



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52043 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/495
A61K 9/22
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ

1

(21) u201001881

(22) 22.02.2010

(24) 10.08.2010

(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.

(72) ТІМКО ВОЛОДИМИР ГРИГОРОВИЧ, КОБЗАР
ВІТАЛІЙ ВІКТОРОВИЧ, ОЛІЙНИКОВ ДМИТРО
СЕРГІЙОВИЧ

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-
ЛЬНІСТЮ НАУКОВО-ВИРОБНИЧА ФІРМА "МІК-
РОХІМ"

(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить
триметазидин дигідрохлорид, яка **відрізняється**
тим, що є пероральною дозованою формою, з мо-
дифікованим характером вивільнення активного
інгредієнта, що складається з декількох груп сфе-
роїдів, що забезпечують різну швидкість вивіль-
нення, і що містить триметазидин дигідрохлорид
як активний інгредієнт, похідну целюлози і поліак-
рилові смоли як модифікатор вивільнення, мікро-
кристалічну целюлозу як наповнювач, а також ковз-
ні речовини, при наступному співвідношенні
інгредієнтів (мас. %):

триметазидин дигідрохлорид	30-70
модифікатор вивільнення	1-20
мікрокристалічна целюлоза	20-50.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відріз-
няється** тим, що як модифікатор розчинення ви-

2

користовують гідроксипропілметилцелюлозу, ме-
тилцелюлозу і/або прості ефіри целюлози.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відріз-
няється** тим, що як модифікатор розчинення ви-
користовують Eudragit NE 30D або Eudragit RS,
або Eudragit RL, або їх суміші.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відріз-
няється** тим, що сфероїди мають діаметр 0,25-
2,0мм і забезпечують як відносно швидке настання
дії, так і підтримку терапевтично активної концент-
рації в плазмі протягом принаймні 8 годин.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відріз-
няється** тим, що отримані сфероїди пресуються в
пігулки.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відріз-
няється** тим, що на отримані пігулки наноситься
полімерна оболонка, яка регулює вивільнення ді-
ючої речовини.

7. Фармацевтична композиція за пп. 1-4, яка **відрі-
зняється** тим, що покриті і непокриті сфероїди в
необхідному співвідношенні упаковуються в желя-
тинові капсули.

8. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відріз-
няється** тим, що вона отримана у вигляді пігулки
методом прямого пресування триметазидину дигі-
дрохлориду та допоміжних речовин.

Корисна модель відноситься до медицини і хі-
міко-фармацевтичної промисловості, зокрема до
препаратів серцево-судинної дії у формі пігулок
(капсул) і полягає в створенні нової лікарської фо-
рми з модифікованим вивільненням діючої речо-
вини існуючого лікарського препарату, що містить
як активну лікарську речовину - триметазидин дигі-
дрохлорид (1-(2,3,4-триметоксибензол) піперазин
гідрохлорид).

Серцево-судинні захворювання залишаються
однією з основних причин смертності населення
во всьому світі. Ведучою з них є ішемічна хвороба
серця (ІХС) [Pomin M., Harpey C., Allal J., Ourbak P.
Effects of trimetazidine on systemic hemodynamics in

patients with coronary artery disease // Journal of
Molecular and Cellular Cardiology-1990-Vol.22
(Suppl. 22) - P.150]. ІХС частіше, ніж інші захворю-
вання стає етіологічним чинником виникнення ари-
тмій. Шлуночкові екстрасистолії є найпоширені-
шими і одночасно найбільш прогностичне
несприятливим виглядом шлуночкових аритмій.

Частим порушенням ритму у хворих ІБС також
є шлуночкова парасистолія, питання про прогност-
ичне значення якої у хворих з органічними захво-
руваннями серця залишається дискусійним.
Шлуночкова парасистолія не має прямої трансфо-
рмації в шлуночкову тахікардію і фібриляції шлу-
ночків, проте вона здатна стимулювати форму-

(13) U

(11) 52043

(19) UA

вання шлуночкових екстрасистолій з можливим подальшим розвитком життєво небезпечних шлуночкових аритмій. Відмічений взаємозв'язок тахікардії та шлуночкової парасистолії з рецидивуючою фібриляцією шлуночків. При частоті серцевих скорочень (ЧСС) 180-200 за 1хв. при парасистолічній пароксизмальній тахікардії розвиваються характерні для цієї аритмії клінічні прояви [Дошицин В.Л. Лечение аритмий сердца. - М., - 1993]. Пошук найбільш ефективних і в той же час безпечних способів лікування аритмій серця постійно знаходиться в центрі уваги кардіологів.

Відомо, що антиаритмічні препарати (АП) IA (хінідин, новокаїнамід, ритмилен), IC (флекаїнід, етакізін, пропафенон) та III класу, вживані в даний час для лікування аритмій у хворих ІХС, виявляються не завжди ефективними для зменшення кількості шлуночкових екстрасистолій і, особливо, шлуночкових парасистолій.

В процесі підбору АП та/або тривалого лікування ними в 5-30 % випадків виникають різні побічні реакції кардіального і не кардіального характеру [Круглый стол. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. Опыт клинического применения антиаритмического препарата ритмонорма (пропафенона) // Кардиология- 1992- №6. - 93-101]. Найбільшу небезпеку для хворих представляє вірогідність розвитку аритмогенної дії АП при збільшенні їх дози. Відомо, що АП IA, C та III класу подовжують інтервал Q-T, що може привести до розвитку поліморфної шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків. Навіть низькі дози препаратів не захищають хворого від розвитку побічних ефектів, хоча тягар їх в цьому випадку менше.

Одним з тих препаратів, що відносяться до групи антиаритмічних препаратів є триметазидін дигідрохлорід.

Триметазидін дигідрохлорід є піперазіновою похідною, такою, що володіє кардіопротективним ефектом при ішемії міокарду завдяки прямому впливу на кардіоміоцити. Триметазидін дигідрохлорід зменшує вираженість внутріклітинного ацидозу і захищає внутріклітинний гомеостаз від дії переваження кальцієм і натрієм, а також від вільних кисневих радикалів. Триметазидін дигідрохлорід може попередити внутрікоронарну агрегацію тромбоцитів, гальмує адгезію і агрегацію тромбоцитів, які визиваються АДФ, норадреналіном і колагеном.

Відомо, що лікування триметазидіном дигідрохлорідом хворих стенокардією зменшує частоту больових нападів, потребу в нітрогліцерині на 50-66% і підвищує толерантність до навантажень [Dalla-Volta S., Maraglino G., Delia Valentina P. et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind crossover study//Cardio vasc. Drugs Ther-1990-Vol.4-P.853-860; Detry J.M., Leclercq P.J. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardio-graphic ambulatory monitoring // American Journal of Cardiology-1995 -Vol. 76-№6-P.8B-11B]. При цьому, на відміну від інших антиангінальних препаратів, триметазидін не впливає на АД та ЧСС [Эртман А.Э. Возможности применения нового антидеп-

рессанта тианептина(коаксила) у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма неишемического генеза// Вестник аритмологии. - 2001- № 21; Passeron J. Efficacy of trimetazidine in stable effort angina. Double - blind study against placebo // Press. Med., - 1986 - Vol.15- N35-p.1775-1778], що дозволяє застосовувати його як додатковий антиангінальний препарат у хворих з гіпер- та гіпотонією і брадикардією. Противоішемична дія триметазидіна дигідрохлоріда дозволяє клітці зберігати свою функцію в умовах пониженої доставки кисню.

Препарати, що містять триметазидін, і його фармацевтичне прийнятні солі (переважно триметазидін дигідрохлорід), застосовуються в медичній практиці при хворобі Мен'єра, синдромах, що характеризуються судинними порушеннями, запамороченням і порушенням стійкості, порушенням вестибулярної функції, шумом у вухах, шумовими ефектами внутрішнього вуха, втратою слуху; кохлео-вестибулярних порушеннях ішемічної природи (шум у вухах, порушення слуху), при запамороченнях центрального походження, доброякісних пароксизмальних запамороченнях, при ішемічній хворобі серця: профілактика нападів стенокардії (у складі комплексної терапії), при болях в області серця, хоріоретинальних судинних порушеннях, при дегенерації судинної оболонки ока, оклюзії судин сітківки.

Триметазидін дигідрохлорід до теперішнього часу застосовувався перорально у формі пігулок (капсул) в дозах 40 і 60 міліграм на день, які містять 20 міліграм активної речовини. Дані форми є лікарськими формами з миттєвим вивільненням активної речовини [FR 2490963, SU 1318161, опубл. 15.06.1987, RU 2260431, опубл. 20.09.2005].

Триметазидін дигідрохлорід швидко засвоюється - 94% [В.И.Метелица. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.М.: Издательство «Медпрактика». 1996г., стр.169] і швидко виводиться організмом, оскільки період його плазмового напіврозпаду триває менш, ніж 6 годин, тобто до моменту чергового прийому звичайного (швидкодіючого) препарату рівень Триметазидіна в крові опускається нижче за ефективні значення. Це наводить до ослаблення противоішемичного і антигіпоксичного захисту міокарду, що може мати фатальні клінічні наслідки, особливо в ранні утрішні години, коли ризик розвитку ішемії і ішемічного інфаркту міокарду найбільш високий. А значить, що для підтримки достатнього рівня плазми активної речовини його вживання слід розділяти на 2 або 3 рази на день. Найчастіше для досягнення необхідної лікувальної дози є прийом трьох пігулок на день.

Недоліком багаторазового прийому є:

- пацієнти, які ведуть активний спосіб життя, і особи старшого віку, які одночасно вживають також багато інших ліків, можуть забувати і пропускати чергову дозу;

- це сприяє нерівномірній абсорбції речовини, що діє;

- збільшенню коливань фармакокінетичних профілів;

- збільшенню прийому дози антиаритмічних препаратів внаслідок чого можлива вірогідність розвитку їх аритмогенної дії.

З рівня техніки відомий ряд твердих пероральних композицій Триметазідин дигідрохлоріда, що забезпечують пролонговане вивільнення активного початку (ЕР 1195160, опубл. 10.04.2002; WO 03043610, опубл. 30.05.2003, UA 12297, опубл. 15.01.2006, ЕР 0673649, опубл. 27.09.1995, ЕР 1108424, опубл. 20.06.2001, WO 02051417, опубл. 04.07.2002, RU 2281772, опубл. 20.08.2006).

Заявка на європейський патент ЕР 1195160 розкриває лікарські форми з пролонгованим вивільненням, що містять 60 міліграм триметазідин дигідрохлоріда, а також гідроколоїдний формуючий матеріал і/або гідрофобні полімери та інші гідрофобні матеріали як уповільнюючий агент, що звільняють пролонговано триметазідин дигідрохлорид протягом 24 годин після перорального вживання. Проте здобуття пролонгованої лікарської форми триметазідин дигідрохлоріда відповідно до ЕР 1195160 є складним багатостадійним процесом, що збільшує трудовитрати і собівартість препарату.

Розкрита в публікації міжнародної заявки РСТ WO 03043610 фармацевтична композиція триметазідин дигідрохлоріда з пролонгованим вивільненням активного початку, що забезпечує вивільнення активного початку протягом 24 годин після прийому, є мікрошаріки, які покриті полімерною оболонкою, що містять 60 мг/доза триметазідин або його солі. Згідно даної заявки, мікрошаріки є цукровими кульками, на які наносять триметазидін і покриття. Мікрошаріки мають великі розміри і по своїй фізичній характеристиці крихкі, що обмежує їх формування в готову лікарську форму - пігулку.

У заявці ЕР 0673649 описуються фармацевтичні склади для продовженого випуску триметазідин (або його солей) з дозуванням 80мг/доза, полімер, нерозчинний у воді і пластифікатор, аби контролювати його звільнення. Виробничий процес включає приготування мінігранул придатних для одноразового прийому, супроводжуваний покриттям етилцелюлозою або акриловими похідними і певними пластифікаторами. Недоліком даного формулювання є те, що вона забезпечує in-vitro вивільнення до 75% речовини, що діє, протягом 16 годин, що може привести до не використання всієї кількості речовини, що діє.

У зв'язку з цим особливо актуальним на сьогоднішній день стає завдання розробки нових пролонгованих форм триметазідин і його фармацевтичне прийнятних солей (переважно триметазідин дигідрохлоріда).

Предметом даної корисної моделі є розробка фармацевтичної композиції (кількісного і якісного складу) що складається з декількох груп сфероїдів, що містять триметазідин дигідрохлорид як активний інгредієнт, забезпечують регульовану швидкість звільнення, і що дозволяє однократний прийом препарату в день, а також, яка може бути виготовлена за допомогою простих апаратних засобів і з мінімальними витратами часу.

Дозована форма є пігулкою або капсулою, що складається з множини маленьких щільних сферо-

їдів, що включають сіль триметазідин дигідрохлоріда, як основний розчинний компонент і допоміжні речовини.

Кожен сфероїд, що містить триметазидін дигідрохлорид, відповідно до цього винаходу утворює окремий елемент, який вивільняє активну речовину, із заздалегідь визначеною швидкістю.

Отримані сфероїди, згідно даної корисної моделі, дають можливість виготовлення препарату в різних дозованих формах з регульованою швидкістю вивільнення. Вони можуть бути поміщені, наприклад, в тверді желатинові капсули або пігулки, при цьому забезпечуватимуть бажаний профіль розчинення in vitro і, відповідно, бажаний профіль концентрації в плазмі, а також тривалість дії. У тих випадках, коли сфероїди, що містять триметазідин дигідрохлорид, таблетують, їх змішують з добавками, наприклад з мікрокристалічною целюлозою (МКЦ), крохмалем, повідоном або їх сумішами у вигляді порошку або сфероїдів.

Щільні сфероїди, що містять триметазідин дигідрохлорид, мають розмір 0,25мм-2мм, переважно 0,35-1мм. Основою матричних сфероїдів є гідрофобні і гідрофільні полімери або їх суміші. Як гідрофобний полімер використовується похідна целюлоза: етилцелюлоза марки Pharm №14 або №22 з в'язкістю 12-16мпа-сек або 18-24мпа-сек, відповідно; похідні акрилової кислоти, наприклад Eudragit NE, RL, RS або їх суміші, полівінілацетата, наприклад «Colicoat SR». Як гідрофільні полімери використовуються ефіри целюлози: метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), гідроксипропілметил целюлоза (ГПМЦ), полімери вінілпіролідону, наприклад Kollidon 25/30 SR, Kollidon 90F SR.

Перша група сфероїдів (швидко розчинні) містить триметазідин дигідрохлорид, допоміжні речовини, такі як МКЦ, лактоза, аеросил, стеарат магнію, ГПЦ. Склад сфероїдів підібраний так, що речовина, що діє, повністю вивільняється протягом 0,5-2 годин.

Друга група сфероїдів є матричними сфероїдами, які містять триметазідин дигідрохлорид, полімерну матрицю, допоміжні речовини.

Як матрицеобразуючі полімери можуть використовуватися гідрофобні рН-незалежні полімери: Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit RS, етилцелюлоза в суміші з гідрофільними полімерами (ГПЦ, ГПМЦ, ПВП). Для лікарської форми, що заявляється, переважним гідрофобним полімером є Eudragit NE у кількості 10,0-20,0мас.% у суміші з гідрофільною ГПЦ в кількості 2,0-6,0мас.%. Вивільнення діючої речовини, з другої групи сфероїдів відбувається рівномірно за 1-5 годин.

В третій групі сфероїди містять ядро, що складається з триметазідин дигідрохлоріда, допоміжних речовин і полімерної оболонки, що складається з рН-чутливих полімерів (сополімер метакрилової кислоти і складного ефіру метакрилової кислоти - Eudragit L і Eudragit S) і/або рН-незалежних полімерів (Eudragit NE - складний ефір метакрилової кислоти), етилцелюлози. Ядро може містити матрицеобразуючий полімер.

Полімерна оболонка може містити пластифікатори, наповнювачі, пігменти і водорозчинні полі-

мерні матеріали, які регулюватимуть вивільнення діючої речовини, протягом 2-8 годин.

Як допоміжні речовини можуть використовуватися будь-які фармацевтичне допустимі наповнювачі, розчинники, зв'язуючі, ковзаючі речовини і лубріканти.

Сфероїди готують таким чином: триметазидіна дигідрохлорид, мікрокрісталичну целюлозу, лактозу і інші добавки, наприклад аеросил, стеарат магнію ретельно перемішують в змішувачі. Потім додають єднаний розчин, наприклад водний розчин ГПЦ, і перемішують до утворення однорідної пластичної маси. Масу пропускають через екструдер для здобуття екструдату діаметром 0,75мм.

Вологий екструдат завантажують в сферонізатор з диском діаметром 15см і швидкістю обертання 1500об/хв. Тривалість сферонізації складає 10хв. Потім сфероїди сушать при температурі 40-60°C, пропускають через сита, відбирають сфероїди діаметром 0,5-1мм.

Потім частину сфероїдів (або усі) покривають сумішшю у вигляді розчину в органічному розчиннику або водною дисперсією полімеру. Для кожної групи отриманих сфероїдів визначають профіль розчинення і на підставі отриманих даних розраховують необхідне співвідношення сфероїдів в капсулі або пігулці для досягнення необхідного профілю розчинення готової лікарської форми (пігулки або капсули). Профіль розчинення отримують, використовуючи апарат 2 фармакопей США (USP апарат 2): об'єм середі розчинення - 500мл; швидкість обертання мішалки - 50об/хв; температура ванни - 37±0,5°C. Середи розчинення:

0,1 N HCl - 2ч, фосфатний буфер
pH 6,8 6 годин;
фосфатний буфер pH 6,8-8 годин;
вода 8 годин.

Наводимо конкретні приклади здійснення корисної моделі.

Приклад 1

Приготування швидкорозчинних сфероїдів.

Склад сфероїдів, мас. %:

триметазидіна дигідрохлорид 60,0;
лактоза 5,0;
МКЦ 28,0;
ГПЦ 4,0;
аеросил 2,0;
стеарат магнію 1,0.

У ємкості змішують мікрокрісталичну целюлозу (МКЦ), лактозу, гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ) або ГПМЦ, аеросил, магній стеариновий (Суміш А). Потім додають триметазидіна дигідрохлорид і перемішують (суміш Б). Суміш Б завантажують в змішувач, додають воду і перемішують протягом 5хв. Готовий екструдат завантажують в сферонізатор. Час сферонізації складає 2-10хв. Готові сферичні гранули сушать на повітрі 24 годин, потім поміщають на 24 години в сушильну шафу (40°C).

Розчинення швидкорозчинних сфероїдів:

Час, хв	0	15	30	45	60
Кількість, %	0	70,12	101,22	100,88	101,11

Профіль розчинення швидкорозчинних сфероїдів показаний на Фіг.1.

Приклад 2.

Приготування сфероїдів на матричній основі.

Склад сфероїдів, мас. %:

триметазидіна дигідрохлорид 50,0;
лактоза 5,0;
МКЦ 23,0;
ГПЦ 4,0;
аеросил 2,0;
стеарат магнію 1,0;
Eudragit ne 30d 15,0.

Технологія здобуття сфероїдів на матричній основі аналогічна прикладу 1, використовуючи дисперсію Eudragit NE 30D.

Розчинення сфероїдів:

Час, година	0	1	2	4	8
Кількість, %	0	87,21	101,35	101,40	100,78

Профіль розчинення сфероїдів показаний на Фіг.2.

Приклад 3.

Нанесення оболонки, яка регулює вивільнення діючої речовини, на швидкорозчинні сфероїди.

На сфероїди, приготовані згідно прикладу 1, наносять оболонку яка регулює вивільнення діючої речовини. Покриття здійснюють будь-яким відомим способом в апараті, призначеному для нанесення покриття. Розчин покриття містить Eudragit NE 30D як плівкоутворювач.

Розчинення сфероїдів покритих оболонкою яка регулює вивільнення діючої речовини:

Час, година	0	1	2	4	8
Кількість, %	0	39,11	55,13	72,21	87,14

Технологія нанесення оболонки регулюючою вивільнення: сфероїди засинають в апарат, призначений для нанесення покриття, включають подачу теплого повітря (температура вхідного повітря має бути 41-43°C), потім через форсунку розпилюють розчин покриття. Профіль розчинення сфероїдів показаний на Фіг.3.

Приклад 4.

Нанесення оболонки регулюючою вивільнення діючої речовини, на швидкорозчинні сфероїди.

Отримані висушені сфероїди згідно прикладу 1 покривають оболонкою регулюючою вивільнення препарату. Покриття сфероїдів здійснюють в апараті, призначеному для нанесення покриття розчином що містить Eudragit L 30D-55 або Eudragit L 100-55. Розчином покриття є або 30%-а водна дисперсія Eudragit L30D-55, пластифікатор - тріетилцитрат, або Eudragit L 100-55 (спиртовий), тріетилцитрат і тальк.

Розчинення сфероїдів покритих захисною оболонкою:

Час, година	0	1	2	4	8
Кількість, %	0	3,12	8,20	101,0	102,0

Технологія нанесення оболонки, яка регулює вивільнення: сфероїди засипають в апарат, призначений для нанесення покриття, включають подачу теплого повітря (температура вхідного повітря має бути 41-43°C), потім через форсунку розпиляють розчин покриття.

Профіль розчинення сфероїдів покритих оболонкою показаний на Фіг.4 (середовище розчинення: 0,1 N HCl - 2год., фосфатний буфер pH 6,8-6 годин).

Приклад 5.

Нанесення оболонки, яка регулює вивільнення діючої речовини, на сфероїди, приготовані на матричній основі.

Сфероїди, приготовані згідно прикладу 2 покривають оболонкою регулюючою вивільнення діючої речовини. Покриття здійснюють розчином що містить Eudragit NE 30D.

Розчинення покритих сфероїдів приготованих на матричній основі:

Час. година	0	1	2	4	8
Кількість, %	0	29,12	48,19	65,11	82,21

Технологія нанесення оболонки, яка регулює вивільнення: сфероїди засипають в апарат, призначений для нанесення покриття. Включають подачу теплого повітря (температура вхідного повітря має бути 41-43°C).

Профіль розчинення сфероїдів покритих оболонкою показаний на Фіг.5.

Приклад 6.

Нанесення оболонки, яка регулює вивільнення діючої речовини, на сфероїди, приготовані на матричній основі. Сфероїди, приготовані згідно прикладу 2, покривають захисною оболонкою до складу якої входить або Eudragit L 30D-55 або Eudragit L 100-55. Розчином покриття є або 30%-а водна дисперсія Eudragit L30D-55, пластифікатор - тріетілцитрат, або Eudragit L 100-55 (спиртовий), тріетілцитрат і тальк.

Розчинення покритих сфероїдів приготованих на матричній основі:

Час, година	0	1	2	4	8
Кількість, %	0	2,33	3,14	90,21	101,0

Технологія нанесення захисної оболонки: сфероїди засипають в апарат, призначений для нанесення покриття, включають подачу теплого повітря (температура вхідного повітря має бути 41-43°C), потім через форсунку розпиляють розчин покриття.

Профіль розчинення сфероїдів покритих оболонкою показаний на Фіг.6 (середовище розчинення: 0,1 N HCl - 2год., фосфатний буфер pH 6,8-6 год.).

Приклад 7.

Приготування пігулок тих, що містять сфероїди.

Отримані сфероїди згідно прикладам 1,2,3,4,5,6 пресують в пігулки. Розчинення пігулок:

Час, година	0	1	2	4	8
Кількість, %	0	40,11	58,13	71,24	85,21

Профіль розчинення пігулок, які містять сфероїди показаний на Фіг.7.

Приклад 8.

Приготування покритих оболонкою пігулок, які містять сфероїди.

Технологія приготування аналогічна прикладу 7, лише отримані пігулки покривають оболонкою, що містить ГПЦ.

Розчинення покритих пігулок:

Час, година	0	1	2	4	8
Кількість, %	0	37,11	57,13	71,24	85,0

Профіль розчинення пігулок, покритих оболонкою, показаний на Фіг.8.

Приклад 9.

Приготування желатинових капсул, які містять сфероїди. Технологія приготування аналогічна прикладу 7, лише отримані сфероїди в необхідному співвідношенні упаковуються в желатинові капсули.

Розчинення желатинових капсул:

Час, година	0	1	2	4	8
Кількість, %	0	36,11	55,13	70,24	84,45

Профіль розчинення капсул показаний на Фіг.9.

Приклад 10.

Приготування матричних пігулок з модифікованим характером вивільнення діючої речовини. Склад пігулки, мас. %:

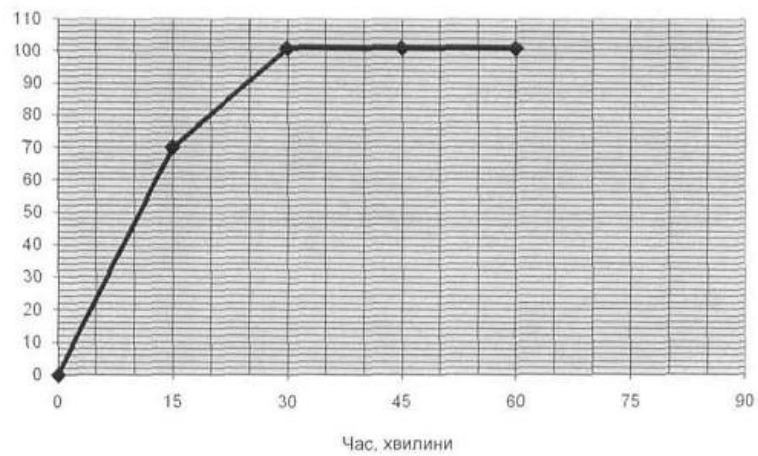
триметазидіна дигідрохлорид	18,0;
МКЦ	20;
лактоза	36,5;
Eudragit NE 30D	20,0;
ПВП	2,5;
аеросил	2,0;
стеарат магнія	1,0.

У ємкості змішують мікрокристалічну целюлозу (МКЦ), лактозу, ПВП, аеросил, магній стеариновий (Суміш А). Потім додають Триметазидіна дигідрохлорид та перемішують (суміш Б). Суміш Б завантажують в змішувач, додають дисперсію Eudragit NE 30D і перемішують протягом 5хв. Отриману суміш висушують і подрібнюють до часток менше 1мм. Готовий гранулят пресують в пігулки.

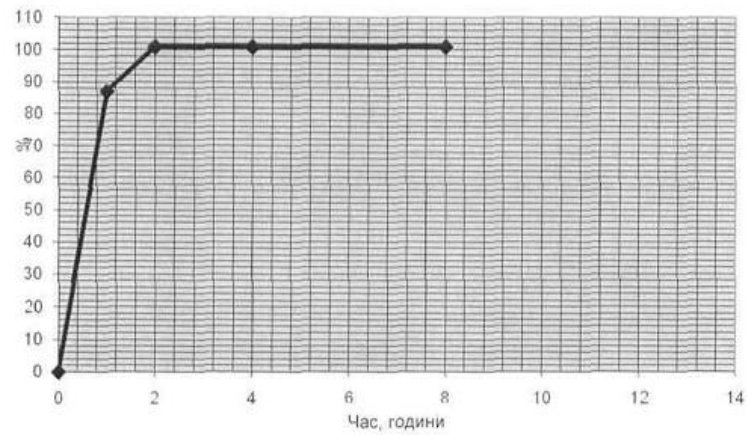
Розчинення матричних пігулок:

Час, година	0	1	2	4	8
Кількість, %	0	26,33	50,06	74,75	96,2

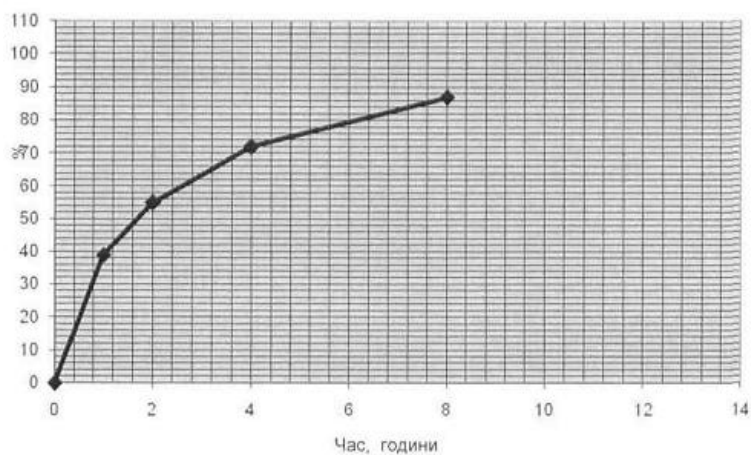
Профіль розчинення пігулок показаний на Фіг.10.



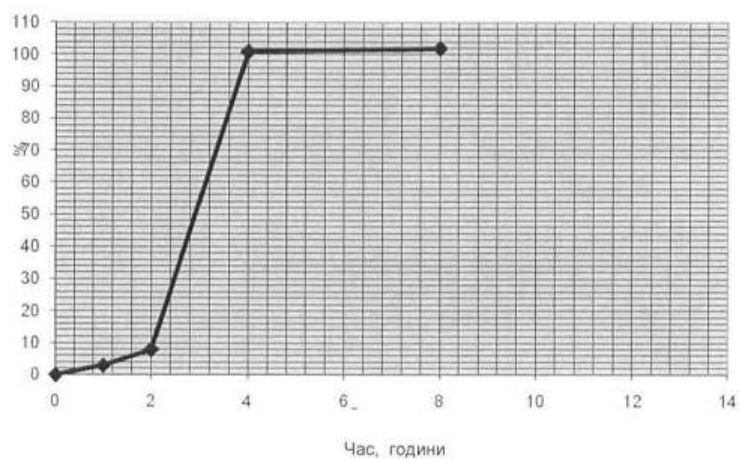
Фіг. 1. Профіль звільнення швидкокорозчинних сфероїдів.



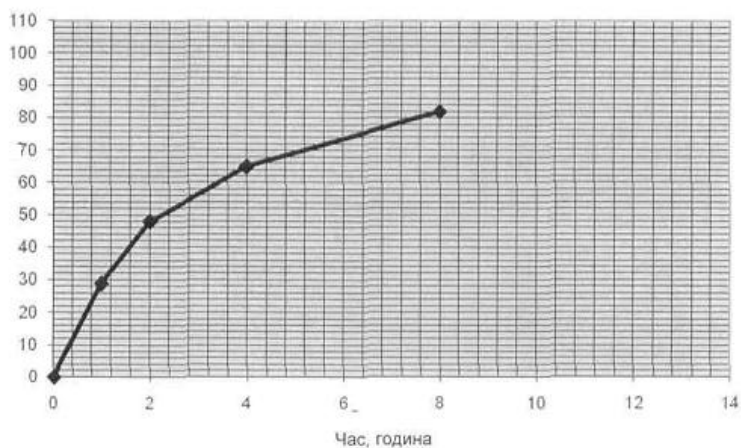
Фіг. 2. Профіль звільнення сфероїдів на матричній основі.



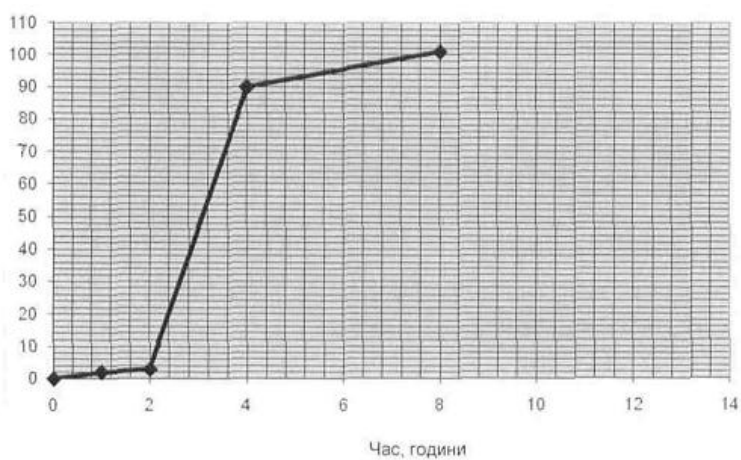
Фіг. 3. Профіль звільнення сфероїдів покритих оболонкою з рН-незалежного полімеру, яка нанесена на швидкокорозчинні сфероїди і яка регулює звільнення діючої речовини.



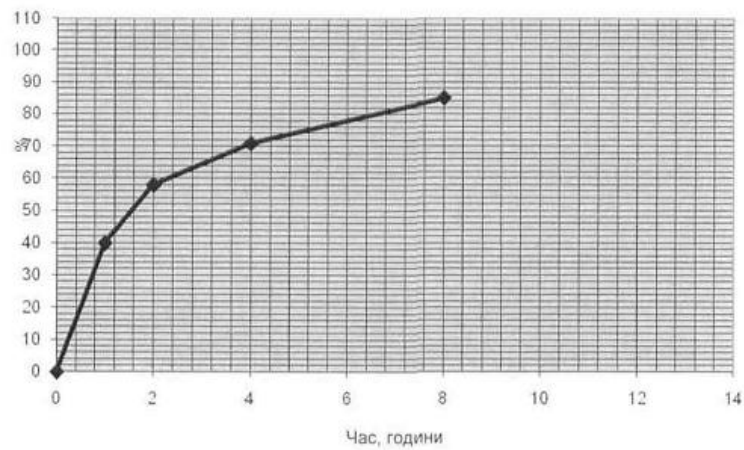
Фіг. 4. Профіль звільнення сфероїдів покритих оболонкою з рН-чуттєвого полімеру, яка нанесена на швидкорозчинні сфероїди та яка регулює звільнення діючої речовини



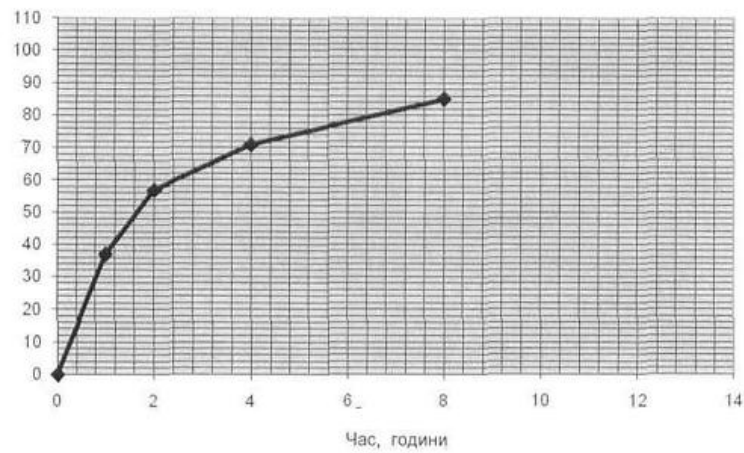
Фіг 5. Профіль звільнення сфероїдів, покритих оболонкою з рН-незалежного полімеру, яка нанесена на сфероїди, які приготовані на матричній основі.



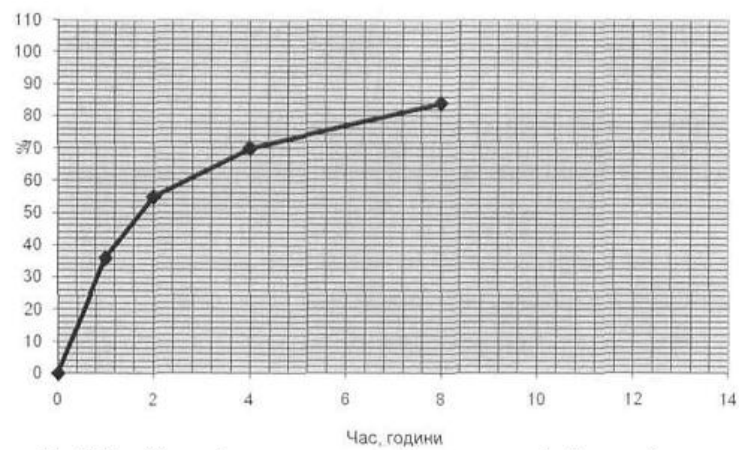
Фіг. 6. Профіль звільнення сфероїдів, покритих оболонкою з рН - чуттєвого полімеру, яка нанесена на сфероїди, які приготовані на матричній основі.



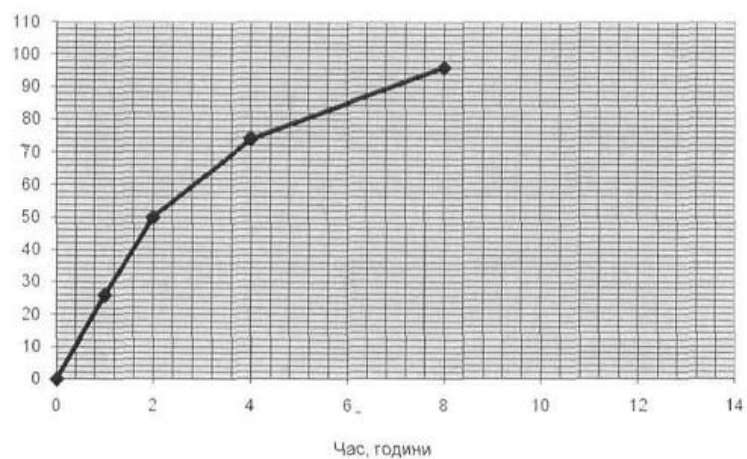
Фіг. 7. Профіль звільнення пігулок, які містять сфероїди.



Фіг. 8. Профіль звільнення сфероїдів з пігулок, які покриті захисною оболонкою.



Фіг. 9. Профіль звільнення желатинових капсул які містять сфероїди.



Фіг. 10. Профіль звільнення сфероїдів з пігулок на матричній основі.