



УКРАЇНА

(19) UA (11) 26655 (13) C1

(51)6 A 61 K 47/44, A 61 K 9/20, A 61 K 9/28

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВООГІС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ТВЕРДИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ

1

2

(21) 93002380

(22) 10 06 93

(24) 12.11.99

(31) 318/91

(32) 30 01 91

(33) HU

(46) 12.11.99. Бюл. № 7

(56) Патент США № 3769424,  
кл. А 61 К 27/00, 1973.(72) Ердьош Шандор (HU), Беззег Денеш  
(HU), Егри Янош (HU), Барцай Ежебет (HU),  
Мад'яр Ольга (HU), Шомер Каталін (HU)  
(73) ЕГІШ РТ (HU)

(57) 1. Способ изготовления твердых фармацевтических композиций, выполненных в виде таблеток с пленочным покрытием, включающих в себя в качестве активного ингредиента смесь L-3,4-дигидрофенилаланина и L-альфа-гидразино-альфа-метил-3,4-дигидрофенилпропионовой кислоты, отличающийся тем, что смесь изготавливают в весовом соотно-

шении (3-12) 1, затем полученную смесь или один из ее компонентов смешивают с гидрофильным растворителем и, при необходимости, с красящим агентом, после чего туда добавляют обычно используемые при изготовлении таблеток вспомогательные вещества и, при необходимости, другой активный ингредиент, потом смесь соединяют с раствором стеарина в соответствующем органическом растворителе, сушат и гранулируют, добавляя при необходимости к сухому грануляту одно или несколько вспомогательных веществ, далее прессуют в таблетки, содержащие от 50 до 70% по массе активного ингредиента, и наносят пленочное покрытие на поверхность таблеток, полученных таким образом.

2. Способ по п. 1, отличающийся и с я тем, что включает в себя использование в качестве органического растворителя алканола, содержащего от 2 до 4 атомов углерода.

Изобретение касается способа изготовления твердых фармацевтических составов. В особенности данное изобретение относится к способу изготовления таблеток или таблеток с пленочным покрытием с улучшенным высвобождением активных ингредиентов, где вышеуказанные таблетки в качестве активного ингредиента включают в себя смесь L-3,4-дигидрофенилаланина и L-альфа-гидразино-альфа-метил-3,4-дигидрофенилпропионовой кислоты в массовом соотношении (3-12):1.

Известно, что 3,4-дигидрофенилаланин (леводопа) в комбинации с L-альфа-гидразино-альфа-метил-3,4-дигидрофенилпропионовой кислотой (карбидопа) применяется при лечении болезни Паркинсона [1].

Несмотря на то, что в описании имеет-ся ссылка на изготовление фармацевти-ческих составов, содержащих в качестве активных ингредиентов смесь леводопы и карбидопы в массовом соотношении (0,2-8):1, ни сам состав, ни способ изготовле-ния вышеуказанных составов не раскрыт

(19) UA (11) 26655 (13) C1

В соответствии с требованиями, предъявляемыми к таблеткам с улучшенным высвобождением активных ингредиентов (например, леводопа в комбинации с карбидопой -), отраженными в фармакопее XXII США (с. 226), вступившей в силу 1 января 1990 г., не менее 80% содержания активных ингредиентов таблетки должно быть высвобождено в 0,1 н. растворе хлороводорода в течение 30 минут, при определенных условиях. Состав таблеток соответствует этим требованиям и требованиям к способу, однако вышеуказанной фармакопеей не предусмотрены.

Целью изобретения является разработка способа изготовления таблеток, обеспечивающего улучшенное высвобождение активных ингредиентов, при котором 80% содержания активных ингредиентов в таблетках высвобождается при условиях, описанных в XXII фармакопее США (с. 266) в течение 5-10 мин в 0,1 н. растворе хлороводорода, кроме того, таблетки удовлетворяют обычным требованиям к качеству, а именно, не повреждены и имеют удовлетворительный внешний вид, надлежащую твердость и т.п.

В соответствии с изобретением предусмотрен способ изготовления таблеток или таблеток с пленочным покрытием с улучшенным высвобождением активных ингредиентов, где таблетки включают в себя в качестве активного ингредиента смесь L-3,4-дигидрофенилаланина и L-альфа-гидразино-альфа-метил-3,4-дигидрофенилпропионовой кислоты в массовом соотношении (3-12):1. Этот способ заключается в смешении некоторого количества L-3,4-дигидрофенилаланина и L-альфа-гидразино-альфа-метил-3,4-дигидрофенилпропионовой кислоты, или их обоих с гидрофильным растворителем, предпочтительно лактозой и/или микрокристаллической целлюлозой и, необязательно, с красящим веществом, сочетанием полученной таким образом смеси с вспомогательными веществами, обычно используемыми при изготовлении таблеток и, необязательно, с другим активным ингредиентом, далее с раствором стеарина в соответствующем растворителе, предпочтительно в алканоле, содержащем от 2 до 4 атомов углерода, сушкой и гранулированием полученной таким образом смеси, необязательным смешиванием последующего добавочного вещества (веществ) с сухим гранулятом, прессованием его в таблетки, содержащие от 50 до 70% по массе активного вещества (ингредиента) и, при необходимости, нанесением пле-

ночного покрытия на поверхность таким образом полученных таблеток.

Карбидопа используется предпочтительно в форме ее моногидрата. Термин "L-альфа-гидразино-альфа-метил-3,4-дигидрофенилпропионовая кислота" охватывает как безводную карбидопу, так и ее моногидрат.

В способе, соответствующем изобретению, быстрое высвобождение активных ингредиентов обеспечивается благодаря смешиванию одного из активных ингредиентов или их обоих с гидрофильным растворителем, предпочтительно лактозой и/или микрокристаллической целлюлозой посредством приложения дробящего усилия, которое создается путем пропускания смеси через ударную мельницу или зубчатую плоскую дробилку, или путем применения лопастных смесителей в виде высокоскоростных смесительных машин.

Надлежащий внешний вид и механическая стойкость таблеток в соответствии с изобретением обеспечивается посредством выполнения агрегации со стеарином, растворенным в органическом растворителе, при этом в основном применяется стеарин в количестве от 1,5 до 2, % массы готовой таблетки. В качестве растворителя применяется предпочтительно этанол или изопропанол. Органический раствор стеарина может также содержать связующее вещество, такое как полимер эфира метилметакриловой кислоты. Этот этап относится к быстрому высвобождению активных элементов.

Описанные выше особенности применения стеарина нельзя было предвидеть без проведения в соответствии с изобретением исследований, направленных на изготовление таблеток с улучшенным высвобождением активных ингредиентов, содержащих в качестве активного ингредиента смесь леводопы и карбидопы в соотношении (3-12):1 по массе, без применения стеарина, растворенного в органическом растворителе для агрегации; при этом таблетки прилипают к контактным поверхностям во время прессования. Поэтому не могут быть получены ни надлежащий внешний вид таблеток, ни высвобождение активных ингредиентов в желаемой степени.

Стеарин применяется в качестве смазочного вещества в процессе изготовления таблеток [Амер. Фарм. Асс., 45 (1), 51 (1956); 49 (1), 35 (1960)] в количестве около 1% по массе, предпочтительно в количестве, не превышающем 1%. В соот-

ветствии с практическим опытом, большее количество стеарина должно привести к слипанию таблеток, вследствие чего представляется необычным, что, благодаря его применению это явление может быть предотвращено. Кроме того, можно было бы ожидать, что в присутствии стеарина высвобождение активного ингредиента будет затруднено.

В соответствии с изобретением стеарин используется в количестве не менее 1,5% относительно массы готовой таблетки.

После обработки гидрофильным растворителем, таким как лактоза и/или микрокристаллическая целлюлоза, в качестве обычных вспомогательных веществ используются последующий растворитель; целлюлоза; дезинтегрирующий агент, предпочтительно карбоксиметилцеллюлоза или низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза; и связующее вещество, предпочтительно полимер эфира метилметакриловой кислоты.

Считается предпочтительным использование низкозамещенной целлюлозы, которая может действовать и как связующее, и как дезинтегрирующее вещество.

В случае обработки гидрофильным растворителем (растворителями) обоих активных ингредиентов для изготовления таблеток используются только вышеуказанные вспомогательные вещества. Если же активный ингредиент один, особенно карбидопа, обрабатывается гидрофильным растворителем (растворителями), то другой ингредиент, а в дальнейшем вспомогательные вещества и раствор стеарина, вводятся в полученную таким образом смесь.

После процесса грануляции в процессе изготовления таблеток обычно используются следующие вспомогательные вещества: например, дезинтегранты, предпочтительно карбоксиметилцеллюлоза; антиадгезивные вещества, предпочтительно тальк; вещества, способствующие скольжению, предпочтительно коллоидный диоксид силикона, или смазывающие материалы, предпочтительно стеарат магнезии.

Полученные таким образом таблетки при необходимости могут быть покрыты пленкой известными способами.

При производстве окрашенных таблеток красящий агент предпочтительно вводить с активным ингредиентом (ингредиентами) и с гидрофильным растворителем (растворителями) посредством приложения дробящего усилия. Затем также мо-

жет следовать сначала окрашивание гидрофильного растворителя (растворителей) водным раствором красящего вещества, затем после сушки смешивание полученной таким образом смеси с активным ингредиентом (ингредиентами) путем приложения дробящего усилия. В обоих случаях процедура продолжается путем внесения в смесь вспомогательных веществ и тщательного смешивания их с раствором стеарина.

Окрашивание также может быть обеспечено с помощью пленочного покрытия.

Способ согласно изобретению предусматривает изготовление таблеток с улучшенным высвобождением активного ингредиента. Надлежащее количество таблеток обеспечивается без использования неоправданно увеличенного количества вспомогательных веществ, поэтому содержание активного ингредиента таблеток согласно изобретению может достигать 70%.

Далее изобретение иллюстрируется более подробно не ограничивающими областями применения примерами.

**П р и м е р 1.** Смесь 1720 г лактозы и 1720 г пористой микрокристаллической целлюлозы тщательно увлажняют водным раствором 2 г индигокармина, затем высушивают. Окрашенную таким образом смесь соединяют с 10 кг леводопы и 1080 г карбидопы в форме моногидрата, затем пропускают через плоскую зубчатую пластину дробилки типа Alpin 800 г полимера эфира метилметакриловой кислоты (Eudragit L 100) и 160 г поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы добавляют в полученный таким образом дробленый продукт и все это смешивают в общую массу в смесительной машине с раствором 280 г стеарина в 2200 г этанола. Затем высушивают и регранулируют 400 г талька, 80 г стеарата магнезии, 20 г коллоидного диоксида силикона Aerosil (Degussa) и 140 г поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы смешивают с сухим гранулятом, и смесь прессуют в таблетки 10 мм в диаметре. Таким образом, полученные таблетки весят 0,41005 г и имеют следующий состав, г:

Леводопа	0,250
Моногидрат карбидопы	0,027
Лактоза	0,043
Микрокристаллическая целлюлоза	0,043
Красящий агент (индигокармин)	0,00005
Полимер эфира метилметакриловой кислоты	0,020

Поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза	0,0075
Стеарин	0,007
Тальк	0,010
Стеарат магнелии	0,002
Коллоидный диоксид силикона	0,0005
	<hr/>
	0,41005

Высвобождение активного ингредиента полученных таким образом таблеток было изучено способом, описанным в XXII Фармакопее США (с.226). 85% массы активного ингредиента высвобождалось в течение 5 мин.

**Пример 2.** Смесь 1204 г лактозы и 3393,6 г микрокристаллической целлюлозы тщательно увлажняют водным раствором 8,4 г индигокармина и высушивают. Окрашенную таким образом смесь смешивают с 7 кг леводопы и 756 г карбидопы в форме моногидрата, затем пропускают через плоскую зубчатую пластину дробилки типа Alpine. В полученную таким образом дробленную смесь добавляют 560 г полимера метилметакриловой кислоты (Eudragit L 100) и 434 г низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, и весь продукт в смесительной машине с раствором 224 г стеарина в 2200 г этанола, высушивают и гранулируют. К сухому грануляту добавляют 336 г талька, 70 г стеарата магнелии, 14 г коллоидного диоксида силикона и смесь прессуют в таблетки 8 мм в диаметре. Таким образом, таблетки весят 0,2 г и имеют следующий состав, г:

Леводопа	0,1000
Моногидрат карбидопы	0,0108
Лактоза	0,0172
Микрокристаллическая целлюлоза	0,04848
Красящий агент (индигокармин)	0,00012
Полимер эфира метил- метакриловой кислоты	0,0080
Низкозамещенная гидро- кспропилцеллюлоза	0,0002
Стеарин	0,0032
Тальк	0,0048
Стеарат магнелии	0,0010
Коллоидный диоксид силикона	0,0002
	<hr/>
	0,2000

Высвобождение активного ингредиента полученных таким образом таблеток было изучено способом, описанным в XXII Фармакопее США (с.226). 83% массы активного ингредиента высвобождалось в течение 5 мин.

**Пример 3.** Таблетки изготавливают способом, описанным в примере 2. Состав таблеток следующий, г:

Леводопа	0,1000
Моногидрат карбидопы	0,0270
Лактоза	0,0200
Микрокристаллическая целлюлоза	0,0520
Красящий агент (хино- линовый желтый)	0,008
Полимер эфира метил- метакриловой кислоты	0,0100
Низкозамещенная гидро- пропилцеллюлоза	0,0060
Стеарин	0,0040
Тальк	0,0040
Стеарат магнелии	0,0010
Коллоидный диоксид силикона	0,0002
	<hr/>
	0,2300

**Пример 4** Смесь 108 г карбидопы в форме моногидрата и 172 г лактозы пропускают через плоскую зубчатую пластину дробилки типа Alpine, затем смешивают с 1000 г леводопы, 166 г микрокристаллической целлюлозы, 48 г полимера эфира метилметакриловой кислоты (Eudragit L 100) и 16 г поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозой в смесительной машине. Смесь увлажняют раствором 28 г стеарина в 220 г этанола, тщательно смешивают, высушивают и регранулируют. К сухому грануляту добавляют 52 г поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы, 40 г талька, 8 г коллоидного диоксида силикона Aerosil (Degussa) и 8 г стеарата магнелии, и смесь прессуют в таблетки диаметром 10 мм. Таким образом, полученные таблетки весят 0,410 г и имеют следующий состав, г:

Леводопа	0,250
Моногидрат карбидопы	0,0270
Лактоза	0,043
Микрокристаллическая целлюлоза	0,040
Полимер эфира метил- метакриловой кислоты	0,012
Поперечно-сшитая карбо- ксиметилцеллюлоза	0,017
Стеарин	0,007
Тальк	0,010
Коллоидный диоксид силикона	0,002
Стеарат магнелии	0,002
	<hr/>
	0,410

Высвобождение активного ингредиента полученных таким образом таблеток было изучено способом, описанным в XXII



УКРАЇНА

(19) UA (11) 26655 (13) C1

(51)6 A 61 K 47/44, A 61 K 9/20, A 61 K 9/28

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ТВЕРДИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ

1

2

(21) 93002380

(22) 10.06.93

(24) 12.11.99

(31) 318/91

(32) 30.01.91

(33) HU

(46) 12.11.99, Бюл. № 7

(56) Патент США № 3769424,  
кл. А 61 К 27/00, 1973.(72) Ердьош Шандор (HU), Беззег Денеш  
(HU), Егри Янош (HU), Барцай Ежебет (HU),  
Мад'яр Ольга (HU), Шомерг Каталін (HU)

(73) ЕГІШ РТ (HU)

(57) 1. Способ изготовления твердых фармацевтических композиций, выполненных в виде таблеток с пленочным покрытием, включающих в себя в качестве активного ингредиента смесь L-3,4-дигидрофенилаланина и L-альфа-гидразино-альфа-метил-3,4-дигидрофенилпропионовой кислоты, отличающийся тем, что смесь изготавливают в весовом соотно-

шении (3-12):1, затем полученную смесь или один из ее компонентов смешивают с гидрофильным растворителем и, при необходимости, с красящим агентом, после чего туда добавляют обычно используемые при изготовлении таблеток вспомогательные вещества и, при необходимости, другой активный ингредиент, потом смесь соединяют с раствором стеарина в соответствующем органическом растворителе, сушат и гранулируют, добавляя при необходимости к сухому грануляту одно или несколько вспомогательных веществ, далее прессуют в таблетки, содержащие от 50 до 70% по массе активного ингредиента, и наносят пленочное покрытие на поверхность таблеток, полученных таким образом.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что включает в себя использование в качестве органического растворителя алканол, содержащего от 2 до 4 атомов углерода.

Изобретение касается способа изготовления твердых фармацевтических составов. В особенности данное изобретение относится к способу изготовления таблеток или таблеток с пленочным покрытием с улучшенным высвобождением активных ингредиентов, где вышеуказанные таблетки в качестве активного ингредиента включают в себя смесь L-3,4-дигидрофенилаланина и L-альфа-гидразино-альфа-метил-3,4-дигидрофенилпропионовой кислоты в массовом соотношении (3-12):1.

Известно, что 3,4-дигидрофенилаланин (леводопа) в комбинации с L-альфа-гидразино-альфа-метил-3,4-дигидрофенилпропионовой кислотой (карбидопа) применяется при лечении болезни Паркинсона [1].

Несмотря на то, что в описании имеется ссылка на изготовление фармацевтических составов, содержащих в качестве активных ингредиентов смесь леводопы и карбидопы в массовом соотношении (0,2-8):1, ни сам состав, ни способ изготовления вышеуказанных составов не раскрыт.

(19) UA (11) 26655 (13) C1

В соответствии с требованиями, предъявляемыми к таблеткам с улучшенным высвобождением активных ингредиентов (например, леводопы в комбинации с карбидопой -), отраженными в фармакопее XXII США (с. 226), вступившей в силу 1 января 1990 г., не менее 80% содержания активных ингредиентов таблетки должно быть высвобождено в 0,1 н. растворе хлороводорода в течение 30 минут, при определенных условиях. Состав таблеток соответствует этим требованиям и требованиям к способу, однако вышеуказанной фармакопеей не предусмотрены.

Целью изобретения является разработка способа изготовления таблеток, обеспечивающего улучшенное высвобождение активных ингредиентов, при котором 80% содержания активных ингредиентов в таблетках высвобождается при условиях, описанных в XXII фармакопее США (с. 266) в течение 5-10 мин в 0,1 н. растворе хлороводорода, кроме того, таблетки удовлетворяют обычным требованиям к качеству, а именно, не повреждены и имеют удовлетворительный внешний вид, надлежащую твердость и т.п.

В соответствии с изобретением предусмотрен способ изготовления таблеток или таблеток с пленочным покрытием с улучшенным высвобождением активных ингредиентов, где таблетки включают в себя в качестве активного ингредиента смесь L-3,4-дигидрофенилаланина и L-альфа-гидразино-альфа-метил-3,4-дигидрофенилпропионовой кислоты в массовом соотношении (3-12):1. Этот способ заключается в смешении некоторого количества L-3,4-дигидрофенилаланина и L-альфа-гидразино-альфа-метил-3,4-дигидрофенилпропионовой кислоты, или их обеих с гидрофильным растворителем, предпочтительно лактозой и/или микрокристаллической целлюлозой и, необязательно, с красящим веществом, сочетанием полученной таким образом смеси с вспомогательными веществами, обычно используемыми при изготовлении таблеток и, необязательно, с другим активным ингредиентом, далее с раствором стеарина в соответствующем растворителе, предпочтительно в алканоле, содержащем от 2 до 4 атомов углерода, сушкой и гранулированием полученной таким образом смеси, необязательным смешиванием последующего добавочного вещества (веществ) с сухим гранулятом, прессованием его в таблетки, содержащие от 50 до 70% по массе активного вещества (ингредиента) и, при необходимости, нанесением пле-

ночного покрытия на поверхность таким образом полученных таблеток.

Карбидопа используется предпочтительно в форме ее моногидрата. Термин "L-альфа-гидразино-альфа-метил-3,4-дигидрофенилпропионовая кислота" охватывает как безводную карбидопу, так и ее моногидрат.

В способе, соответствующем изобретению, быстрое высвобождение активных ингредиентов обеспечивается благодаря смешиванию одного из активных ингредиентов или их обеих с гидрофильным растворителем, предпочтительно лактозой и/или микрокристаллической целлюлозой посредством приложения дробящего усилия, которое создается путем пропуска смеси через ударную мельницу или зубчатую плоскую дробилку, или путем применения лопастных смесителей в виде высокоскоростных смесительных машин.

Надлежащий внешний вид и механическая стойкость таблеток в соответствии с изобретением обеспечивается посредством выполнения агрегации со стеарином, растворенным в органическом растворителе, при этом в основном применяется стеарин в количестве от 1,5 до 2, % массы готовой таблетки. В качестве растворителя применяется предпочтительно этанол или изопропанол. Органический раствор стеарина может также содержать связующее вещество, такое как полимер эфира метилметакриловой кислоты. Этот этап относится к быстрому высвобождению активных элементов.

Описанные выше особенности применения стеарина нельзя было предвидеть без проведения в соответствии с изобретением исследований, направленных на изготовление таблеток с улучшенным высвобождением активных ингредиентов, содержащих в качестве активного ингредиента смесь леводопы и карбидопы в соотношении (3-12):1 по массе, без применения стеарина, растворенного в органическом растворителе для агрегации; при этом таблетки прилипают к контактными поверхностям во время прессования. Поэтому не могут быть получены ни надлежащий внешний вид таблеток, ни высвобождение активных ингредиентов в желаемой степени.

Стеарин применяется в качестве смазочного вещества в процессе изготовления таблеток [Амер. Фарм. Асс., 45 (1), 51 (1956); 49 (1), 35 (1960)] в количестве около 1% по массе, предпочтительно в количестве, не превышающем 1%. В соот-

ветствии с практическим опытом, большее количество стеарина должно привести к слипанию таблеток, вследствие чего представляется необычным, что, благодаря его применению это явление может быть предотвращено. Кроме того, можно было бы ожидать, что в присутствии стеарина высвобождение активного ингредиента будет затруднено.

В соответствии с изобретением стеарин используется в количестве не менее 1,5% относительно массы готовой таблетки.

После обработки гидрофильным растворителем, таким как лактоза и/или микрокристаллическая целлюлоза, в качестве обычных вспомогательных веществ используются последующий растворитель; целлюлоза; дезинтегрирующий агент, предпочтительно карбоксиметилцеллюлоза или низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза; и связующее вещество, предпочтительно полимер эфира метилметакриловой кислоты.

Считается предпочтительным использование низкозамещенной целлюлозы, которая может действовать и как связующее, и как дезинтегрирующее вещество.

В случае обработки гидрофильным растворителем (растворителями) обоих активных ингредиентов для изготовления таблеток используются только вышеуказанные вспомогательные вещества. Если же активный ингредиент один, особенно карбидопа, обрабатывается гидрофильным растворителем (растворителями), то другой ингредиент, а в дальнейшем вспомогательные вещества и раствор стеарина, вводятся в полученную таким образом смесь.

После процесса грануляции в процессе изготовления таблеток обычно используются следующие вспомогательные вещества: например, дезинтегранты, предпочтительно карбоксиметилцеллюлоза; антиадгезивные вещества, предпочтительно тальк; вещества, способствующие скольжению, предпочтительно коллоидный диоксид силикона, или смазывающие материалы, предпочтительно стеарат магnezии.

Полученные таким образом таблетки при необходимости могут быть покрыты пленкой известными способами.

При производстве окрашенных таблеток красящий агент предпочтительно вводить с активным ингредиентом (ингредиентами) и с гидрофильным растворителем (растворителями) посредством приложения дробящего усилия. Затем также мо-

жет следовать сначала окрашивание гидрофильного растворителя (растворителей) водным раствором красящего вещества, затем после сушки смешивание полученной таким образом смеси с активным ингредиентом (ингредиентами) путем приложения дробящего усилия. В обоих случаях процедура продолжается путем внесения в смесь вспомогательных веществ и тщательного смешивания их с раствором стеарина.

Окрашивание также может быть обеспечено с помощью пленочного покрытия.

Способ согласно изобретению предусматривает изготовление таблеток с улучшенным высвобождением активного ингредиента. Надлежащее количество таблеток обеспечивается без использования неоправданно увеличенного количества вспомогательных веществ, поэтому содержание активного ингредиента таблеток согласно изобретению может достигать 70%.

Далее изобретение иллюстрируется более подробно не ограничивающими областями применения примерами.

**Пример 1.** Смесь 1720 г лактозы и 1720 г пористой микрокристаллической целлюлозы тщательно увлажняют водным раствором 2 г индигокармина, затем высушивают. Окрашенную таким образом смесь соединяют с 10 кг леводопы и 1080 г карбидопы в форме моногидрата, затем пропускают через плоскую зубчатую пластину дробилки типа Alpin 800 г полимера эфира метилметакриловой кислоты (Eudragit L 100) и 160 г поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы добавляют в полученный таким образом дробленый продукт и все это смешивают в общую массу в смесительной машине с раствором 280 г стеарина в 2200 г этанола. Затем высушивают и регранулируют 400 г талька, 80 г стеарата магnezии, 20 г коллоидного диоксида силикона Aerosil (Degussa) и 140 г поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы смешивают с сухим гранулятом, и смесь прессуют в таблетки 10 мм в диаметре. Таким образом, полученные таблетки весят 0,41005 г и имеют следующий состав, г:

Леводопа	0,250
Моногидрат карбидопы	0,027
Лактоза	0,043
Микрокристаллическая целлюлоза	0,043
Красящий агент (индигокармин)	0,00005
Полимер эфира метилметакриловой кислоты	0,020

Поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза	0,0075
Стеарин	0,007
Тальк	0,010
Стеарат магнeзии	0,002
Коллоидный диоксид силикона	0,0005

---

0,41005

Высвобождение активного ингредиента полученных таким образом таблеток было изучено способом, описанным в XXII Фармакопее США (с.226). 85% массы активного ингредиента высвобождалось в течение 5 мин.

**Пример 2.** Смесь 1204 г лактозы и 3393,6 г микрокристаллической целлюлозы тщательно увлажняют водным раствором 8,4 г индигокармина и высушивают. Окрашенную таким образом смесь смешивают с 7 кг леводопы и 756 г карбидопы в форме моногидрата, затем пропускают через плоскую зубчатую пластину дробилки типа Alpine. В полученную таким образом дробленную смесь добавляют 560 г полимера метилметакриловой кислоты (Eudragit L 100) и 434 г низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, и весь продукт в смесительной машине с раствором 224 г стеарина в 2200 г этанола, высушивают и гранулируют. К сухому грануляту добавляют 336 г талька, 70 г стеарата магнeзии, 14 г коллоидного диоксида силикона и смесь прессуют в таблетки 8 мм в диаметре. Таким образом, таблетки весят 0,2 г и имеют следующий состав, г:

Леводопа	0,1000
Моногидрат карбидопы	0,0108
Лактоза	0,0172
Микрокристаллическая целлюлоза	0,04848
Красящий агент (индигокармин)	0,00012
Полимер эфира метил- метакриловой кислоты	0,0080
Низкозамещенная гидро- ксипропилцеллюлоза	0,0002
Стеарин	0,0032
Тальк	0,0048
Стеарат магнeзии	0,0010
Коллоидный диоксид силикона	0,0002

---

0,2000

Высвобождение активного ингредиента полученных таким образом таблеток было изучено способом, описанным в XXII Фармакопее США (с.226). 83% массы активного ингредиента высвобождалось в течение 5 мин.

**Пример 3.** Таблетки изготавливают способом, описанным в примере 2. Состав таблеток следующий, г:

Леводопа	0,1000
Моногидрат карбидопы	0,0270
Лактоза	0,0200
Микрокристаллическая целлюлоза	0,0520
Красящий агент (хино- линовый желтый)	0,008
Полимер эфира метил- метакриловой кислоты	0,0100
Низкозамещенная гидро- пропилцеллюлоза	0,0060
Стеарин	0,0040
Тальк	0,0040
Стеарат магнeзии	0,0010
Коллоидный диоксид силикона	0,0002

---

0,2300

**Пример 4.** Смесь 108 г карбидопы в форме моногидрата и 172 г лактозы пропускают через плоскую зубчатую пластину дробилки типа Alpine, затем смешивают с 1000 г леводопы, 166 г микрокристаллической целлюлозы, 48 г полимера эфира метилметакриловой кислоты (Eudragit L 100) и 16 г поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозой в смесительной машине. Смесь увлажняют раствором 28 г стеарина в 220 г этанола, тщательно смешивают, высушивают и регранулируют. К сухому грануляту добавляют 52 г поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы, 40 г талька, 8 г коллоидного диоксида силикона Aerosil (Degussa) и 8 г стеарата магнeзии, и смесь прессуют в таблетки диаметром 10 мм. Таким образом, полученные таблетки весят 0,410 г и имеют следующий состав, г:

Леводопа	0,250
Моногидрат карбидопы	0,0270
Лактоза	0,043
Микрокристаллическая целлюлоза	0,040
Полимер эфира метил- метакриловой кислоты	0,012
Поперечно-сшитая карбо- ксиметилцеллюлоза	0,017
Стеарин	0,007
Тальк	0,010
Коллоидный диоксид силикона	0,002
Стеарат магнeзии	0,002

---

0,410

Высвобождение активного ингредиента полученных таким образом таблеток было изучено способом, описанным в XXII



Фармакопее США (с.226). 80% массы активного ингредиента высвобождалось в течение 5 мин.

**П р и м е р 5.** Соотношение соответствует примеру 4, однако используют 24 г полимера метилметакриловой кислоты (Eudragit L 100); 28 г стеарина растворяют в 192 г 12,5% раствора полимера метилметакриловой кислоты в изопропанол (Eudragit L 12,5), и увлажнение происходит в полученном таким образом растворе.

**П р и м е р 6.** Смесь 400 г леводопы, 108 г карбидопы в форме моногидрата и 104 г лактозы смешивают в ударной мельнице. Затем смешивают в смесительной машине с 96 г микрокристаллической целлюлозы, 32 г полимера эфира метилметакриловой кислоты (Eudragit L 100), 4 г поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы и раствором 16 г стеарина в 125 г этанола, высушивают и гранулируют. К сухому грануляту добавляют 48 г поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы, 24 г талька, 4 г коллоидного диоксида силикона и смесь прессуют в таблетки 8

мм в диаметре. Таким образом, полученные таблетки весят 0,21 г и имеют следующий состав, г:

Леводопа	0,100
Моногидрат карбидопы	0,027
Лактоза	0,026
Микрокристаллическая целлюлоза	0,024
Полимер эфира метилметакриловой кислоты	0,008
Поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза	0,013
Стеарин	0,004
Тальк	0,006
Коллоидный диоксид силикона	0,001
Стеарат магнeзии	0,001
	<hr/> 0,210

Высвобождение активного ингредиента полученных таким образом таблеток было изучено способом, описанным в XXII Фармакопее США (с.226). 80% массы активного ингредиента высвобождалось в течение 5 мин.

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М. Самборська

Замовлення 523

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38