яза. На основі даних про рівень катехоламінів в плазмі можна зробити висновок, що моксонідин забезпечує можливість ефективно нормалізувати активацію симпатичної нервової системи в інфарктних тварин. Цей висновок підтверджують дані про частоту серцевих скорочень (in vivo, на тваринах у стані неспання), оскільки частота серцевих скорочень у пацюків, яким вводили моксонідин, була навіть нижчою, ніж у псевдоінфарктних пацюків. Цей чинник зумовлений приблизно дією моксонідину швидше у хронічній, а не в гострій стадії інфаркту, оскільки при лікуванні в гострій стадії зниження частоти серцевих скорочень супроводиться зростанням середнього артеріального тиску, яке при лікуванні в хронічній стадії не спостерігається. При цьому враховується ефективність дії моксонідину загалом. Хоч позитивні ефекти, які досягаються щодо співвідношення маса серця/вага тіла, не можна, мабуть, оцінити однозначно, а дані про вміст інтерстиціального колагену пояснити незначним ефектом ремодуляції (перебудови), проте отримані результати вказують на цілком очевидну тенденцію: моксонідин має профілактичну дію проти надмірної гіпертрофії серця і небажаної ремодуляції.

Таким чином, наведені вище результати проведених експериментів свідчать про те, що моксонідин і його кислотно-адитивні солі дають ефективний, сприятливий для одужування і/або реабілітації, вплив на стан серцевого м'яза після перенесеного інфаркту міокарда і їх можна тим самим застосовувати для лікування зумовлених інфарктом уражень серцевого м'яза у людини і великих ссавців, при цьому таке лікування можна проводити як у гострій стадії захворювання, так і насамперед в постінфарктному періоді. При цьому моксонідин, насамперед при постінфарктному лікуванні, може давати профілактичну дію на прогресуючий розвиток серцевої слабкості після захворювання. Призначувані дози моксонідину або його кислотно-адитивних солей можна підбирати в кожному випадку індивідуально і вони можуть варіюватися залежно від особливостей стану пацієнта і форми застосування. Як правило, при лікуванні інфаркту в гострій стадії захворювання, відповідно в постінфарктному періоді добову дозу для орального введення людині призначають у межах від 0,05 до 5мг, бажано приблизно від 0,25 до 3мг. При цьому моксонідин і його кислотно-адитивні солі в складі відповідних фармацевтичних композицій можна призначати як для негайного, так і для пролонгованого, і/або регульованого вивільнення контрольованої активної речовини. Фахівцям при цьому очевидно, що вміст діючої речовини в композиціях з пролонгованим, контрольованим і/або регульованим вивільненням останнього може бути вищим у порівнянні з композиціями, призначеними для його негайного вивільнення.

Нижче на прикладі детальніше пояснено технологію приготування і склад однієї з можливих фармацевтичних композицій, яка містить моксонідин, для застосування при лікуванні інфаркту міокарда і/або при постінфарктному лікуванні, при цьому даний приклад ніяким чином не обмежує обсяг винаходу.

Приклад 1

Моксонідиновмісні таблетки в плівковій оболонці

Склад:

Серцевина таблеток:

Моксонідин	0,025 частин
лактоза	9,575 частин
повідон USP	0,070 частин
кросповідон USP	0,300 частин
стеарат магнію	0,030 частин
(вода	<u>0.750 частин)</u>

загальна кількість твердої речовини 10,000 частин

Плівкова оболонка:

Гідроксипропілметилцелюлоза 30%-а водна дисперсія	0,156 частин
етилцелюлози	0,480 частин
(= тверда речовина)	(0,144 частин)
поліетиленгліколь 6000	0,030 частин
діоксид титану	0,150 частин
тальк	0,1197 частин
червоний оксид заліза	0,0003 частин
(вода	<u>3.864 частин)</u>

загальна кількість твердої речовини 0.600 частин

загальна кількість суспензії плівкової оболонки 4,800 частин

Для нанесення оболонки на 10000 таблеток вагою 100мг кожна потрібно 4,8кг зазначеної вище суспензії

Одержання серцевини таблеток:

З моксонідину і лактози готують суміш, після чого цю суміш зволожують розчином зв'язувального повідон у воді, ретельно розминають при перемішуванні і отриманий продукт розстилають на ґратчастих полицях і сушать при температурі порядку 50°C до кінцевого вмісту води максимум 0,5%. Висушений продукт пропускають крізь сито з розміром вічок 0,75мм (машина Фрюїтта). Змішавши отриманий гранулят із кросповідоном і стеаратом магнію, здійснюють таблетування з отриманням у результаті серцевини таблеток вагою 100мг кожна і вмістом 0,25мг активної речовини відповідно.

Одержання суспензії для плівкової оболонки:

Гідроксипропілметилцелюлозу і поліетиленгліколь 6000 розчиняють в одній частині води. Потім до цього розчину додають при перемішуванні суспензію з тальку, діоксиду титану і оксиду заліза в воді, що залишилася. Одержану суспензію при легкому перемішуванні розводять 30%-ою водною дисперсією етилцелюлози.

Нанесення плівкової оболонки на серцевину таблеток:

Зазначену вище суспензію напильовали на серцевину таблеток за допомогою апарату для нанесення плівкового покриття при одночасному нагріванні серцевини до температури порядку 40°C нагрітим до приблизно 70°C повітрям. Насамкінець виготовлені таким шляхом таблетки з плівковим покриттям піддавали протягом 16 год сушінню при температурі порядку 45°C.