

Згідно з винаходом запропоновано таблетку з регульованим вивільненням гідро-хлориду алфуозину та фармацевтичну композицію, що складається з одної чи більше таблеток.

Гідрохлорид алфуозину — активна речовина, яку використовують при лікуванні доброякісної гіпертрофії простати. Дуже багато даних та дослідів стосується активності продукту. Зокрема, багато даних стосується біопридатності продукту та фармакокінетики активної речовини. Справді, це активна речовина, що має відносно короткий період напівжиття та інтенсивніше поглинання на дуоденально-тонкокишковому рівні, ступінь якого, однак, знижується вздовж кишкового тракту. Внаслідок цього для досягнення оптимальної дії вживання гідрохлориду алфуозину у формі звичайних таблеток (з швидким дезінтегруванням та розчиненням) повинно проводитися кілька разів на добу. Тому гідрохлорид алфуозину — кандидат для виробництва фармацевтичного препарату з регульованим вивільненням у верхній проксимальній частині тракту (дванадцятипала кишка та тонкий кишечник).

Помітний погрес у фармацевтиці в останні роки був пов'язаний зі зростаючим виробництвом систем, які здатні вивільняти активні речовини, що ними перенесені, згідно з кінетикою та способом вивільнення, потрібними для досягнення оптимальної терапевтичної дії.

Форми з подовженим вивільненням (або препарати розтягнутої дії) характеризуються тим, що транспортують помітно більшу кількість медичного продукту, ніж традиційні фармацевтичні препарати, тому це дозволяє спрощувати дозування. Треба сказати, що зменшення прийомів з двох, трьох чи більше разів на добу до тільки одного прийому фармацевтичного препарату (або терапевтичної системи) здатне забезпечити задовільну терапевтичну дію протягом доби.

Препарати цього типу використовують та продають протягом довгого часу, серед них треба згадати хроноїди, мікрокапсули та мікроматриці, таблетки, що звичайно позначають як таблетки з уповільненою дією, шлунково-стійкі таблетки та такі складніші препарати, як гідрофільні матриці, що руйнуються та/або набухають. Нещодавно було одержано удосконалені терапевтичні системи, наприклад, так звані "резервуарні" системи та системи Geomatrix®, що описано в патентах US 4839177 та 5422123.

Більшість з цих нових терапевтичних систем здатні вивільняти активну речовину, що вони транспортують, з постійною швидкістю (що відповідає кінетиці нульового порядку) аж до повного вивільнення активної речовини, незалежно від pH в шлунково-кишковому тракті, а тому рівномірно вздовж шлунково-кишкового тракту. Тому це призводить до можливості широкого застосування цих систем у випадках вживання медичних продуктів, що в шлунково-кишковому тракті поглинаються однаково. Однак, головні недоліки таких систем можуть виявлятися у випадках, коли така активна речовина, що переноситься, як алфуозин, інтенсивніше поглинається на дуоденально-тонкокишковому рівні, а тому поглинання в тракті зменшується. Справді, у цьому випадку тільки дуже обмежена кількість активної речовини, що переноситься, може бути поглинутою, а тому виявити бажану терапевтичну активність, оскільки більшість медичного продукту, що вивільнена фармацевтичним препаратом, не може бути поглинутою внаслідок того, що в нижньому відділі шлунково-кишкового тракту біологічні бар'єри відносно погано пропускають медичний продукт.

Об'єктом запропонованої патентної заявки є таблетки з регульованим вивільненням гідрохлориду алфуозину, яких позбавлено вищезгаданих недоліків.

Згідно з винаходом запропоновано фармацевтичні таблетки, що включають два чи три шари, які відрізняються тим, що мають таку структуру:

а) перший шар 1, що може значно та швидко набухати при контакті з біологічними водними рідинами, який одержано пресуванням суміші або грануляту, що містить гідрофільні полімери в кількості 5,0-90%, а краще 10-85% від маси шару,

б) другий шар 2, що межує з першим шаром, в якому переноситься гідрохлорид алфуозину, і який утворено гідрофільними полімерами та іншими допоміжними речовинами для надання препарату потрібних властивостей при пресуванні та для надання гідрохлориду алфуозину здатності до вивільнення протягом попередньо визначеного періоду,

в) як варіант, третій шар 3, що отримано пресуванням і пристосовано до шару 2, який звичайно включає гідрофільні полімери, що желуються та/або набухають, а як варіант, можуть руйнуватися, і які виявляють бар'єрну функцію, що модифікує вивільнення гідрохлориду алфуозину з шару 2, шар 3 спочатку має більшу непроникистість для активної речовини.

Для винаходу характерно те, що при контакті зі шлунковим соком після швидкого та значного набухання щонайменше одного з шарів 1 чи 3, а також можливого набухання шару 2 фармацевтичний препарат значно збільшує об'єм, а тому надовго залишається в шлунку. При цьому більшість гідрохлориду алфуозину може бути поглинутою в регульованому режимі в цій частині шлунково-кишкового тракту, яка здатніша до поглинання.

Шари 1 та 3 можуть мати однакові чи різні склад та функціональні властивості.

Коли шари 1 та 3 мають однакові склад та функціональні властивості, вони можуть відрізнятися своєю кількістю та товщиною по відношенню до шару 2.

Щонайменше один з шарів 1 та 3 діє як бар'єрний, треба сказати про високу первинну непроникистість для гідрохлориду алфуозину, що міститься в шарі 2, і що щонайменше для одного з шарів характерне швидке набухання і збільшення об'єму.

Згідно з іншим втіленням винаходу тришарова таблетка утворена з першого шару 1, який описано вище і головною функцією якого є значне збільшення об'єму при контакті з водним середовищем, другого шару 2, що несе деяку кількість гідрохлориду алфуозину, який має вивільнюватися протягом попередньо визначеного періоду, та третього шару 3, в якому переноситься деяка кількість гідрохлориду алфуозину і який сформовано так, щоб вивільнення відбувалося безпосередньо при контакті зі шлунковим соком.

Кількість гідрохлориду алфузозину в таблетці складає 2,5-50мг.

Полімерні речовини, які використовують в шарах 1 та 3, і які можуть знаходитися також в шарі 2, є біосумісними та мають гідрофільні властивості. Вони повільно розчиняються, та/або повільно желуються, та/або швидко або з різною швидкістю набухають у водному середовищі, а тому, як варіант можуть руйнуватися. Їх вибирають з групи, що складається з гідроксиметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, що мають молекулярну масу 1000-4000000, гідроксипропілцелюлози, що має молекулярну масу 2000-2000000, карбоксиметилцелюлози, хітозанів, мананів, галактомананів, ксантанів, карагінанів, амілози, алгінової кислоти, її солей та похідних, пектинів, акрилатів та метакрилатів і їх кополімерів, поліангідридів, поліамінокислот, полі(метилвінілового етеру/малеїнового ангідриду), полівінілового спирту, глюканів, склероглюканів, карбоксиметилцелюлози та її похідних, метилцелюлози, етилцелюлози, і взагалі, гідрофільних похідних целюлози.

Вміст гідрофільних полімерів може складати 5-90% від загальної маси шару, краще – 10-85%, а найкраще – 20-80%.

Для забезпечення швидкого та значного зростання об'єму фармацевтичного препарату при виготовленні шарів 1 та 3 разом з вищезгаданим гідрофільним полімером можливо використовувати гідрофільні продукти та/або допоміжні речовини, які здатні сприяти змочуванню шарів і тим полегшувати взаємодію компонентів вказаного шару з біологічними рідинами, з якими шар контактує. Ці допоміжні гідрофільні речовини краще вибирати з групи так званих "супердезінтегруючих" добавок, яка складається з поперечнозшитого полівінілпіролідону, гідроксипропілметилцелюлози та гідроксипропілцелюлози, що мають низьку чи середньомолекулярну масу 100-4000000, поперечнозшитого Na-карбоксиметилцелюлози, карбоксиметилкрохмалю та його солей, а також кополімерів дивінілбензолу з метакрилатом калію.

Вміст цих сполук в шарі складає 1-50% за масою, а краще – 10-30%.

Можна, крім того, використовувати ПАР (аніоно-, катионо- чи неіоногенні), які внаслідок полегшення змочуваності сприяють швидкій взаємодії між розчинюючим середовищем (або шлунковим соком) та таблеткою, що призводить до швидшого змочування та набухання фармацевтичного препарату, переважно шару, в якому переноситься цей модифікуючий гідратацію компонент. З групи речовин з такими властивостями слід згадати такі продукти, як лаурилсульфат натрію, рицинолеат натрію, тетрадецилсульфат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію, цетомакрогол, поллоксамер, моностеарат гліцерину, полісорбати, монолауреат сорбіту, лецитини чи інші фармацевтично прийнятні ПАР.

Крім того, можна використовувати інші модифікуючі гідратацію складові, які можна вибрати з групи речовин, яка складається з таких гідрофільних розріджувачів, як маніт, лактоза, крохмалі різного походження, сорбіт, ксиліт, мікрокристалічна целюлоза та/або речовин, що сприяють звичайно проникненню води чи водного середовища у фармацевтичний препарат, таких гідрофобних розріджувачів, як моностеарат гліцерину, пальмітати, гідровані чи негідровані рослинні олії, як-то гідрована рицинова олія, воски, моно-, ди- чи тризаміщені гліцериди, що уповільнюють проникнення води чи водного середовища у фармацевтичний препарат.

Спосіб виготовлення таблеток може потребувати введення таких змащувачів, як стеарат магнію, стеаринова кислота, моностеарат гліцерину, поліоксидетиленгліколі з молекулярною масою 400-7000000, гідрована рицинова олія, бегенат гліцерину, моно-, ди- чи тризаміщені гліцериди, такі сипучі засоби, як колоїдний чи інший діоксид силіцію, та зв'язуючі, буферуючі, абсорбуючі засоби, а також інші фармацевтично прийнятні добавки.

Таблетки згідно з винаходом можна виготовити змішуванням порошків та/або гранулят з використанням сучасних технологій, тому процес виготовлення можна запровадити у виробництво негайно.

Фармацевтичні таблетки, що містять два чи три шари, отримують способом таблетування, що дуже добре відомий спеціалістам.

Таблетки, наприклад, можна виготовляти на обертовому пресі, що здатний виробляти багат шарові таблетки.

Звичайно робоча сила пресування складає 7-50кН, і способом, що детальніше описано нижче в прикладах, таблетки, що містять два чи три шари, отримують циліндричними, линзоподібними, сферичними або яйцеподібними.

В залежності від кількості активної речовини кожний шар шар таблетки може мати різну товщину в межах 0,2-8мм, але переважно 1-4мм.

Також можна застосувати покриття, що зроблене з полімерного матеріалу для захисту, чи альтернативно, затримки початку вивільнення активної речовини з фармацевтичного препарату. Покриття може бути розчинним у кислому середовищі або інакше, пропускаючим, щоб дозволити активацію таблетки (вивільнення активної речовини) тільки після попередньо визначеного періоду.

Згідно з іншим втіленням винаходу можна застосувати розчинне покриття з вмістом гідрохлориду алфузозину, щоб дозволити негайне вивільнення деякої частки активної речовини при контакті зі шлунковим соком.

Покриття можна наносити стандартними відомими спеціалістам способами з використанням органічних та водних розчинів.

На фіг.1 показано втілення винаходу, що демонструє вищеописану тришарову таблетку.

При контакті зі шлунковим соком та/або рідинами шлунково-кишкового тракту таблетка швидко збільшує об'єм, отримуючи показану на фіг.2 структуру.

Це зростання об'єму визначено та обмежено для одного шару або кількох шарів таблетки, зростання об'єму, а також швидкість, з якою воно відбувається можна контролювати та точно оцінювати прямими

вимірами чи сполученим з комп'ютером відеомікроскопом. Виміри виконують застосуванням спеціальної програми відеоаналізу.

Для таблетки характерне зростання щонайменше одного з шарів через 2 години щонайменше в 1,5 рази, краще щонайменше в 3 рази по відношенню до початкового об'єму.

Цим способом можливо вивчати поведінку різних препаратів (описаних у прикладах заявки) *in vitro*, а тому визначати фармацевтичні препарати, що здатні задовольняти вимоги морфологічних властивостей, а також оптимізувати виготовлення кожного з вказаних шарів, щоб отримати морфологічний режим, що відповідає поставленій меті. Такий спосіб аналізу дозволяє створити модель поведінки фармацевтичного препарату при контакті з біологічними рідинами *in vivo*. Для програми також можливо вивільняти активну речовину з фармацевтичного препарату протягом визначеного часу.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть бути у формі таблеток, дрібних таблеток чи желатинових капсул з дрібними таблетками.

Можна також комбінувати щонайменше дві дрібні таблетки тієї ж фармацевтичної композиції. Їх можна запакувати в спільну оболонку, наприклад у желатинову чи вафельну капсулу.

Якщо фармацевтична композиція включає дрібні таблетки, кожна з них може мати однаковий чи різний склад.

Нижченадані приклади ілюструють винахід.

Приклад 1 Виготовлення серії (5000) таблеток на основі гідрохлориду алфузозину

1А Виготовлення грануляту з вмістом активної речовини

Виготовлення грануляту здійснювали описаним нижче способом виготовлення шару 2 з фіг.1, що містить 10,0мг гідрохлориду алфузозину і має одиничний склад

гідрохлорид алфузозину	10,00мг
маніт	10,00мг
гідроксипропілметилцелюлоза USP 2208	10,00мг
полівінілпіролідон	3,20мг
мікрокристалічна целюлоза	65,00мг
стеарат магнію	1,00мг
колоїдний діоксид силіцію	1,25мг
Всього	100,45мг

Спосіб виготовлення включає виготовлення гранул змішуванням потрібної кількості активної речовини, маніту, мікрокристалічної целюлози та гідроксипропілметилцелюлози. Однорідну порошкову суміш рівномірно зволожували спиртовим 10% за масою/об'ємом розчином полівінілпіролідону і сушили до попередньо визначеної залишкової вологості на повітряній подушці при 40-45°C. Висушені грануляти калібрували та розміщали у змішувачі для порошку разом зі стеаратом магнію та колоїдним діоксидом силіцію і перемішували до гомогенізації.

1Б Виготовлення грануляту, що складає здатний до набухання шар 1 Виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 5000 здатних до набухання шарів, шару 1 з фіг.1, який має склад

гідроксипропілметилцелюлоза	79,75%
гідрована рицинова олія	13,50%
жовтий оксид феруму	0,25%
етилцелюлоза	5,00%
стеарат магнію	1,00%
силікагель	0,50%
Всього	100,00%

Спосіб виготовлення включає виготовлення гранул змішуванням потрібної кількості етилцелюлози, гідрованої рицинової олії, жовтого оксиду феруму та гідроксипропілметилцелюлози. Однорідну порошкову суміш рівномірно зволожували спиртовим 10% за масою/об'ємом розчином етилцелюлози і сушили до попередньо визначеної залишкової вологості на повітряній подушці при 40-45°C. Висушені грануляти калібрували та розміщали у змішувачі для порошку разом зі стеаратом магнію та колоїдним діоксидом силіцію і перемішували до гомогенізації.

1В Виготовлення грануляту, що складає бар'єрний шар 3

Виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 5000 бар'єрних шарів, шару 3 з фіг.1, який має склад

гідроксипропілметилцелюлоза	76,00%
гідрована рицинова олія	18,60%
жовтий оксид феруму	0,10%
полівінілпіролідон	3,15%
стеарат магнію	0,70%
колоїдний діоксид силіцію	1,45%
Всього	100,00%

Спосіб виготовлення включає виготовлення грануляту змішуванням потрібної кількості гідроксипропілметилцелюлози, гідрованої рицинової олії та жовтого оксиду феруму. Гомогенізовану порошкову суміш рівномірно зволожували 10% за масою/об'ємом розчином полівінілпіролідону в етанолі і сушили вологу масу до попередньо визначеної залишкової вологості на повітряній подушці при 40-45°C. Висушені гранули калібрували та розміщали у змішувачі для порошку разом зі стеаратом магнію та колоїдним діоксидом силіцію і перемішували до гомогенізації.

1Г Виготовлення тришарових таблеток (пресуванням)

Отримані грануляти завантажували в три живильні бункери обертового багат шарового преса, здатного виготовляти тришарові таблетки. Гранулят, отриманий в прикладі 1Б, завантажували в перший бункер, гранулят, отриманий в прикладі 1А, завантажували в другий бункер, а гранулят, отриманий в прикладі 1В, завантажували в третій бункер, грануляти 1Б та 1В можна міняти місцями.

Багат шаровий прес споряджено плоскими круглими фасцетованими поршнями діаметром 8мм. Механізм відрегульовано для виготовлення тришарових таблеток, що містять першу кількість у 100мг шару 1 товщиною приблизно 1,7мм, другу кількість у 100,45мг шару грануляту з активною речовиною (еквівалентну 10,0мг гідрохлориду алфузозину) та третю кількість у 150мг шару 3 товщиною приблизно 3,3мм. Виготовлені вищеописаним способом тришарові таблетки мають середню масу 300,45мг і містять 10,0мг гідрохлориду алфузозину.

1Г Випробування на розчинність

Для оцінки здатності цілих таблеток до вивільнення використовували лопатевий пристрій (описано в USP XXIII), що працював при 100об/хв, а розчиняючою рідиною слугував 0,01 Н розчин НСІ при 37°C. Вивільнення активної речовини контролювали УФ-спектрометрією при 330нм, використовуючи автоматичну систему з відбором зразків. Результати випробування надано в таблиці 1.

Таблиця 1

Час (год)	% вивільнення
1	16,0
2	25,0
3	32,0
4	37,0
6	48,0
8	57,0
10	66,0
12	74,0
16	88,0
20	95,0

Отримане регульоване вивільнення протягом 20 годин.

1Д Випробування на набухання

Визначення провели в тих же умовах дослідів, що випробування на розчинність. Таблетки регулярно виймали з розчинюючого середовища і вимірювали їх розмір та об'єм за допомогою сполученого з аналізатором образів відеомікроскопу. Результати випробування надано в таблиці 2.

Таблиця 2

Час набух, (год)	Об'єм (шар 2+шар 3)(%)	Об'єм (шар 1)(%)
0	100,0	100,0
0,5	142,0	211,1
1	152,7	271,0
1,5	175,2	302,6
2	161,8	399,5
3	182,7	483,7
4	196,0	534,0
5	199,4	609,8
6	195,7	727,9
7	166,8	809,9
8	138,9	851,0
10	139,9	937,5

Слід зауважити, що шар 1 у таблетках значно збільшується в об'ємі до девятикратного у порівнянні з початковим. Це особливо видно при порівнянні зі зростанням об'єму інших двох шарів - 2 та 3, які разом набухають приблизно в 2 рази. Крім того, зростання об'єму шару 1 відбувається значно швидше, ніж для інших шарів.

Приклад 2

Виготовлення серії (10000) таблеток, що показано на фіг.1 та 2, що містять як активну речовину гідрохлорид алфузозину

2А Виготовлення грануляту з вмістом активної речовини

Виготовлення грануляту здійснювали описаним у прикладі 1А способом виготовлення шару 2 з фіг.1, що містить 7,5мг гідрохлориду алфузозину і має одиничний склад

гідрохлорид алфузозину	7,50мг
маніт	10,00мг
гідроксипропілметилцелюлоза	10,00мг

USP 2208

полівінілпіролідон	3,20мг
мікрокристалічна целюлоза	65,00мг
стеарат магнію	1,00мг
колоїдний діоксид силіцію	1,25мг
Всього	97,95мг

2Б Виготовлення грануляту, що складає здатний до набухання шар 1 Способом, описаним у прикладі 1Б, виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 10000 здатних до набухання шарів, шару 1 з фіг.1, який має склад

гідроксипропілметилцелюлоза	79,75%
гідрована рицинова олія	13,50%
оксид феруму	0,25%
етилцелюлоза	5,00%
стеарат магнію	1,00%
колоїдний діоксид силіцію	0,50%
Всього	100,00%

2В Виготовлення грануляту, що складає бар'єрний шар 3

Способом, описаним у прикладі 1В, виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 10000 бар'єрних шарів, шару 3 з фіг.1, який має склад

гідроксипропілметилцелюлоза	76,00%
гідрована рицинова олія	18,60%
жовтий оксид феруму	0,10%
полівінілпіролідон	3,15%
стеарат магнію	1,45%
колоїдний діоксид силіцію	0,70%
Всього	100,00%

2Г Виготовлення тришарових таблеток (пресуванням)

Отримані в прикладах 2А, 2Б та 2В грануляти завантажували в три живлячі бункери обертового багат шарового преса, здатного виготовляти тришарові таблетки, з відповідної кількості 100мг грануляту для шару 1 товщиною 1,75мм, 97,95мг грануляту з активною речовиною (еквівалентну 7,5мг гідрохлориду алфузозину) для шару 2 та 150мг грануляту для шару 3 товщиною 3,3мм. Виготовлені вищеописаним способом тришарові таблетки мають середню масу 347,95мг і містять 7,5мг гідрохлориду алфузозину.

2Г Випробування на розчинність

Випробування на розчинність проводили способом за прикладом 1Г. Результати випробування надано в таблиці 3.

Таблиця 3

Час (год)	% вивільнення
1	15,1
2	24,4
4	37,7
6	48,0
8	57,6
10	66,0
12	74,2
14	82,2
16	89,1
18	94,8
20	98,6

Отримане регульоване вивільнення протягом 20 годин.

2Д Випробування на набухання

Визначення провели способом за прикладом 1Д. Результати випробування надано в таблиці 4.

Таблиця 4

Час набух, (год)	Об'єм (шар.2+шар 3)(%)	Об'єм (шар 1)(%)
0	100,0	100,0
0,5	137,6	233,2
1	142,3	305,1
1,5	150,4	338,5
2	142,3	412,4
3	167,1	435,2
4	139,2	526,5

6	132,0	665,0
8	129,9	715,1

Слід зауважити, що шар 1 у таблетках значно збільшується в об'ємі до семикратного у порівнянні з початковим, шари 2 та 3 набухають приблизно в 1,5 рази. Крім того, зростання об'єму шару 1 відбувається значно швидше, ніж для інших шарів.

Приклад 3

Виготовлення серії (10000) таблеток, що показано на фіг.1 та 2, що містять як активну речовину гідрохлорид алфузозину

3А Виготовлення грануляту з вмістом активної речовини

Виготовлення грануляту здійснювали описаним у прикладі 1А способом виготовлення шару 2 з фіг.1, що містить 10,0мг гідрохлориду алфузозину і має одиничний склад

гідрохлорид алфузозину	10,00мг
маніт	10,00мг
гідроксипропілметилцелюлоза	
USP 2208	10,00мг
полівінілпіролідон	3,20мг
мікрокристалічна целюлоза	65,00мг
стеарат магнію	1,00мг
колоїдний діоксид силіцію	1,25мг
Всього	100,45мг

3Б Виготовлення грануляту, що складає здатний до набухання шар 1 Способом, описаним у прикладі 1Б, виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 10000 здатних до набухання шарів, шару 1 з фіг.1, який має склад

гідроксипропілметилцелюлоза	75,00%
бегенат гліцерину	13,40%
оксид феруму	0,10%
полівінілпіролідон	5,00%
стеарат магнію	1,00%
колоїдний діоксид силіцію	0,50%
Всього	100,00%

3В Виготовлення грануляту, що складає третій шар 3

Способом, описаним у прикладі 1В, виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 10000 бар'єрних шарів, шару 3 з фіг.1, який має склад

гідроксипропілметилцелюлоза	76,00%
гідрована рицинова олія	18,60%
жовтий оксид феруму	0,10%
полівінілпіролідон	3,15%
стеарат магнію	1,45%
колоїдний діоксид силіцію	0,70%
Всього	100,00%

3Г Виготовлення тришарових таблеток (пресуванням)

Отримані в прикладах 3А, 3Б та 3В грануляти завантажували в три живлячі бункери обертового багатошарового преса, здатного виготовляти тришарові таблетки, з відповідної кількості 100мг грануляту для шару 1, 100,45мг грануляту з активною речовиною для шару 2 та 150мг грануляту для шару 3. Виготовлені вищеописаним способом тришарові таблетки мають середню масу 350,45мг і містять 10,0мг гідрохлориду алфузозину.

3Г Випробування на розчинність

Випробування на розчинність проводили способом за прикладом 1Г. Результати випробування надано в таблиці 5.

Таблиця 5

Час (год)	% вивільнення
1	19,0
2	27,8
4	41,7
6	53,4
8	64,7
10	75,6
12	84,6
14	90,9
16	95,1
18	97,8
20	99,4

Отримане регульоване вивільнення протягом 18 годин.

3Д Випробування на набухання

Визначення провели способом за прикладом 1Д. Результати випробування надано в таблиці 6.

Таблиця 6

Час набух, (год)	Об'єм (шар 2+шар 3)(%)	Об'єм (шар 1)(%)
0	100,0	100,0
0,5	124,0	231,8
1	130,5	297,0
2	108,5	387,0
3	115,2	448,8
4	131,3	517,2
5	124,7	554,5
6	137,0	601,1
8	106,6	740,5

Слід зауважити, що шар 1 у таблетках значно збільшується в об'ємі до семикратного у порівнянні з початковим, шари 2 та 3 набухають приблизно на 2-30% по відношенню до початкового об'єму шару. Крім того, зростання об'єму шару 1 відбувається значно швидше, ніж для інших шарів.

Приклад 4

Виготовлення серії (5000) таблеток на основі гідрохлориду алфузозину 4А Виготовлення грануляту з вмістом активної речовини

Виготовлення грануляту здійснювали описаним нижче способом виготовлення шару 2 з фіг.1, що містить 10,0мг гідрохлориду алфузозину і має одиничний склад

гідрохлорид алфузозину	10,00мг
лактоза	60,30мг
гідроксипропілметилцелюлоза	
USP 2208	25,00мг
полівінілпіролідон	3,20мг
стеарат магнію	1,00мг
колоїдний діоксид силіцію	0,50мг
Всього	100,00мг

Спосіб виготовлення включає виготовлення гранул змішуванням потрібної кількості активної речовини, лактози, полівінілпіролідону та гідроксипропілметилцелюлози. Однорідну порошкову суміш рівномірно зволожували очищеною водою і сушили до попередньо визначеної залишкової вологості на повітряній подушці при 40-45°C. Висушені грануляти калібрували та розміщали у змішувачі для порошку разом зі стеаратом магнію та колоїдним діоксидом силіцію і перемішували до гомогенізації.

4Б Виготовлення грануляту, що, складає здатні до набухання та створення бар'єру шари 1 та 3 з фіг.1, які мають склад

Виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 10000 здатних до набухання та створення бар'єру шарів 1 та 3 з фіг.1, які мають склад

гідроксипропілметилцелюлоза	
USP 2208	40,00%
лактоза	39,75%
бегенат гліцерину	13,50%
жовтий оксид феруму	0,25%
полівінілпіролідон	5,00%
стеарат магнію	1,00%
колоїдний діоксид силіцію	0,50%
Всього	100,00%

Спосіб виготовлення включає виготовлення гранул змішуванням потрібної кількості лактози, бегенату гліцерину, жовтого оксиду феруму, полівінілпіролідону та гідроксипропілметилцелюлози. Однорідну порошкову суміш рівномірно зволожували очищеною водою і сушили до попередньо визначеної залишкової вологості на повітряній подушці при 40-45°C. Висушені грануляти калібрували та розміщали у змішувачі для порошку разом зі стеаратом магнію та колоїдним діоксидом силіцію і перемішували до гомогенізації.

4В Виготовлення тришарових таблеток (пресуванням)

Отримані грануляти завантажували в три живлячі бункери обертового багатшарового преса, здатного виготовляти тришарові таблетки. Гранулят, отриманий в прикладі 4Б, завантажували в перший та третій бункери, а гранулят, отриманий в прикладі 4А, завантажували в другий бункер.

Багатшаровий прес опорядженої плоскими круглими фасцетованими поршнями діаметром 8мм. Механізм відрегульовано для виготовлення тришарових таблеток, що містять першу кількість у 100мг шарів 1 чи 3 товщиною приблизно 1,7мм, другу кількість у 100мг шару грануляту з активною речовиною та третю кількість у 100мг шарів 1 чи 3 товщиною приблизно 1,7мм. Виготовлені вищеописаним способом тришарові таблетки мають середню масу 300мг і містять 10,0мг гідрохлориду алфузозину.

Приклад 5

Виготовлення серії (5000) таблеток на основі гідрохлориду алфуозину

5А Виготовлення грануляту з вмістом активної речовини

Виготовлення грануляту для шару 2 з фіг.1 здійснювали способом за прикладом 4А, що містить 15мг гідрохлориду алфуозину і має одиничний склад

гідрохлорид алфуозину	15,00мг
лактоза	55,30мг
гідроксипропілметилцелюлоза	
USP 2208	25,00мг
полівінілпіролідон	3,20мг
стеарат магнію	1,00мг
колоїдний діоксид силіцію	0,50мг
Всього	100,00мг

5Б Виготовлення грануляту, що складає здатні до набухання та створення бар'єру шари 1 та 3

Способом за прикладом 4Б виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 10000 здатних до набухання та створення бар'єру шарів 1 та 3 з фіг.1, кожний з яких має склад, що відповідає прикладу 4Б.

5В Виготовлення тришарових таблеток (пресуванням)

Вищеописаним способом з прикладу 4В з гранулятів, описаних в прикладах 5А та 5Б, виготовили тришарові таблетки, що містять 15,0мг гідрохлориду алфуозину.

Приклад 6

Виготовлення серії (5000) таблеток на основі гідрохлориду алфуозину

6А Виготовлення грануляту з вмістом активної речовини

Виготовлення грануляту здійснювали описаним нижче способом виготовлення шару 2 з фіг.1, що містить 10,0мг гідрохлориду алфуозину і має одиничний склад

гідрохлорид алфуозину	10,00мг
мікрокристалічна целюлоза	33,80мг
маніт	10,00
гідроксипропілметилцелюлоза	
USP 2208	40,00мг
полівінілпіролідон	5,00мг
стеарат магнію	1,00мг
колоїдний діоксид силіцію	0,20мг
Всього	100,00мг

Спосіб виготовлення включає виготовлення гранул змішуванням потрібної кількості активної речовини, маніту, мікрокристалічної целюлози, полівінілпіролідону та гідроксипропілметилцелюлози. Однорідну порошкову суміш рівномірно зволожували очищеною водою і сушили до попередньо визначеної залишкової вологості на повітряній подушці при 40-45°C. Висушені грануляти калібрували та розміщали у змішувачі для порошку разом зі стеаратом магнію та колоїдним діоксидом силіцію і перемішували до гомогенізації.

6Б Виготовлення грануляту, що складає здатні до набухання та створення бар'єру шари 1 та 3 з фіг.1, які мають склад

Виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 10000 здатних до набухання та створення бар'єру шарів 1 та 3 з фіг.1, які мають склад

гідроксипропілметилцелюлоза	
USP 2208	45,00%
лактоза	28,60%
мікрокристалічна целюлоза	20,00%
жовтий оксид феруму	0,20%
полівінілпіролідон	5,00%
стеарат магнію	1,00%
колоїдний діоксид силіцію	0,20%
Всього	100,00%

Спосіб виготовлення ідентичний способу з прикладу 4Б, замість бегенату гліцерину використовували мікрокристалічну целюлозу.

6В Виготовлення тришарових таблеток (пресуванням)

Вищеописаним способом з прикладу 4В з гранулятів, описаних в прикладах 6А та 6Б, виготовили тришарові таблетки з масою кожного шару 100мг, що містять 10,0мг гідрохлориду алфуозину, шари 1 та 3 мають товщину приблизно 1,8мм.

Приклад 7

Виготовлення серії (5000) таблеток на основі гідрохлориду алфуозину 7А Виготовлення грануляту з вмістом активної речовини

Виготовлення грануляту здійснювали описаним нижче способом виготовлення шару 2 з Фіг.1, що містить 15мг гідрохлориду алфуозину і має одиничний склад

гідрохлорид алфуозину	15,00мг
мікрокристалічна целюлоза	28,80мг
маніт	10,00

гідроксипропілметилцелюлоза	
USP 2208	40,00мг
полівінілпіролідон	5,00мг
стеарат магнію	1,00мг
колоїдний діоксид силіцію	0,20мг
Всього	100,00мг

Спосіб виготовлення ідентичний способу з прикладу 6А.

7Б Способом за прикладом 4Б виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 10000 здатних до набухання та створення бар'єру шарів 1 та 3 з фіг.1, кожний з яких має склад, що відповідає прикладу 6Б.

7В Виготовлення тришарових таблеток (пресуванням)

Вищеописаним способом з прикладу 6Б з гранулятів, описаних в прикладах 7А та 7Б, виготовили тришарові таблетки, що містять 15,0мг активної речовини.

Приклад 8

Виготовлення серії (5000) таблеток на основі гідрохлориду алфуозину

8А Виготовлення грануляту з вмістом активної речовини

Способом за прикладом 6А виготовили гранулят, що містить 10мг гідрохлориду алфуозину і має склад, що відповідає шару 2 фіг.1 з прикладу 6А.

8Б Виготовлення грануляту, що складає здатні до набухання та створення бар'єру шари 1 та 3

Способом за прикладом 4Б виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 10000 здатних до набухання та створення бар'єру шарів 1 та 3 з фіг.1, кожний з яких має склад

гідроксипропілметилцелюлоза	
USP 2208	35,00мг
лактоза	34,50
мікрокристалічна целюлоза	23,90мг
жовтий оксид феруму	0,40%
полівінілпіролідон	5,00мг
стеарат магнію	1,00мг
колоїдний діоксид силіцію	0,20мг
Всього	100,00мг

Спосіб виготовлення ідентичний способу з прикладу 6Б.

8В Виготовлення тришарових таблеток (пресуванням)

Отримані грануляти завантажували в три живлячі бункери обертового багатшарового преса, здатного виготовляти тришарові таблетки. Гранулят, отриманий в прикладі 8Б, завантажували в перший та третій бункери, а гранулят, отриманий в прикладі 8А, завантажували в другий бункер.

Багатшаровий прес опоряджено плоскими круглими фасцетованими поршнями діаметром 8мм. Механізм відрегульовано для виготовлення тришарових таблеток з зовнішніми шарами, що містять 100мг та 150мг грануляту за прикладом 8Б і відповідною товщиною приблизно 1,7мм для одного та 2,7 для другого шару. Внутрішній шар складається з 100мг грануляту з активною речовиною (еквівалентну 10г гідрохлориду алфуозину). Виготовлені вищеописаним способом за прикладом 7В тришарові таблетки мають середню масу 350мг і містять 10,0мг гідрохлориду алфуозину.

Приклад 9

Виготовлення серії (5000) таблеток на основі гідрохлориду алфуозину

9А Виготовлення грануляту з вмістом активної речовини

Способом за прикладом 7А виготовили гранулят, що містить 10мг гідрохлориду алфуозину і має склад, що відповідає шару 2 фіг.1 з прикладу 7А.

9Б Виготовлення грануляту, що складає здатні до набухання та створення бар'єру шари 1 та 3

Способом за прикладом 8Б виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 10000 здатних до набухання та створення бар'єру шарів 1 та 3 з фіг.1, кожний з яких має склад, що відповідає прикладу 8Б.

9В Виготовлення тришарових таблеток (пресуванням)

Вищеописаним способом з прикладу 8В з 100г грануляту, описаного в прикладі 9А, та для зовнішніх шарів 100 та 150мг грануляту, описаного в прикладі 9Б, відповідною товщиною приблизно 1,8мм для одного та 2,7 для другого шару, виготовили тришарові таблетки, що мають середню масу 350мг і містять 15,0мг активної речовини.

Приклад 10

Виготовлення серії (5000) таблеток з гідрохлоридом алфуозину

10А Виготовлення грануляту з вмістом активної речовини

Способом за прикладом 2А виготовили гранулят, що містить 7,5мг гідрохлориду алфуозину і має склад, що відповідає шару 2 фіг.1 з прикладу 2А.

10Б Виготовлення грануляту, що складає здатні до набухання та створення бар'єру шари 1 та 3

Способом за прикладом 4Б виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 10000 здатних до набухання та створення бар'єру шарів 1 та 3 з фіг.1, кожний з яких має склад, що відповідає прикладу 4Б.

10В Виготовлення тришарових таблеток (пресуванням)

Вищеописаним способом з прикладу 8В з 100г грануляту, описаного в прикладі 10А, та для зовнішніх шарів 100 та 150мг грануляту, описаного в прикладі 10Б, відповідною товщиною приблизно 1,8мм для

одного та 2,7 для другого шару, виготовили тришарові таблетки, що мають середню масу 350мг і містять 7,5мг активної речовини.

Приклад 11

Виготовлення серії (5000) таблеток з гідрохлоридом алфузозину

11А Виготовлення грануляту з вмістом активної речовини

Способом за прикладом 4А виготовили гранулят, що містить 10мг гідрохлориду алфузозину і має склад, що відповідає прикладу 4А.

11Б Виготовлення грануляту, що складає здатний до набухання шар 1

Способом за прикладом 4Б виготовили кількість грануляту, що потрібна для отримання 10000 здатних до набухання шарів 1, кожний з яких має склад, що відповідає прикладу 4Б.

11В Виготовлення тришарових таблеток (пресуванням)

Вищеописаним способом з прикладу 8В 100г грануляту, описаного в прикладі 10А, та для зовнішнього шару 150мг грануляту, описаного в прикладі 10Б, завантажили в два живлячі бункери обертового багатшарового преса, здатного виготовляти двошарові таблетки.



Fig. 1

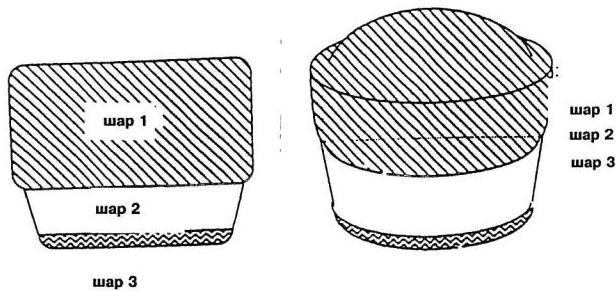


Fig. 2