



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94980 (13) C2

(51) МПК (2011.01)  
A61K 31/495 (2006.01)  
A61K 9/22 (2006.01)  
A61P 9/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ У ФОРМІ МАТРИКСНОЇ ТАБЛЕТКИ З ПРОЛОНГОВАНОЮ ДІЄЮ (ВАРІАНТИ) І СПОСОБИ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ)

1

(21) а200907425  
(22) 15.07.2009  
(24) 25.06.2011  
(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.  
(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ  
(73) ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ  
(56) UA 12297 U, 16.01.2006  
EP 1 195 160 A1, 10.04.2002  
UA 80087 C2, 27.08.2007  
UA 200711921 A, 29.10.2007  
RU 2007142557 A, 27.05.2009  
CZ 20060008 A3, 11.07.2007  
JP 61212517 A, 20.09.1986  
(57) 1. Лікарський засіб триметазидину дигідрохлориду у формі матриксної таблетки з пролонгованою дією, який містить триметазидину дигідрохлорид, гідрофільні речовини, що включають гідрофільний наповнювач, гідрофільний структуроутворювач, нерозчинні речовини, що включають полімер метакрилової кислоти, гідрофобну речовину, і допоміжні речовини, який відрізняється тим, що для забезпечення вивільнення протягом 12 годин при фіксованому терапевтичному вмісті триметазидину дигідрохлориду він містить, мас. %:

гідрофільні речовини	45,4-46,4
в тому числі, триметазидину дигідрохлорид	9-25
нерозчинні речовини	52,2-54,0
в тому числі, полімер метакрилової кислоти	26,0-27,0
допоміжні речовини	решта.

2. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як гідрофільний наповнювач використовують манітол.  
3. Лікарський засіб за п. 2, який відрізняється тим, що кількість манітолу становить 7,5-14,5 %.  
4. Лікарський засіб за п. 3, який відрізняється тим, що кількість манітолу становить 7,9-14,17 %.  
5. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як гідрофільний структуроутворювач використовують мікрокристалічну целюлозу.  
6. Лікарський засіб за п. 5, який відрізняється тим, що кількість мікрокристалічної целюлози становить 12-22 %.

2

7. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як полімер метакрилової кислоти використовують еудрагіт RS PO.  
8. Лікарський засіб за п. 7, який відрізняється тим, що кількість еудрагіту RS PO становить 26-27 %.  
9. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як нерозчинну гідрофобну речовину використовують віск монтановий.  
10. Лікарський засіб за п. 9, який відрізняється тим, що кількість воску монтанового становить 26-27 %.  
11. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як допоміжні речовини використовують змащувальні та ковзні речовини.  
12. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як допоміжну речовину використовують магнію стеарат.  
13. Лікарський засіб за п. 12, який відрізняється тим, що кількість магнію стеарату становить 0,5-1,5 %.  
14. Лікарський засіб триметазидину дигідрохлориду у формі матриксної таблетки з пролонгованою дією, який містить триметазидину дигідрохлорид, гідрофільні речовини, що включають гідрофільний наповнювач, гідрофільний структуроутворювач, нерозчинні речовини, що включають полімер метакрилової кислоти, гідрофобну речовину і допоміжні речовини, який відрізняється тим, що для забезпечення вивільнення протягом 24 годин при фіксованому терапевтичному вмісті триметазидину дигідрохлориду він містить, мас. %:

гідрофільні речовини	33,0-34,7
в тому числі, триметазидину дигідрохлорид	13,6-16,7
нерозчинні речовини	52,2-54,0
в тому числі, полімеру метакрилової кислоти	26,0-27,0
допоміжні речовини	решта.

15. Лікарський засіб за п. 14, який відрізняється тим, що як гідрофільний наповнювач використовують манітол.  
16. Лікарський засіб за п. 15, який відрізняється тим, що кількість манітолу становить 6-7 %.

(13) C2

(11) 94980

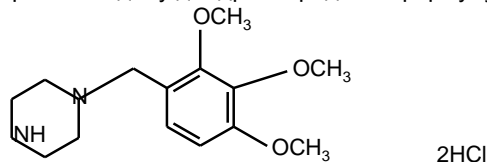
(19) UA

17. Лікарський засіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що кількість манітолу становить 6-6,6 %.
18. Лікарський засіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що як гідрофільний структуроутворювач використовують мікрокристалічну целюлозу.
19. Лікарський засіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що кількість мікрокристалічної целюлози становить 12,4-12,6 %.
20. Лікарський засіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що як полімер метакрилової кислоти використовують еудрагіт RS PO.
21. Лікарський засіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що кількість еудрагіту RS PO становить 45,2-45,6 %.
22. Лікарський засіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що як нерозчинну гідрофобну речовину використовують віск монтановий гліколевий.
23. Лікарський засіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що кількість воску монтанового гліколевого становить 19-21 %.
24. Лікарський засіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що як допоміжні речовини використовують змащувальні та ковзні речовини.
25. Лікарський засіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що як допоміжну речовину використовують магнію стеарат.
26. Лікарський засіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що кількість магнію стеарату становить 0,5-1,5 %.
27. Спосіб одержання лікарського засобу триметазидину дигідрохлориду у формі матричної таблетки з пролонгованою дією за п. 1, що включає завантаження компонентів, їх перемішування, зволоження, сушіння, калібрування, опудрювання та пресування таблетки, який **відрізняється** тим, що триметазидину дигідрохлорид завантажують в

- установку киплячого шару для грануляції та покриття таблеток разом з целюлозою мікрокристалічною, манітолом і воском монтановим, перемішують компоненти зі швидкістю повітря 2500-3100 м<sup>3</sup>/год. та температурою 65-75 °С, зволожують спиртовим розчином еудрагіту RS PO, висушують при температурі повітря 40-50 °С, а одержаний сухий гранулят опудрюють магнію стеаратом.
28. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що пігулки-ядра покривають плівковим покриттям OPADRYII.
29. Спосіб одержання лікарського засобу триметазидину дигідрохлориду у формі матричної таблетки з пролонгованою дією за п. 14, що включає завантаження компонентів, їх перемішування, зволоження, сушіння, калібрування, опудрювання та пресування пігулок-ядер, який **відрізняється** тим, що попередньо готують спиртовий 22,5 % розчин еудрагіту RS PO, для чого 65 % прописаного рецептурою еудрагіту RS PO розчиняють у спирті, триметазидину дигідрохлорид, манітол і 50 % воску монтанового змішують та зволожують половиною 22,5 % розчину еудрагіту RS PO, вологу суміш гранулюють, висушують при температурі 40-50 °С, калібрують через сітку з діаметром отворів 0,7-1 мм, змішують з тими, що залишилися, половиною воску монтанового, порошку RS PO і мікрокристалічною целюлозою, всю порошоківу суміш зволожують залишком 22,5 % спиртового розчину RS PO, вологу масу знов сушать при температурі 40-50 °С, одержану суху суміш калібрують через сітку з діаметром отворів 1 мм, змішують з магнієм стеаратом.
30. Спосіб за п. 29, який **відрізняється** тим, що таблетки-ядра покривають плівковим покриттям OPADRY II.

Винахід належить до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення, виробництва і застосування препарату серцево-судинної дії - триметазидину дигідрохлориду у формі таблеток з регульованим звільненням лікарської речовини протягом тривалого часу, що з урахуванням кінетики біотрансформації забезпечує стабільний рівень концентрації активної речовини.

Триметазидину дигідрохлорид має формулу:



Це білий мікрокристалічний порошок, добре розчинний у воді до 80 %, і саме тому швидко засвоюється організмом та підтримує енергетичний обмін у клітинах, підвищує рівень аденозинтрифосфату, захищаючи клітини від гіпоксії. Триметазидину дигідрохлорид застосовується для профілактики стенокардії, для лікування ішемії, запаморочення судинного походження.

У патенті FR 2 490 963, A61K 9/20, 1982, показано, що добова доза триметазидину дигідрохлориду 60 мг повинна бути роздроблена на триразове застосування. Однак при цьому не досягається рівномірне звільнення триметазидину дигідрохлориду протягом доби, особливо перед уранішнім застосуванням, а в цей час найчастіше трапляються критичні моменти серцевої діяльності.

Тому актуальним є створення препарату з пролонгованим звільненням діючої речовини.

З патенту EP 1 108 424 A1, A61K 9/22, 2000 (захищений в Україні під UA № 80087) відомо метод одержання матричної таблетки для пролонгованого звільнення триметазидину дигідрохлориду після орального застосування. Контрольована пролонгація звільнення досягається застосуванням похідних целюлози. Згідно з цим патентом полімер, що забезпечує контрольоване звільнення триметазидину дигідрохлорид, застосовується у дозі від 25 до 50 % загальної маси таблетки. Як полімер можуть використовуватися гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), що мають в'язкість від 100 сП до 100 000 сП. Перевага при цьому надається в'язкості у 4000 сП. Згідно з цим способом вологу грануляцію виконують шляхом змішування триметазидину дигідрохлориду, полівінілпіролідом-

ну і розчинника з подальшим змочуванням одержаної суміші. Гранулянт, одержаний у такий спосіб, змішують з похідним целюлози; після цього додають змашувальний агент і агента, що підвищує плинність. Потім одержану суміш пресують.

У цьому способі не показано звільнення 60 мг триметазидину дигідрохлориду протягом 24 годин.

У таких матричних таблетках швидкість звільнення залежить від характеру пор матриці та умов її формування. Однією з умов досягнення необхідного звільнення є зменшення розчинності діючої речовини.

У патенті EP 1 195 160 A A61K 9/20, 2005 запропоновано використання гідроколідного матеріалу, наприклад, похідних целюлози, альгінатів, карбомерів, гуарової або ксантанових смол, гідрофобного полімеру, наприклад, жирних кислот, спиртів, ефірів, деяких восків, або комбінації гідрофобного полімеру з гідрофільним матеріалом, грануляцію триметазидину дигідрохлориду з сумішшю, наприклад, стеаринової кислоти з гліцерил пальмітатами, шелаком, полівінілхлоридом, порошками поліетилену, лаками та іншими для створення пролонгованого вивільнення триметазидину дигідрохлориду. Використовуючи методи вологої грануляції або грануляції плавленням з подальшою екструзією та просіванням, можна одержати таблетки, які містять 60 мг триметазидину. Такий метод дає можливість одержати вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro*. Програма вивільнення скорегована за 1 годину при pH 1,2 30-34%, а потім у фосфатному буфері pH 6,8 за 2 години 42-48 %, за 3 години 52-58%, за 4 години 62-68 %, за 5 годин 72-78 %, за 6 годин 78-82 %, за 7 годин 82-86 %, за 8 годин 85-88 %, за 9 годин 87-92 %, за 10 годин 91-94 %, за 11 годин 93-96%, за 12 годин 95-99 %.

У цьому патенті пропонуються декілька способів одержання таблеток:

а) грануляція триметазидину дигідрохлориду з наповнювачем, гідроколідними матеріалами та іншими допоміжними речовинами методами розплавлення або екструзії, сушіння, калібрування, змішування з іншими допоміжними речовинами, які подаються у міжгрануляційну фазу, таблетування та покриття полімерною оболонкою;

б) грануляція триметазидину дигідрохлориду з наповнювачем, гідрофобними матеріалами та іншими допоміжними речовинами методами розплавлення або екструзії, сушіння, калібрування, змішування з іншими допоміжними речовинами, які подаються у міжгрануляційну фазу, таблетування та покриття полімерною оболонкою;

с) грануляція триметазидину дигідрохлориду з наповнювачем, частиною гідрофобного матеріалу та іншими допоміжними речовинами методами вологої грануляції або розплавленням, грануляція другої частини гідрофобного матеріалу, можливо, тими ж методами, екструзія, сушіння, калібрування, змішування з іншими допоміжними речовинами, які подаються у міжгрануляційну фазу, таблетування та покриття полімерною оболонкою.

У патенті фірми Ranbaxy Lab.Ltd. WO 200903451 A2 від 19.03.2009 A61K 9/22, A61K 31/495, A61P 9/10 триметазидину дигідрохлорид

диспергується у розплавленому нерозчинному полімері, воску, жирних кислотах, охолоджується, гранулюється, змішується з полімерами, що набрякають, та рештою допоміжних речовин і пресується, утворюючи монолітну матрицю. Ця матриця забезпечує розчинення триметазидину дигідрохлориду протягом 24 годин, при цьому за 16 годин розчиняється не менше 75 % діючої речовини.

Використання як наповнювача манітолу виявилось знахідкою фірми Servier для таблеток з триразовим застосуванням по 20 мг триметазидину дигідрохлориду. Істотним недоліком матричних таблеток є те, що в них як наповнювач використовується нерозчинний наповнювач - кальцію дигідрофосфат замість манітолу. Відомо, що манітол покращує проведення окислювально-відновних процесів у клітинах (Suzuki et al. JP 2008266203 A61K 31/03, A61P 3/10, A61P 21/04) і сприяє швидкості проведення інших процесів у клітинних структурах, тоді як іони кальцію ускладнюють ці процеси.

Крім того, використані гелеутворюючі полімери створюють гелеву матрицю, в якій пролонгація звільнення залежить від в'язкості утворюваного гелю та його міцності. При практичному використанні такої таблетки ці показники залежатимуть від часу застосування, їжі, від її складу. Більш незалежними від їжі та моторики кишкового тракту є тверді матриці, що витримують механічні навантаження, не деформуючись, а діюча речовина та деякі розчинні компоненти поступово розчиняються і завдяки дифузії крізь пори таблетки або шляхом поступової ерозії звільняються з лікарської форми.

Такою є вибрана за прототип матрична таблетка з регульованим звільненням триметазидину дигідрохлориду, що включає полімер метакрилової кислоти, віск монтановий гліколевий і допоміжні речовини при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

триметазидину дигідрохлорид	15-30
полімер метакрилової кислоти	20-31
віск монтановий гліколевий	20-31
допоміжні речовини	до 100

[UA №12297 U, A61K 31/495,2005].

Недоліком заявленого складу є те, що при 30 % вмісті діючої речовини відносно середньої маси таблеток-ядер недостатнім є вміст інших компонентів, зокрема наповнювача, для забезпечення розчинення протягом 8 годин.

Недоліком є також те, що неможливо єдиним складом допоміжних речовин створити таблетки, які забезпечували би одноразове та дворазове використання цього препарату - розчинення не менше 80 % протягом 8 годин для дворазового застосування і більше 90 % протягом 18 годин для одноразового застосування.

Спосіб одержання зазначених матричних таблеток, що є найближчим до способу, який заявляється, здійснюють методом вологої грануляції. Для цього полімер метакрилової кислоти, наприклад, еудрагіт RS PO, розчиняють в органічному розчиннику і зволожують цим розчином суміш триметазидину дигідрохлориду, наповнювача (манітолу, лактози, кальцію дигідрофосфату), воску

монтажного гліколевого, розпушувача (мікрокристалічної целюлози). Вологу суміш гранулюють, сушать, опудрюють магнію стеаратом, пресують і покривають таблетки розчином Opadry у воді.

Недоліком цього способу є те, що у заявлених матеріалах експериментально не показана можливість збільшення часу розчинення до 16-24 годин, як це потрібно для дози 60-70 мг триметазидину дигідрохлориду. Заявлені 12 годин у матеріалах патенту також не підтверджуються експериментальними матеріалами, а проведена перевірка не підтверджує цього результату.

Ще одним недоліком цього складу є те, що у заявлених матеріалах показана можливість застосування різних наповнювачів: манітолу, лактози, кальцію гідрофосфату дигідрату, що розрізняються своєю розчинністю, але ані у формулі патенту, ані в описі не зазначено, як впливає ця відмінність на склад та технологію виготовлення. Використання наповнювачів з різними технологічними властивостями, кристалічною структурою, розчинністю, поведінкою при зволоженні поза сумнівом впливає на структуру твердої матриці.

В основу винаходу поставлено задачу створення лікарського засобу триметазидину дигідрохлориду у формі матричної таблетки з пролонгованою дією шляхом підбору складу компонентів, їх кількості для забезпечення дії триметазидину дигідрохлориду протягом 12 годин для дози 35 мг триметазидину дигідрохлориду і 24 години для дози 60 мг триметазидину дигідрохлориду з можливістю використання препарату два або один рази на добу.

Друга задача, яку поставлено в основу винаходу, - це створення способу одержання лікарського засобу триметазидину дигідрохлориду у формі матричної таблетки з пролонгованою дією, що забезпечує різний час вивільнення триметазидину дигідрохлориду.

Поставлену задачу вирішують тим, що лікарський засіб триметазидину дигідрохлориду у формі матричної таблетки з пролонгованою дією, який містить триметазидину дигідрохлорид, гідрофільні речовини, що включають гідрофільний наповнювач, гідрофільний структуроутворювач, нерозчинні речовини, що включають полімер метакрилової кислоти, гідрофобну речовину, і допоміжні речовини, згідно з винаходом, для забезпечення вивільнення протягом 12 годин при фіксованому терапевтичному вмісті триметазидину дигідрохлориду він містить, мас. %:

гідрофільні речовини	45,4-46,4
в тому числі, триметазидину дигідрохлорид	9-25
нерозчинні речовини	52,2-54,0
в тому числі, полімер метакрилової кислоти	26,0-27,0
допоміжні речовини	решта.

Як гідрофільний наповнювач використовують манітол.

Кількість манітолу становить 7,5-14,5 %, переважно 7,9-14,17 %.

Як гідрофільний структуроутворювач використовують мікрокристалічну целюлозу.

Кількість мікрокристалічної целюлози становить 12-22 %.

Як полімер метакрилової кислоти використовують еудрагіт RS PO.

Кількість еудрагіту RS PO становить 26-27 %.

Як нерозчинну гідрофобну речовину використовують віск монтажний.

Кількість воску монтажного становить 26-27 %.

Як допоміжні речовини використовують змащувальні та ковзні речовини.

Як допоміжну речовину можуть використовувати магнію стеарат.

Кількість магнію стеарату становить 0,5-1,5 %.

Поставлену задачу вирішують також тим, що лікарський засіб триметазидину дигідрохлориду у формі матричної таблетки з пролонгованою дією, який містить триметазидину дигідрохлорид, гідрофільні речовини, що включають гідрофільний наповнювач, гідрофільний структуроутворювач, нерозчинні речовини, що включають полімер метакрилової кислоти, гідрофобну речовину і допоміжні речовини, згідно з винаходом, для забезпечення вивільнення протягом 24 годин при фіксованому терапевтичному вмісті триметазидину дигідрохлориду він містить, мас. %:

гідрофільні речовини	33,0-34,7
в тому числі, триметазидину дигідрохлорид	13,6-16,7
нерозчинні речовини	52,2-54,0
в тому числі, полімеру метакрилової кислоти	26,0-27,0
допоміжні речовини	решта.

Як гідрофільний наповнювач використовують манітол.

Кількість манітолу становить 6-7 %, переважно 6-6,6 %.

Як гідрофільний структуроутворювач використовують мікрокристалічну целюлозу.

Кількість мікрокристалічної целюлози становить 12,4-12,6 %.

Як полімер метакрилової кислоти використовують еудрагіт RS PO.

Кількість еудрагіту RS PO становить 45,2-45,6 %.

Як нерозчинну гідрофобну речовину використовують віск монтажний гліколевий.

Кількість воску монтажного гліколевого становить 19-21 %.

Як допоміжні речовини використовують змащувальні та ковзні речовини.

Як допоміжну речовину можуть використовувати магнію стеарат.

Кількість магнію стеарату становить 0,5-1,5 %.

Другу поставлену задачу вирішують тим, що у способі одержання лікарського засобу триметазидину дигідрохлориду у формі матричної таблетки з пролонгованою дією, який включає завантаження компонентів, їх перемішування, зволоження, сушіння, калібрування, опудрювання та пресування таблетки, згідно з винаходом, триметазидину дигідрохлорид завантажують в установку киплячого шару для грануляції та покриття таблеток разом з целюлозою мікрокристалічною, манітолом та воском монтажним, перемішують компоненти зі шви-

дікстію повітря 2500-3100 м<sup>3</sup>/год. і температурою 65-75 °С, зволожують спиртовим розчином еудрагіту RS PO, висушують при температурі повітря 40-50 °С, а одержаний сухий гранулят опудрюють магнію стеаратом.

Таблетки-ядра покривають плівковим покриттям OPADRYII.

Другу поставлену задачу вирішують також тим, що у способі одержання лікарського засобу триметазидину дигідрохлориду у формі матричної таблетки з пролонгованою дією, який включає завантаження компонентів, їх перемішування, зволоження, сушіння, калібрування, опудрювання та пресування пігулок-ядер, згідно з винаходом, попередньо готують спиртовий 22,5 % розчин еудрагіту RS PO, для чого 65 % еудрагіту RS PO, прописаного рецептурою, розчиняють у спирті, триметазидину дигідрохлорид, манітол та 50 % воску монтанового змішують і зволожують половиною 22,5 % розчину еудрагіту RS PO, вологу суміш гранулюють, висушують при температурі 40-50 °С, калібрують через сітку з діаметром отворів 0,7-1 мм, змішують з тими, що залишилися, половиною воску монтанового, порошку RS PO і мікрокристалічною целюлозою, всю порошкову суміш зволожують залишком 22,5 % спиртового розчину RS PO, вологу масу знов висушують при температурі 40-50 °С, одержану суху суміш калібрують через сітку з діаметром отворів 1 мм, змішують з магнієм стеаратом.

Таблетки-ядра покривають плівковим покриттям OPADRY II.

Технічний результат, який одержується завдяки запропонованому рішення, полягає у тому, що створюється можливість одержання лікарського препарату одного якісного складу з різними програмами вивільнення діючої речовини. Знайдені закономірності кількісного співвідношення компонентів та способів одержання дозволяють прогнозувати швидкість вивільнення триметазидину дигідрохлориду і порядок застосування препарату. Враховуючи те, що останнім часом лікарі рекомендують застосовувати цей препарат протягом тривалого часу, позитивним результатом є те, що незалежно від часу вивільнення таблетка більше доби знаходиться цілою у шлунково-кишковому тракті і застосовані допоміжні речовини не впливають ані на стінки кишечника, ані на його мікрофлору.

Кінетика виділення триметазидину дигідрохлориду при дворазовому споживанні і дозі 35 мг має такі характеристики: за годину після прийому - 25-45 %, через 3 години - 43-63 %, через 8 годин - не менше, ніж 80 %; при одноразовому прийомі і дозі 60 мг: за годину - 8-26 %, через 3 години - 16-36 %, через 6 годин - 34-59 %, через 16 годин - не менше, ніж 85 %, через 18 годин - не менше 90 %.

Така кінетика розчинення підтверджується для таблеток з 35 мг і 60 мг триметазидину дигідрохлориду теоретично розрахованими фармакокінетичними показниками: концентрація у плазмі  $C_{ss} = 84$  нг/мл, час напіврозпаду - 6 годин,  $T_{max} = 1,8 \pm 0,7$  години.

Матриця формується із суміші двох водорозчинних кристалічних речовин - триметазидину дигідрохлориду і манітолу з гідрофільною обмежено речовиною, що набрякає і має пористу структуру, сформовану дрібними кристалами - мікрокристалічною целюлозою. Ця суміш обробляється гідрофобною речовиною - мікронізованим воском, і частки порошкової маси покриваються плівкою з полімеру метакрилової кислоти з незалежною від  $R_h$  малою швидкістю дифузії водних розчинів. Таким полімером є еудрагіт RSPO.

Введення до складу матриці розчинної та гідрофобної речовин показало, що при значному збільшенні маси таблетки (у таблетках по 35 мг від 140 до 360 мг) ефективна кількість воску практично постійна - 26,2-27% від маси таблетки. Для таблеток із середньою масою від 360 мг до 440 мг, що містять 60 мг триметазидину дигідрохлориду і вивільняють його протягом 24 годин, ефективна кількість воску практично постійна і становить близько 20%. Кількість полімеру RS PO також практично незмінна і становить 26-27 % для таблеток по 35 мг та з вивільненням 12 годин і 45-46 % - для таблеток по 60 мг.

Для таблеток по 35 мг та з вивільненням 12 годин сумарний відсоток гідрофільних речовин становить 45,4-45,8%. Для таблеток з середньою масою від 360 мг до 440 мг, що містять 60 мг триметазидину дигідрохлориду і вивільняють його протягом 24 годин, сумарний вміст гідрофільних компонентів становить 33-34,7 % маси матриці.

Створюється також можливість використання манітолу як наповнювача.

Однчасне застосування мікрокристалічної целюлози та гідрофобної пластичної речовини - воску монтанового привело до створення закритих пористих структур, що містять суміші гідрофільних речовин, - триметазидину дигідрохлориду і манітолу.

Таким чином, запропонована матриця, яка на відміну від гелевих матриць, що мають відкриту пористу структуру з полімерами типу гідроксипропілметилцелюлози та монолітичних полімерних матриць, має пористу структуру з програмованим вивільненням гідрофільних речовин. Одержані результати дають підставу стверджувати, що запропонований склад таблетки з технічними рішеннями щодо її одержання створює новий тип твердої матриці, яка займає проміжне місце між твердою матрицею, що звільняє діючу речовину шляхом ерозії з поверхні таблетки, і гелевою матрицею, що звільняє речовину шляхом дифузії крізь в'язкий шар набряклого полімеру. Створена матриця завдяки системі закритих пор і рівномірному розподілу ліофільних часток гідроксипропілметилцелюлози утворює тверду пористу матрицю, пори якої утворили частки гідроксипропілметилцелюлози, що поглинають розчин речовини, а потім поступово виділяють його.

Винахід пояснюється прикладами.

Склад таблетки-ядра, визначений у мас.% маси таблетки-ядра і наведений у Таблиці 1.

Таблиця 1

Склад таблетки	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
Триметазидину дигідрохлорид	25	14	9,72
Манітол	7,9	12,4	14,17
Еудрагіт RS PO	27	26,96	26,92
Віск монтановий гліколевий	26,2	26,16	26,13
Мікрокристалічна целюлоза	12,9	19,2	21,56
Магнію стеарат	1	1,28	1,5
Спирт етиловий або ізопропіловий у достатній кількості			
Маса таблетки-ядра	140 мг	250 мг	360 мг
Покриття Opadry	8мг	15 мг	20 мг
Вода очищена			

Вода очищена та спирт етиловий або ізопропіловий використовуються і випаровуються у технологічному процесі, тому не входять до складу кінцевого продукту та загальної маси таблетки.

#### Спосіб одержання

Крок 1. Зважують прописану у прикладах 1-3 кількість еудрагіту RS PO, спирту етилового або ізопропілового і готують 22,5 % розчин полімеру в спирті.

Крок 2. Зважують триметазидину дигідрохлорид, манітол, целюлозу, віск монтановий і поміщають у установку киплячого шару.

Крок 3. Перемішують порошки протягом 30 хв., подаючи повітря очищене зі швидкістю 2500-3100 м /година.

Крок 4. Піднімають температуру у камері до 65° і подають розчин з кроку 1.

Крок 5. Сушать гранулят до залишкової вологості 2-3 %, вивантажують, калібрують через сітку з діаметром отворів 1 мм.

Крок 6. Зважують магнію стеарат, додають до грануляту і перемішують протягом не більше 3 хв.

Крок 7. Пресують пресінструментом таблетки із середньою масою, що відповідає прикладам 1-3, міцністю на роздавлювання не нижче 80Н, стиранистю не більше 0,2 %.

Крок 8. Покриття OPADRYII розчиняють у воді до концентрації 18 %.

Крок 9. Таблетки поміщають в апарат для нанесення покриттів і покривають їх розчином з кроку 7, до сухого покриття на поверхні таблетки масою, зазначеною у прикладах 1-3.

Таблиця 2

Склад таблетки	Приклад 4	Приклад 5	Приклад 6
Триметазидину дигідрохлорид	16,2	15,0	13,95
Манітол	6,0	6,25	6,51
Еудрагіт RS PO	45,14	45,25	45,12
Віск монтановий гліколевий	18,9	20,0	20,93
Мікрокристалічна целюлоза	12,46	12,5	12,56
Магнію стеарат	1,0	1,0	0,93
Спирт етиловий або ізопропіловий у достатній кількості			
Маса пігулки-ядра	370 мг	400 мг	430 мг
Покриття Opadry	20 мг	22 мг	25 мг

#### Спосіб одержання

Крок 1. Зважують 65 % прописаної прикладами 4-6 кількості еудрагіту RSPO та спирту етилового або ізопропілового і готують 22,5 % розчин полімеру у спирті.

Крок 2. Зважують триметазидину дигідрохлорид, манітол, 50 % воску монтанового і поміщають у змішувач.

Крок 3. Перемішують порошки 30 хв.

Крок 4. Подають 50 % розчину з кроку 1.

Крок 5. Сушать гранулят при температурі 40-50° до залишкової вологості 2-3 %, вивантажують, калібрують через сітку з діаметром отворів 0,7-1 мм.

Крок 6. Зважують 50 %, що залишилися, воску монтанового, 35 % порошку еудрагіту RS PO, мікрокристалічну целюлозу і поміщають у змішувач.

Крок 7. Додають у змішувач гранулят з кроку 5 і перемішують порошкову суміш 30 хв.

Крок 8. Подають 50 %, що залишилися, розчину з кроку 1.

Крок 9. Сушать гранулят при температурі 40-50° до залишкової вологості 2-3 %, вивантажують, калібрують через сітку з діаметром отворів 0,7-1мм.

Крок 10. Зважують магнію стеарат, додають до гранулята і перемішують протягом не більше 3 хв.

Крок 11. Пресують пресінструментом таблетки із середньою масою, що відповідає прикладам 4-3, міцністю на роздавлювання не нижче 80Н, стиранистю не більше 0,2 %.

Крок 12. Покриття OPADRY II розчиняють у воді до концентрації 18 %.

Крок 13. Таблетки поміщають в апарат для нанесення покриттів і покривають таблетки розчином

з кроку 12, до сухого покриття на поверхні таблетки з масою, зазначеною у прикладах 4-6.

Вода очищена та спирт етиловий або ізопропіловий використовуються і випаровуються у технологічному процесі, тому не входять до складу кінцевого продукту та загальної маси пігулки.

Далі наведена порівняльна таблиця фізико-механічних властивостей таблеток прототипу і заявленого препарату.

Далі наведена порівняльна таблиця фізико-механічних властивостей таблеток прототипу і заявленого препарату.

Таблиця 3

Фізико-механічні властивості	Прототип	Заявлений препарат по 35 мг			Заявлений препарат по 60 мг		
		Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5	Приклад 6
Середня маса, мг	150	140	250	360	370	400	430
Твердість, Н	130	125	130	145	150	155	150
Стираність, %	не більше 0,1	менше 0,1	менше 0,1	менше 0,1	менше 0,1	менше 0,1	менше 0,1
Діаметр, мм	7	7	8	10	10	11	11

Як видно з таблиці, фізико-механічні властивості майже не відрізняються. Наводимо результати порівняльних випробувань розчинення таблеток триметазидину дигідрохлориду.

ти порівняльних випробувань розчинення таблеток триметазидину дигідрохлориду.

Таблиця 4

Норма 12 год., %	Заявлений препарат по 35 мг			Заявлений препарат по 60 мг			Норма 24 год., %
	Прикл. 1 %	Прикл. 2 %	Прикл. 3 %	Прикл. 4 %	Прикл. 5 %	Прикл. 6 %	
1-25-45	36,3	38,1	42,4	28,6	30,7	29,1	1 год. 20-34
2 - 43-63	52,6	56,2	59,7	45,1	42,8	44,3	2 год. 26-46
8 - більше 80	84,8	88,1	98,0	73,4	69,7	72,1	8 год. 63-75
				92,6	95,1	94,3	18 год. більше 90

Як видно з наведеної таблиці, запропонований склад матриці дозволяє забезпечити застосування розчинного наповнювача - манітолу, витримати в широкому інтервалі розмірів та маси таблеток програму вивільнення, застосовувану у фармацевтичній промисловості, як для дворазового, так і одноразового вживання триметазидину дигідрохлориду.

маси таблеток програму вивільнення, застосовувану у фармацевтичній промисловості, як для дворазового, так і одноразового вживання триметазидину дигідрохлориду.