



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75831** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 9/20
A61K 47/38

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК З ФАРМАЦЕВТИЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН, ЩО МАЮТЬ НЕСПРИЯТЛИВІ ВЛАСТИВОСТІ ДЛЯ ТАБЛЕТУВАННЯ, З ВИКОРИСТАННЯМ ГРАНУЛЮЮЧОЇ РІДИНИ, ЩО МІСТИТЬ МІКРОКРИСТАЛІЧНУ ЦЕЛЮЛОЗУ

1

(21) 20041109803
(22) 29.04.2002
(24) 15.05.2006
(86) РСТ/HU02/00035, 29.04.2002
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Фекете Паль, НУ, Кіраліне Ігнац Марія, НУ, Славіне Селль Жужа, НУ, Гора Ласлоне, НУ, Пальфі Золтанне, НУ, Ямбор Іштван, НУ
(73) ЕГШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР РТ., НУ
(56) ЕР 0958812 А1, 24.11.1999
WO 9836737 А1, 27.08.1998
(57) 1. Спосіб отримання таблеток, які можуть добре пресуватися і мають хорошу механічну міцність, з фармацевтично активних інгредієнтів, що мають несприятливі властивості для таблетування, який включає змішування фармацевтично активного(их) інгредієнта(ів) із загальноприйнятими носіями, що використовуються при таблетуванні, переважно зв'язувальним(и) агентом(ами) і/або наповнювальним(ими) агентом(ами) і/або розпушувальним(ими) агентом(ами) і/або сурфактантом(ами), грануляцію цієї суміші у присутності гранулюючої рідини методом замісу або розпилення в псевдозріджений шар, і таблетування отриманих гранул з використанням додаткових носіїв, звичайно застосовуваних при таблетуванні, переважно змащувального(их) агента(ів) і/або розпушувального(их) агента(ів) і/або гліданта(ів), в якому

2

гранулююча рідина є суспензією 5-30 % мікрокристалічної целюлози, 90% якої має розмір частинок менше 50 мкм, причому кількість мікрокристалічної целюлози відноситься до кінцевої маси таблетки, у воді і/або етанолі, і/або ізопропанолі, причому вказана суспензія також може містити частину інгредієнтів гранул в розчиненій формі.
2. Спосіб за п. 1, в якому 90 % мікрокристалічної целюлози, суспендованої в гранулюючій рідині, має розмір частинок менше 25 мкм.
3. Спосіб за п. 1 або 2, в якому гранулююча рідина містить на додаток до мікрокристалічної целюлози полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, етилцелюлозу і/або желатин як зв'язувальний агент в розчиненій формі.
4. Спосіб за п. 1 або 2, в якому гранулююча рідина містить на додаток до мікрокристалічної целюлози лактозу, маніт і/або глюкозу як наповнювальний агент в розчиненій формі.
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, в якому активним інгредієнтом є дерамциклан або його фармацевтично прийнятна кислотна адитивна сіль.
6. Таблетка, яка відрізняється тим, що отримана способом за п. 5.
7. Таблетка за п. 6, що має значення опору руйнуванню вище 90 Н.
8. Таблетка за п. 6, що має значення часу розпаду 5-9 хвилин.

Винахід відноситься до способу отримання таблеток, які можуть добре пресуватися і мають добру механічну міцність, з фармацевтично активних інгредієнтів, що мають несприятливі властивості для таблетування, включаючому змішування фармацевтично активного(их) інгредієнта(ів) із загальноприйнятими носіями, що використовуються при таблетуванні, переважно зв'язуючим(и) агентом(ами) і/або наповнюючим(ими) агентом(ами) і/або розпушуючим(ими) агентом(ами) і/або сурфактантом(ами), грануляція цієї суміші у

присутності гранулюючої рідини методом замісу або розпилення в псевдозріджений шар, і таблетування отриманих гранул з використанням додаткових носіїв, звичайно вживаних при таблетуванні, переважно змащуючого(их) агента(ів) і/або розпушуючого(их) агента(ів) і/або гліданта(ів).

В терапевтичному застосуванні фармацевтично активних інгредієнтів найчастіше вживаною лікарською формою є таблетка (і таблетка з покриттям). Фармацевтичні фірми у всьому світі виробляють величезну кількість таблеток з ураху-

(13) **C2**

(11) **75831**

(19) **UA**

ванням того, що продуктивність сучасної таблеткової машини складає приблизно 500000 штук в годину. В той же час для цих таблеткових машин високої роздільної здатності потрібні гранули, які можна таблетувати без будь-яких проблем, оскільки великого збитку можна завдати за рахунок отримання недопресованої продукції при незапланованій зупинці машини, або за рахунок утворення величезної кількості відходів, коли виробляються таблетки незадовільної якості. Отже, перед таблетуванням активні інгредієнти слід переводити в гранули, які придатні для таблетування. Як правило, такі гранули є частинками, що мають розмір 0,1-1,0 мм, і їх отримують під час різних так званих підготовчих операцій.

Докладний опис цих операцій можна знайти у відповідних підручниках [таких як Racz, I. and Selmeczi, B.: Gyogyszertechologia (Pharmaceutical Technology), Vol. 1-3, Medicina, Budapest, 1994].

Головним чином використовують три види підготовчих операцій:

- технологія, при якій змішують порошки,
- технологія сухої грануляції,
- технологія вологої грануляції.

У випадку технології, при якій змішують порошки, активний інгредієнт гомогенізують з носіями, які можна легко таблетувати. Дану технологію також називають прямим таблетуванням. Недоліком цього способу є те, що він застосовний тільки до невеликої частини активних інгредієнтів, які можна також пресувати без носіїв або застосовувати їх в низькій дозі.

У випадку технології сухої грануляції активний інгредієнт гомогенізують з носіями, які можна легко таблетувати, отриману суміш пресують (утворюють брикети або заздалегідь таблетують), цей пресований матеріал розмелюють, пропускають через решето, змішують з додатковими носіями і таблетують. Ця технологія, знову ж таки, застосовна тільки до невеликої частини активних інгредієнтів, звичайно тих, які чутливі до сушки, оскільки властивості таблетування активних інгредієнтів неможливо відповідним чином поліпшити за допомогою даного способу.

У випадку технології вологої грануляції активний інгредієнт або, якщо бажано, суміш активного інгредієнта і носіїв, що використовуються при таблетуванні, зволожують з так званим гранулюючим агентом. В даному випадку поверхня твердих частинок буде покрита плівкою, яка утворюється з речовин, розчинених в гранулюючому агенті, і ця плівка висихатиме на поверхні на стадії висушування, яка слідує за зволоженням. Таким чином, при такій технології поверхневі властивості частинок, що складається з активного інгредієнта і інших твердих носіїв, доданих до активного інгредієнта переї грануляцією, можуть значно і сприятливо змінитися з погляду таблетування. Останнім часом в більшості випадків технологію вологої грануляції використовують як підготовчий процес для таблетування.

В процесі вологої грануляції з активного(их) інгредієнта(ів) або, якщо бажано, з суміші активного(их) інгредієнта(ів) і носіїв, які мають початковий розмір частинок, головним чином, менше ніж 0,1 мм, одержують гранули, з яких 70 мас.% мають

розмір частинок 0,1-1,0 мм. Хоча технологію вологої грануляції можна здійснювати на різному устаткуванні, останнім часом виключно використовують технологію грануляції в потоці, що обертається, або грануляції розпилення в псевдозріджений шар.

Апарат грануляції в потоці, що обертається, містить міксер, керований двома окремими моторами. Головний міксер приводить матеріал, який необхідно гранулювати, в обертальний рух, що відповідає назві апарату, замішує і агрегує тверді порошки з гранулюючою рідиною, доданою в цей апарат. Так звана ріяюча головка, яка обертається з високою швидкістю, перемелює агрегати, утворені під час замісу. Отримані в результаті вологі гранули можна висушувати в окремій сушарці або в саЦьому гранулюючому апараті.

У разі технології грануляції шляхом розпилення в псевдозріджений шар частинки, які слід гранулювати, знаходяться в рідкому стані в колонці для флюїдизації потоком повітря, і гранулюючу рідину розпиляють на ці частинки. Зволожені частинки агрегують, причому гранули можна висушити в апараті, коли додаткову кількість гранулюючого розчину більше не розпиляють.

Перед грануляцією до активного інгредієнта додають різні носії для отримання бажаних властивостей таблетки. Виходячи з функції, яка впливає на властивості таблетки, ці носії можна класифікувати таким чином:

- наповнюючі або розбавляючі агенти,
- зв'язуючі агенти.

- розпушуючі агенти, які сприяють розчиненню активного інгредієнта.

Наповнюючі або розбавляючі агенти використовують у випадку отримання таблеток низької дози, кожна з яких містить менш ніж 100 мг активного інгредієнта, для збільшення маси таблетки, а в інших випадках і для поліпшення властивостей таблетування активного інгредієнта. Найчастіше використовують наступні наповнюючі або розбавляючі агенти: моногідрат лактози, маніт, целюлозу, мікрокристалічну целюлозу, гідрофосфат кальцію (безводний або дигідрат).

Зв'язуючі агенти використовують, з одного боку, для утворення зв'язку між дрібними частинками активних інгредієнтів і носіїв при отриманні ірранул і, з другого боку, для поліпшення механічної міцності готових таблеток. Зв'язуючі агенти, що використовуються при вологій грануляції, слід розчиняти в гранулюючій рідині. Як правило, зв'язуючі агенти є натуральними або штучними високомолекулярними речовинами, наприклад, желатин, мальтодекстрин, гуміарабік, полівінілпіролідон, складні і прості ефіри целюлози (метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза), сополімери акрилату, полі(вінілацетат), полі(вінілбутират) і т.д. Проте зв'язок між частинками може бути також утворений з розчинами низькомолекулярних агентів (таких як лактоза, маніт, сахароза, глюкоза) або навіть з активними інгредієнтами, розчиненими з гранулюючої рідини. В цьому випадку зв'язок між первинними частинками гранул утворює активний інгредієнт або носій, що кристалізується серед цих частинок.

Розпушуючі агенти і допоміжні агенти, які

сприяють розчиненню активного інгредієнта, відповідно, являють собою гідрофільні агенти, які набухають у водному середовищі, забезпечуючи, таким чином, розкладання таблеток до гранул і розкладання гранул до первинних частинок у водному середовищі. З другого боку, даний клас носіїв включає сурфактанти, які сприяють зволоженню таблеток і гранул, і підвищують розчинність активного інгредієнта. Найважливішими розпушувачами агентами є наступні: різні крохмалі (кукурудзяний, картопляний, пшеничний), натрієва або кальцієва сіль карбоксиметилцелюлози, натрієва або кальцієва сіль карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілцелюлоза, полі(вінілпіролідон) і т.д. Слід зазначити, що крохмаль і прості ефіри целюлози, що використовуються в якості розпушувачів агентів, містять низьку кількість функціональних груп в порівнянні з тими, що використовуються в якості зв'язуючого агента, отже, крохмаль і прості ефіри целюлози, що підходять в якості розпушувача агента, тільки набухають у воді, тоді як, використані в якості зв'язуючого агента, вони утворюють колоїдний розчин у воді.

На практиці розчин зв'язуючого(их) агента(ів), низькомолекулярного(их) носія(ів) або активно(их) інгредієнта(ів) використовують в якості гранулюючої рідини, проте можна також використовувати розчинник або суміш розчинників, які розчиняють частину компонентів або всі компоненти порошкоподібної суміші, яку слід гранулювати.

На додаток до згаданих вище носіїв, звичайно при використуванні технології, при якій змішують порошки, також змішують гліданти і змащуючі аге-

нти (агенти, перешкоджаючі тертю, і антиадгезивні агенти) з гранулами, отриманими, як описано вище, для поліпшення таблетування. Гліданти сприяють більш рівномірному заповненню гранулами матриці таблеткової машини, зменшуючи, таї сим чином, відхилення маси таблеток. Агенти, перешкоджаючі тертю, зменшують тертя між речовиною, яку слід таблетувати, або готовою таблеткою і стінкою матриці, тоді як антиадгезивні агенти усувають злипання між таблетковими штампами і поверхнею таблеток і забезпечують блискучу поверхню таблеток.

Найчастіше колоїдний кремнезем і тальк використовують в якості гліданта, стеарат магнію, стеаринову кислоту і гідрогенізовані харчові жири використовують в якості агента, перешкоджаючого тертю, а стеарат магнію і тальк використовують в якості антиадгезивного агента. При розробці таблеткової технології фармацевтичної активності агента ступінь очищення і кількість вищезгаданих носіїв і технологію грануляції слід вибирати таким чином, щоб отримати таблетки, які задовольняють вимогам якості.

Якість таблеток визначається, по суті, вимогами фармакопеї. Хоча ці вимоги ще не повністю уніфіковані, проте, перш за все в якості стандарту для міжнародної фармацевтичної промисловості розглядають Європейську Фармакопею (Ph. Eur.) і Фармакопею США (USP).

В даний час найстрогішими вимогами, що відносяться до параметрів таблетки, які є критичними з погляду таблетування, є наступні:

Параметр таблетки	Вимоги Ph. Eur.	Вимоги USP
Відхилення маси таблетки	менше 80 мг \pm 10% 80-250 мг \pm 7,5% більше 250 мг \pm 5 %	Немає
Вміст активного інгредієнта таблетки	номінальне значення \pm 5 %	номінальне значення \pm 10 %
Відхилення вмісту активного інгредієнта	середнє значення \pm 15 %	номінальне значення \pm 15% відносно відхилення: не більше ніж 1%
Час розпаду	не більше ніж 15 хв	залежить від конкретного препарату
Розчинення активного інгредієнта	немає загальної вимоги	75-85% за 30-60 хв залежить від конкретного препарату
Втрати за рахунок тертя	не більше ніж 1%	не більше ніж 1%
Міцність таблеток ^x	вимоги немає	Вимоги немає

^x Стосовно міцності таблетки значення 1 МПа рекомендується в літературі для міцності на розрив. (Міцність на розрив є відношенням прикладеної сили розриву до площі поверхні розриву).

Проте у випадку декількох активних інгредієнтів, дуже важко добитися значень, рекомендованих для критичних параметрів таблетки, у зв'язку з несприятливими властивостями таблетування активних інгредієнтів.

Наведені нижче властивості активних інгредієнтів несприятливо впливають на виробництво таблеток:

- сильна адгезія,
- слаба когезія,
- слаба розчинність у воді.

У випадку речовин з сильною адгезією під час пресування виникають відносно великі сили тертя, що може викликати пошкодження таблетки, коли її виймають з штампу, таблетки частково прилипають до поверхні штампу, отже, виходить нерівна

поверхня таблетки. У принципі, останню проблему можна усунути шляхом додавання великої кількості агента, перешкоджаючого тертю, проте великі кількості агентів, перешкоджаючих тертю, зменшуватимуть міцність таблетки, будуть продовжувати розпад таблеток у водному середовищі (завдяки гідрофобному характеру агентів, перешкоджаючих тертю) і уповільнюватимуть розчинення активного інгредієнта, отже, отримані таблетки не відповідатимуть вимогам якості.

У випадку речовин, що володіють слабкою когезією, необхідної міцності таблетки неможливо досягти шляхом пресування. У принципі, цю проблему можна усунути шляхом додавання великої кількості зв'язуючого агента, проте великі кількості зв'язуючих агентів будуть неприйнятно продовжу-

вати розпад таблеток у водному середовищі і уповільнювати розчинення активного інгредієнта, отже, знову ж таки, отримані таблетки не відповідають вимогам якості.

Якщо активний інгредієнт має слабу розчинність у воді, його сильна адгезія або слаба когезія створюють ще більш серйозні проблеми, оскільки використання великих кількостей як агентів, перешкоджаючих тертю, так і зв'язуючих агентів робить неможливим досягнення швидкого розчинення активного інгредієнта.

У зв'язку з вищезгаданими труднощами розроблено декілька патентованих способів отримання таблеток з деяких активних інгредієнтів, що мають несприятливі властивості таблетування.

В UK-P №1445983 описано отримання таблеток алопуринолу. Для зменшення розмірів таблеток, що містять 55-79 мас.% активного інгредієнта, використовують 15-35 мас.% інертного наповнючого агента (такого як маніт, двузаміщений фосфат кальцію, мікрокристалічна целюлоза або, переважно, лактоза), 5-15 мас.% розпушуючого агента (такого як альгінова кислота, крохмаль гліколят натрію, гуарова смола, кальційкарбоксиметилцелюлоза або, переважно, крохмаль) і 1-10 мас.% гранулюючого агента (такого як крохмальна паста, желатин, метилцелюлоза або, переважно, полі(вінілпіролідон)).

В DE-P №342774 описано отримання таблеток, що містять 80-90 мас.% алопуринолу. Ці таблетки містять на додаток до активного інгредієнта 5-8 мас.% мікрокристалічної целюлози, 3,5-7 мас.% розпушуючого агента на основі крохмалю, додатковий зв'язуючий агент (такий як полі(вінілпіролідон)) і глідант (такий як колоїдний кремнезем).

Згідно з обома документами, згаданими вище, активний інгредієнт гранулюють таким чином: активний інгредієнт, наповнюючий агент і розпушуючий агент змішують в порошкоподібній формі, отриману суміш гранулюють, використовуючи водний розчин зв'язуючого агента (полівінілпіролідон) і після висушування її просівання додають гліданти, а потім таблетують.

В HU-P №191384 описано отримання швидко-розчинних таблеток, що містять, щонайменше, 80 мас.% альфа-метилдофу. В цьому способі використовують 5-15 мас.% мікрокристалічної целюлози в якості наповнючого агента, 1-3 мас.% натріюкарбоксиметилцелюлози в якості розпушуючого агента і, крім того, суміш 0,5-5 мас.% полівінілбутиралу і 0,5-5 мас.% сополімера акрилату в якості зв'язуючого агента.

Згідно з US-P №5281421, для отримання швидко-розчинних таблеток, що містять гемфіброзил, використовують 1-4 мас.% поверхнево-активного агента, що має значення ГЛБ (гідрофільний ліпофільний баланс) 10-50.

Для отримання швидко-розчинних таблеток, що містять гемфіброзил, в HU-P 212428 описано використання 0,05-5 мас.% діотілану [біс(2-етилгексил)-натрій-сульфосукцинат] в якості поверхнево-активного агента.

Згідно з HU-P №196710, швидко-розчинні таблетки або капсули ципрофлоксацину можуть бути отримані шляхом використання сухого зв'язу-

ючого агента на основі ікрокристалічної целюлози, розпушуючого агента на основі крохмалю, гліданта, додаткового розпушуючого агента на основі похідного целюлози і/або полівінілпіролідон і змашуючого агента. В прикладах, використаних для порівняння в описі, швидке розчинення ципрофлоксацину забезпечено присутністю розпушуючих агентів, кукурудзяного крохмалю і полівінілпіролідону.

Згідно з останніми чотирма документами технологію грануляції здійснювали шляхом грануляції порошкоподібної суміші активного інгредієнта, зв'язуючого(их) агента(ів) і, можливо, розпушуючого(их) агента(ів) з розчином зв'язуючого агента [U-P № 191384, US-P № 5281421, HU-P №196710] або тільки з гранулюючим розчинником [U-P №196710]

Таким чином, аж до теперішнього часу в способах поліпшення таблетування фармацевтично активних інгредієнтів рекомендовано використовування все більш ефективних зв'язуючих агентів і збільшення кількості зв'язуючих агентів і агентів, перешкоджаючих тертю, відповідно. В той же час ці стадії роблять несприятливий вплив на розпушування таблеток і швидкість розчинення активного інгредієнта, відповідно. Щоб нейтралізувати цей вплив, запропоновано використання поверхнево-активних агентів. Проте вони також можуть бути шкідливі, оскільки можуть сприяти всмоктуванню токсичних агентів, які, можливо, присутні в шлунково-кишковій системі. Тому з погляду виробництва фармацевтичних таблеток високо переважним буде спосіб, який дасть можливість використовувати настільки меншу кількість зв'язуючих агентів (абсолютно необхідних для механічної міцності таблеток) і агентів, перешкоджаючих тертю (істотних для пресування), наскільки можливо, і одночасно поліпшити розпад таблеток і швидкість розчинення активного інгредієнта.

При вивченні технології таблетування різних фармацевтично активних інгредієнтів встановили, що навіть з активних інгредієнтів, що мають несприятливі властивості таблетування, можна виробляти таблетки, що мають добру механічну міцність, і використовувати тільки невелику кількість високомолекулярних зв'язуючих агентів і гідрофобних агентів, перешкоджаючих тертю, одержуючи, таким чином, таблетки, що швидко розпадаються, з яких активний інгредієнт легко розчиняється, коли грануляцію здійснюють з гранулюючою рідиною, яка є суспензією 5-30 % мікрокристалічної целюлози, 90% якої має розмір частинок менше 50 мкм (ця кількість мікрокристалічної целюлози відноситься до кінцевої маси таблетки).

У виробництві таблеток приблизно з 1970 року використовують декілька типів мікрокристалічної целюлози, в основному в якості наповнючого агента. По-перше, їх використовували, перш за все, у разі технологій пресування, проте в даний час їх також широко використовують в процесах вологої грануляції. Для різної мети є у продажу різні типи мікрокристалічної целюлози, які відрізняються один від одного за розміром частинок, густиною і змістом води [Wade, A. and Weller, P. J.: Handbaok Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press, London, 1994].

Різні типи мікрокристалічної целюлози розрізняють за кодovими номерами. На підставі цих кодovих номерів характеристичні фізичні параметри

кожного типу і область застосування, що рекомендується виробниками, представлені в наведеній нижче таблиці.

Тип	Середній розмір частинок в мм	Вміст води в %	Густина в г/см ³	Область застосування
101	50	макс. 5	приблизно 0,30	Даний тип частіше за все використовують для вологої грануляції і прямого пресування або сферонізації.
102	100	макс. 5	приблизно 0,33	Кращі ковзаючі властивості, ніж у типу 101, в основному, для прямого пресування.
103	50	макс. 3	приблизно 0,30	Подібно типу 101, рекомендується для речовин з низьким вмістом води, які чутливі до вогкості.
105	25	макс. 5	приблизно 0,23	Інертний носій для матеріалів, які не кристалізуються. Агент седіментації для дисперсії і виготовлення супозиторіїв.
112	100	макс. 3	приблизно 0,33	Подібно типу 102, рекомендується для речовин з низьким вмістом води, які чутливі до вогкості.
200	180	макс. 5	приблизно 0,38	Даний тип має кращі ковзаючі властивості, він рекомендується для прямого пресування таблеток.
301	50	макс. 5	приблизно 0,40	Даний тип подібний до типу 101, але має більш високу густину і кращі ковзаючі властивості, він рекомендується для прямого пресування таблеток.
302	100	макс. 5	приблизно 0,40	Даний тип подібний до типу 102, але має більш високу густину і кращі ковзаючі властивості, він рекомендується для прямого пресування таблеток.
12	160	макс. 5	приблизно 0,39	Добрі ковзаючі властивості, рекомендується для прямого пресування таблеток.
20	30	макс. 5	приблизно 0,21	Подібна якість і застосування, як для типу 105.

Згідно з рівнем техніки різні типи мікрокристалічної целюлози, описані вище, використовують шляхом змішування мікрокристалічної целюлози з активним інгредієнтом і, якщо бажано, з іншими носіями в одній формі і, у разі прямого таблетування, цю порошокоподібну суміш таблетують. Якщо ковзаючі і/або пресуючі властивості цієї порошокоподібної суміші недостатні, здійснюють вологу грануляцію. При останній операції порошокоподібну суміш гранулюють з розчином зв'язуючого агента і/або з відповідним розчинником, отримані гранули висушують, просівають, змішують з глідантом і таблетують.

Таким чином, можливе застосування мікрокристалічної целюлози у водних або водно-спиртових суспензіях для поліпшення технологій таблетування активних інгредієнтів, що мають несприятливі властивості таблетування, невідомо з рівня техніки.

Винахід відноситься до способу отримання таблеток, які можуть добре пресуватися і мають добру механічну міцність, з фармацевтично активних інгредієнтів, що мають несприятливі властивості для таблетування, включаючи змішування фармацевтично активного(их) інгредієнта(ів) із загальноприйнятими носіями, що використовують-

ся при таблетуванні, переважно зв'язуючим(и) агентом(ами) і/або наповнюючим(ими) агентом(ами) і/або розпушуючим(ими) агентом(ами) і/або сурфактантом(ами), грануляція цієї суміші у присутності гранулюючої рідини методом замісу або розпилення в псевдодізнений шар, і таблетування отриманих гранул з використанням додаткових носіїв, звичайно вживаних при таблетуванні, переважно змащуючого(их) агента(а) і/або розпушуючого(их) агента(ів) і/або гліданта(ів), в якому гранулююча рідина є суспензією 5-30% мікрокристалічної целюлози, 90% якої має розмір частинок менше 50 мкм, причому кількість мікрокристалічної целюлози відноситься до кінцевої маси таблетки, у воді і/або етанолі і/або ізопропанолі, і вказана суспензія також може містити частину інгредієнтів гранул в розчиненій формі.

При отриманні гранул застосовують загальноприйняті носії, які використовують при таблетуванні. Переважно такі носії включають один або більш ніж один зв'язуючий агент (його сумарна кількість, як правило, складає 1-10% кінцевої маси таблетки) і, можливо, один або більш ніж один сурфактант (якщо його використовують, його сумарна кількість, як правило, не вище, ніж 5% кінцевої маси таблетки).

Для таблетування готових гранул, як правило, застосовують додаткові носії, які звичайно використовуються при таблетуванні. Такі носії включають переважно один або більш ніж один змащуючий агент (його сумарна кількість, як правило, дкладає 0,1-5% кінцевої маси таблетки), можливо, один або більш ніж один розпушуючий агент (якщо його використовують, його сумарна кількість, як правило, не вище, ніж 20% кінцевої маси таблетки) і, можливо, один або більш ніж один глідант (якщо його використовують, його сумарна кількість, як правило, не вище, ніж 3% кінцевої маси таблетки).

В способі за винаходом вміст мікрокристалічної целюлози кінцевої таблетки повністю або частково суспендують в гранулюючій рідині, і цю суспензію використовують для грануляції. Гранулююча рідина являти собою воду, етанол, ізопропанол або будь-яку їх суміш, або розчин зв'язуючих агентів або будь-якої(их) іншої(их) речовини(ин), які присутні в готовій таблетці, у воді, етанолі, ізопропанолі або будь-яких їх сумішах. Для отримання суспензії використовують тільки мікрокристалічну целюлозу, що має малий розмір частинок, так щоб 90% целюлозних частинок були менше 50 мкм (тлкі як типи 20, 105, 101, 103), переважно щоб 90% целюлозних частинок були менш ніж 25 мкм (такі як типи 20, 105), оскільки мікрокристалічна целюлоза з частинок більшого розміру або більш високої густини непридатна для суспендування.

При отриманні суспензії мікрокристалічної целюлози зв'язуючі агенти, які потрібно розчиняти в розчиннику або в суміші розчинників, включають зв'язуючі агенти, що звичайно використовуються при отриманні таблеток, або наповнюючі агенти. Наприклад, можна розчиняти гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон або сополімер вінілпіролідону і вінілацетату, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, ефіри целюлози, такі як етилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, гідролізати крохмалю, такі як Мальто декстрин, білкові гідролізати, такі як желатин, і т.д. З наповнюючих агентів можна розчиняти перш за все цукор і цукрові спирти, такі як лактоза, глюкоза, сахароза, маніт, сорбіт і т.д.

Таким чином, згідно зі способом за винаходом вміст мікрокристалічної целюлози готової таблетки, яку потрібно отримати, повністю або частково суспендують у воді і/або в етанолі і/або в ізопропанолі. В отриманій таким чином грішулюючій рідині можна також розчиняти частину компонентів гранул, як правило, максимум 30 мас.%. Ці компоненти розчиняють або поодиноці у будь-якому порядку послідовності, або одночасно. Можна також розчиняти активний інгредієнт або його частину в гранулюючій рідині.

Склад гранулюючої суспензії відповідним чином регулюють, щоб отримати рідину, яку ще можна наливати у випадку грануляції в обертальному потоці або задовільно розпиляти у випадку грануляції розпиленням в псевдозріджений шар і, подібно гранулюючим розчинникам. Що стосується концентрації зв'язуючих агентів, фахівці по виробництву таблеток мають відповідний досвід. Кількість мікрокристалічної целюлози складає 5-30%

сумарної маси гранулюючої рідини.

Використовування гранулюючої рідини за винаходом, сам процес грануляції і отримання таблеток з гранул здійснюють способом, який сам по собі відомий.

Спосіб за винаходом, тобто нове застосування мікрокристалічної целюлози згідно з винаходом, є значним прогресом в області технологій грануляції, оскільки частинки мікрокристалічної целюлози, нанесені на поверхню частинок речовин, які потрібно гранулювати з суспензії, утворюють на ній шар, покращуючи, таким чином, властивості пресування і змащення (тертя) цих частинок. Отже, кількість зв'язуючих агентів і глідантів в складі можна зменшити і отримати як відповідну міцність таблетки, так і швидке розчинення активного інгредієнта.

Таким чином, спосіб за винаходом перш за все застосовний для активних інгредієнтів, які «прилипають» при таблетуванні, або швидкість розчинення яких значно зменшується при використуванні полімерних зв'язуючих агентів. Перша група включає активні інгредієнти, подібні тартрату метопрололу [1-[4-(2-метоксиметил)фенокси]-3-[(1-метилетил)аміно]-2-пропанолу тартрату] і фумарату бенциклану [Ы,Ы-диметил-3-[1-(фенилметил)циклогептилокси]-1-пропанаміну фумарату]. При отриманні таблеток з гранул, отриманих загальноприйнятим способом грануляції, регулярно стикаються як з проблемами «прилипання» на поверхні таблетки, так і з проблемами «витягання» на бічній стороні таблетки. Друга група включає, наприклад, гідрохлортіазид [6-хлор-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-7-сульфонаміда 1,1-діоксид], ранітидин [М-2-[5-(диметиламінометил)-2-фураніл-метилтіоетил] -N'-метил-2-нітро-1,1 -етендіамін], парацетамол [пара-гідроксиацетанілід], дерамциклан [К,Ы-дшетил-2-[(1К,28,4К)-2-фенш-2-борнілокси]етиламін] і т.д. У разі використування зв'язуючих агентів в кількості, яка необхідна для отримання необхідної міцності таблетки, розчинення наведених вище активних інгредієнтів відбувається дуже повільно.

Далі винахід пояснюється наведеними нижче прикладами.

Приклад 1

Отримання таблеток, що містять дерамциклан
Для отримання гранулюючої рідини 45 г гідроксипропілметилцелюлози розчиняють в 900 мл води і в отриманому розчині диспергують 48 г мікрокристалічної целюлози тип 105 (90% якої має розмір частинок нижче, ніж 25 мкм).

Для отримання гранул 126 г дерамциклану фумаріту, 180 г маніту і 300 г мікрокристалічної целюлози тип 101 (90% якої має розмір частинок нижче, ніж 50 мкм) переносять в контейнер апарату для флюїдизації типу Glatt GPCG 1, здійснюють псевдозрідження шляхом введення повітря при 40°C, і отриману вище гранулюючу рідину розпиляють на псевдозріджений порошок приблизно протягом 20 хвилин. Отримані частинки висушують і пропускають через решето, що має розмір пір 1 мм. До отриманих гранул додають 54 г натрійкарбоксиметилцелюлози (розпушуючий агент), 18 г тальку (змащуючий агент) і 9 г стеарату маг-

нію (змащуючий агент), і цю суміш таблетують з отриманням таблеток чечевицеподібної форми діаметром 9 мм. Кожна таблетка має масу 260 мг. В процесі таблетування не було знайдено ознак, вказуючих на прилипання, ні на штампах, ні на

поверхні таблеток.

Критичні параметри таблеток, визначені відповідно до вимог Європейської Фармакопеї, є такими, як наведені нижче:

Сила пресування	Знос	Час розпаду	Опір руйнуванню	Висота	Маса	Розчинення в %** через		
в кН	%	в хв	Н	мм	в мг	5хв	15хв	30хв
8	0,23	3,97	66,7	4,35	260			
10	0,19	6,6	81,24	4,23	260			
12	0,19	7,33	93,31	4,18	262			
14	0,19	8,4	97,74*	4,16	263,1	41,65	86,15	92,34
16	0,19	8,55	106,5	4,13	265,5			
20	0,26	9,31	110,17	4,10	265,9			

* Значення міцності на розрив: 2,61 МПа.

** Швидкість розчинення не вказана Європейською Фармакопеєю. Беручи до уваги вимоги, наведені на с. 10, якість отриманих таблеток дерамциклану вельми задовільна.

Приклад порівняння

Для порівняння таблетки дерамциклану отримали шляхом використання гранулюючої рідини, яка зовсім не містила мікрокристалічну целюлозу, тоді як кількість мікрокристалічної целюлози в порошкоподібній суміші, відповідно, збільшували. При таблетуванні поверхня нижнього

пресувального штампу став; їла тьмяною, що вказувало на прилипання тонкого шару, отже, на клейкість композиції.

Критичні параметри таблеток, визначені відповідно до вимог Європейської Фармакопеї, є такими, як наведені нижче:

Сила пресування	Знос	Час розпаду	Опір руйнуванню	Висота	Маса	Розчинення в %** через		
в кН	%	в хв	Н	мм	в мг	5хв	15хв	30хв
8	0,19	1,55	46,7	4,5с	264,9			
10	0,15	2,30	59,4	4,3:	263,6			
12	0,23	2,82	67,0	4,21	263,4			
14	0,19	3,53	74,6*	4,2:	265,4	73,71	95,89	98,79
16	0,19	3,73	79,5	4,і:	261,0			
20	0,27	4,10	86,4	4,1(262,8			

* Значення міцності на розрив: 1,96 МПа.

** Швидкість розчинення не вказана Європейською Фармакопеєю.

Що стосується фізичних параметрів отриманих таблеток, опір руйнуванню і час розпушування є більш низькими і, відповідно, швидкість розчинення дещо вища, ніж для таблеток, отриманих в прикладі 1. Проте зовнішній вигляд цих таблеток непридатний через прилипання до штамів.

Приклад 2

Отримання таблеток, що містять гідрохлортіазид

1,5 кг лактози розчиняють в 6000 мл води, нагрітої до 60-70°C, і в отриманому розчині суспендують 1,5 кг мікрокристалічної целюлози тип 105. Під час використання температуру суспензії підтримують при 60-70°C.

7,5 кг гідрохлортіазиду піддають псевдозріженню в апараті для флюїдизації типу Aeromatic STE 15, використовуючи потік повітря при 60±5°C, і отриману вище гранулюючу рідину розпилюють на активний інгредієнт із швидкістю 20 0 мл/хв і під тиском розпилення 1,5 Бар. Потім гранули вису-

шують до тих пір, поки вміст вологості стає не більше 1 мас.%, і пропускають через решето, що має розмір пір 1 мм.

Отримані гранули можна розбавляти носіями, загальноприйнятими для прямого таблетування, і/або з активними інгредієнтами, що мають ефект зниження кров'яного тиску, або з їх гранулами, потім пресувати з отриманням таблеток, що містять один або більше активний інгредієнт.

Для отримання комбінованої композиції, де кожна таблетка містить 15 мг гідрохлортіазиду і 50 мг каптоприлу [(8)-1-(3-меркапто-2метил-1-оксипропіл)-Ь-проліну], 1,05 кг вказаних вище гранул, додатково 2,50 кг каптоприлу, 4,85 кг моногідрату лактози, висушеного розпиленням, 4,85 кг мікрокристалічної целюлози тип 102, 1,50 кг кукурудзяного крохмалю, 0,15 кг стеарину і 0,05 кг стеарату магнію переносять в гравітаційний змішувач місткістю 50 літрів, гомогенізують протягом 25 хвилин, потім пресують в таблетки 300 мг за допомогою роторної таблеткової машини Manesty Betapress, використовуючи пресувальні штампи з плоскими фланцями діаметром 10 мм. Кожна

отримана таблетка містить 15 мг гідрохлортиазиду і 50 мг каптоприлу.

Для отримання комбінованої композиції, де кожна таблетка містить 25 мг гідрохлортиазиду і 25 мг каптоприлу, 1,750 кг вказаних вище гранул, додатково 1,250 кг каптоприлу, 2,425 кг моногідрату лактози, висушеного розпиленням, 2,425 кг мікрокристалічної целюлози тип 102, 0,750 кг кукурудзяного крохмалю, 0,075 кг стеарину і 0,025 кг стеарату магнію переносять в гравітаційний змішувач місткістю 30 літрів, гомогенізують протягом 25 хвилин, потім пресують в таблетки 174 мг за допомогою роторної таблеткової машини Manesty Betapress, використовуючи пресувальні штампи з

плоскими фланцями діаметром 8 мм або чечевицеподібні і гравіровані або розділені штампи. Кожна отримана таблетка містить 25 мг гідрохлортиазиду і 25 мг каптоприлу.

З кожної з наведених вище композицій таблеток було вироблено 3 додаткової партії, критичні параметри отриманих таблеток були такими, як наведені нижче. Параметри таблеток визначали згідно вимогам Фармакопеї США.

Вимоги Фармакопеї США для розчинення:

Розчинення активних інгредієнтів при використуванні 6 таблеток для визначення:

Каптоприл через 20 хв не менше 85%

Гідрохлортиазид через 20 хв не менше 65%.

Каптоприл/гідрохлортиазид Таблетка 50/15 мг	Вимога	Партія № 1	Партія № 2	Партія № 3
Середня маса в г	0,284-0,314	0,3096	0,3062	0,3034
Висота в мм	3,10-3,50	3,30	3,32	3,25
Відхилення маси в %	±5	-2,2; +3,3	-1,4; +2,0	-2,0; +3,4
Опір руйнуванню в Н	Мін. 35	51	43	48
Міцність на розрив в МПа	Мін. 1	1,54	1,29	1,47
Втрата зносу в %	1	0,01	0,06	0,03
Розчинення активного інгредієнта в% Каптоприл через 10 хв Гідрохлортиазид через 10 хв		103,0-106,1 97,1-98,4	104,4-106,7 88,7-93,0	96,8-101,4 75,0-87,0

Каптоприл/гідрохлортиазид Таблетка 25/25 мг	Вимога	Партія № 1	Партія № 2	Партія № 3
Середня маса в г	0,161-0,1871	0,17:57	0,1750	0,1766
Висота в мм	2,73-3,07	2,96	2,94	2,93
Відхилення маси в %	±5	-1,0; +2,8	-4,6; +2,3	-2,7; +2,0
Опір руйнуванню в Н	Мін. 30	33	36	42
Міцність на розрив в МПа	Мін. 1	1,39	1,53	2,04
Втрата зносу в %	Макс. 1	0,04	0,03	0,07
Розчинення активного інгредієнта в% Каптоприл через 10 хв Гідрохлортиазид через 10 хв		101,7-105,3 94,7 100,3	102,3-106,4 99,5-105,3	103,7-107,2 102,1-107,5

Таким чином, згідно з результатами тесту можуть бути отримані таблетки, що мають добру механічну міцність. З цих отриманих таблеток активні інгредієнти можуть розчинятися значно швидше, ніж вказано Фармакопеєю США.

Приклад 3

Отримання таблеток, що містять ранітидин

1,05 кг мікрокристалічної целюлози тип 105 суспендують в суміші 7000 мл 95% об/об етанолу і 1000 мл води. Речовини, які потрібно гранулювати (11,76 кг ранітидину гідрохлориду і 3,08 кг мікрокристалічної целюлози тип 105) гомогенізують в апараті для грануляції в обертальному потоці Di-ozna місткістю 100 літрів протягом приблизно 3 хвилин. Отриману вище гранулюючу суспензію додають приблизно протягом 5 хвилин при постійному перемішуванні, і операцію грануляції проводять протягом наступних 12 хвилин. Вологі частинки висушують в апараті для грануляції в псхдозрідженому шарі Aeromatic STE 15, сухі гранули повторно гранулюють шляхом пропускання їх через решето, що має розмір пір 0,8 мм, і отримані гранули гомогенізують з 3,50 кг мікрокристалічної целюлози тип 102, 1,05 кг натрійкарбоксиметилцелюлози і суміші 0,14 кг стеарату магнію і 0,07 кг кремнезему в гравітаційному змішувачі місткістю

100 літрів. З цієї гомогенізуючої суміші таблетки 295 мг чечевицеподібної форми діаметром 10 мм одержують, використовуючи роторну таблеткову машину Manesty Betapress, або яйцеподібні таблетки 590 мг 17,5 мм завдовжки і 7,5 мм завширшки одержують за допомогою таблеткової машини Kilian RTS21. Ці отримані таблетки містять 150 мг і 300 мг ранітидину відповідно.

Критичні параметри отриманих таблеток були такими, як наведені нижче. Параметри таблеток визначали згідно вимогам Фармакопеї США.

Вимоги Фармакопеї США для розчинення:

Розчинення активного інгредієнта при використуванні 6 таблеток для визначення:

За 45 хв не менше ніж 85%

Таблетка ранітидин	150 мг	150 мг	300 мг	300 мг
Параметр	Вимога	Визначене значення	Вимога	Визначене значення
Середня маса в г	0,2803- 0,3097	0,2934	0,5605- 0,6195	0,5870
Відхилення маси в %	±5	-2,1; +2,5	- 1,9; +1,5	-2,0; +3,4

Продовження табл.

Висота в мм	4,14-4,66	4,50	4,79-5,41	5,04
Опір руйнуванню в Н	Мін. 60 Н	105	Мін. 100 Н	159
Міцність на розрив в МПа	Мін. 1	2,33	Мін. 1	1,80
Втрата зносу в %	Макс. 1	0,0	Макс. 1	0,0

Таблетки були покриті плівкою на основі 12 мг і 24 мг водо-розчинної гідроксипропілметилцелюлози відповідно, потім швидкість розчинення визначали відповідно до розпоряджень USP. Отримали наступні значення:

Розчинення активного інгредієнта за	У випадку таблетки 150 мг в мас. %	У випадку таблетки 300 мг в мас. %
15 хв	85,5-90,0	76,0-85,4
30 хв	92,9-99,6	94,5-100,9

Таким чином, на підставі даних тесту можна виготовляти таблетки, що мають добру механічну міцність, з яких розчинення активного інгредієнта відбувається значно швидше, ніж вказано Фармакопеєю США.

Приклад 4

Отримання таблеток, що містять метопролол 3,2 кг полі(вінілпіролідону) розчиняють в суміші 17 літрів води і 17 літрів 95% об/об етанолу, і в отриманому розчині суспендують 4,8 кг мікрокристалічної целюлози тип 105. Речовини, які потрібно гранулювати (40,0 кг метопрололу тартрату, 61,60 кг мікрокристалічної целюлози тип 105, 12,0 кг натрійкарбоксиметилкрохмалю, 1,6 кг кремнезему) гомогенізують в апараті для грануляції в обертальному потоці Diosna місткістю 400 літрів протягом приблизно 3 хвилин. Отриману вище гранулюючу суспензію додають приблизно протягом 1-2 хвилин при постійному перемішуванні, і операцію грануляції проводять протягом наступних 10 хвилин. Вологі частинки висушують в апараті для грануляції в псевдозрідженому шарі типу Glatt WSG 120, сухі гранули повторно гранулюють шляхом пропускання їх через решето, що має розмір пір 0,8 мм, і отримані гранули гомогенізують з сумішшю 3,2 кг стеарату магнію і 1,6 кг кремнезему в гравітаційному змішувачі місткістю 450 літрів. З цієї гомогенізуючої суміші можна пресувати таблетки 80, 160 і 320 мг на роторній таблетковій машині (наприклад, Manesty Betapress, Kilian T300 A100, Fette Perfecta 300 і т. д.), використовуючи штампи з плоскими фланцями, або чечевицеподібні і гравіровані або розділені штампи діаметром 6 мм, 8 мм і 10 мм. Ці отримані вище таблетки містять 25 мг, 50 мг і 100 мг метопрололу тартрату відповідно.

З кожної наведеної вище композиції таблетки було вироблено 3 додаткові партії, і критичні параметри отриманих таблеток були такими, як наведені нижче. Параметри таблеток визначали згідно вимогам Фармакопеї США.

Вимоги Фармакопеї США для розчинення:
Розчинення активного інгредієнта при використуванні 6 таблеток для визначення:
через 30 хв не менше 80%

Метопролол Таблетка 25 мг	Вимога	Партія №1	Партія № 2	Партія № 3
Середня маса в г	0,072-0,088	0,0826	0,0809	0,0812
Відхилення маси в %	±10	-4,6; +5,3	- 2,1;+3,4	- 1,2;+1,7
Висота в мм	2,71-3,19	2,85	2,87	2,86
Опір руйнуванню в Н	Мін. 20	35	36	38
Міцність на розрив в МПа	Мін. 1	2,04	2,09	2,21
Втрата зносу в %	Макс. 1	0,11	0,12	0,11
Розчинення активного інгредієнта в % через 10хв		98,2-104,4	94,8-102,3	96,1-100,5
Метопролол Таблетка 50 мг	Вимога	Партія № 1	Партія № 2	Партія № 3
Середня маса в г	0,148-0,172	0,1605	0,1605	0,1597
Відхилення маси в %	±10	-2,5; +3,3	- 2,5;+1,6	- 1,7;+3,2
Висота в мм	3,10-3,50	3,27	3,24	3,25
Опір руйнуванню в Н	Мін. 30	40	40	46
Міцність на розрив в МПа	Мін. 1	1,52	1,54	1,76
Втрата зносу в %	Макс. 1	0,00	0,00	0,00
Розчинення активного інгредієнта в % через 10 хв		91,7-107,1	95,5-101,3	88,7-90,2
Метопролол Таблетка 100 мг	Вимога	Партія № 1	Партія № 2	Партія № 3
Середня маса в г	0,304-0,336	0,3242	0,321	0,3233
Відхилення маси в %	±10	- 2,1;+2,2	-1,7; +2,2	-3,5; +3,0
Висота в мм	3,95-4,45	4,37	4,27	4,28
Опір руйнуванню в Н	Мін. 40	44	45	51
Міцність на розрив в МПа	Мін. 1	1,01	1,05	1,19
Втрата зносу в %	Макс. 1,0	0,03	0,06	0,06

Продовження табл.

Розчинення активного інгредієнта в % через 10 хв		91,6- 97,6	89,35- 91,93	95,0- 101,1
---	--	---------------	-----------------	----------------

Таким чином, на підставі результатів тесту можна виробляти таблетки, що мають добру механічну міцність, з яких розчинення активного інгредієнта відбувається значно швидше, ніж вказано Фармакопеею США.

Приклад 5

Отримання таблеток, що містять дерамциклан
Для отримання гранулюючої рідини 192 г полівинілпіролідон розчиняють в 720 мл води і в отриманому розчині диспергують 120 г мікрокристалічної целюлози тип 105 (90% якої має розмір частинок менше 25 мкм).

Для отримання гранул 504 г дерамциклану фумарату, 360 г маніту і 480 г мікрокристалічної целюлози тип 101 (90% якої має розмір частинок

нижче, ніж 50 мкм) переносять в контейнер апарату для грануляції в псевдозрідженому шарі типу Glatt GPCG 1, здійснюють флюїдизацію шляхом введення повітря при 40°C, і отриману вище гранулюючу рідину розпилюють на псевдозріджений порошок приблизно за 23 хвилини. Отримані частинки висушують і пропускають через решето, яке має розмір пір 1 мм. До отриманих гранул додають 120 г натрійкарбоксиметилцелюлози (розпушувачий агент) і 24 г стеарату магнію (змащувачий агент), і цю суміш таблетують з отриманням таблеток чечевицеподібної форми діаметром 7 мм, використовуючи таблеткову машину Manesty Veta-press. Кожна таблетка має масу 150 мг \pm 5% і містить 30 мг основи дерамциклану. В процесі отримання таблеток не було знайдено ознак, вказуючих на прилипання, ні на штампках, ні на поверхні таблеток.

Критичні параметри таблеток, визначені відповідно до релевантних розпоряджень Європейської Фармакопеї, є такими, як наведені нижче:

Сила пресування	Знос	Розпад	Опір руйнуванню	Висота	Маса	Розчинення в %* через		
в кН	%	хв	Н	Мм	в мг	5 хв	15 хв	30 хв
6	0,08	8,2	39,5	4,48	148,7			
8	0,10	9,1	49,5	4,38	148,3			
10	0,05	9,3	53,6	4,36	148,0			
11	0,09	9,2	53,9	4,34	148,9	39,7	82,8	95,6
12	0,02	9,8	55,5	4,40	151,5			

Тест на розчинення проводили в 900 мл буфера, що має значення рН 6,8, і використовуючи перемішувачий пристрій при 50 об/хв.

Беручи до уваги вимоги, наведені на стор. 10, якість отриманих таблеток дерамциклану вельми задовільна.

Приклад 6

Отримання таблеток, що містять дерамциклан
Для отримання гранулюючої рідини 192 г полівинілпіролідону розчиняють в 700 мл води і в отриманому розчині диспергують 120 г мікрокристалічної целюлози тип 105 (90% якої має розмір частинок нижче, ніж 25 мкм).

Для отримання гранул 504 г дерамциклану фумарату, 360 г маніту і 480 г мікрокристалічної целюлози тип 101 (90% якої має розмір частинок нижче, ніж 50 мкм) переносять в контейнер апарату для грануляції в псевдозрідженому шарі типу

Glatt GPCG 1, проводять флюїдизацію шляхом введення повітря при 40°C, і отриману вище гранулюючу рідину розпилюють на псевдозріджений порошок приблизно за 20 хвилин. Отримані частинки висушують і пропускають через решето, має розмір пір 1 мм. До отриманих гранул додають 120 г натрійкарбоксиметилцелюлози (розпушувачий агент), 120 г мікрокристалічної целюлози тип 102 (90% якої має розмір частинок нижче, ніж 90 мкм) і 36 г стеарату магнію, і цю суміш таблетують з отриманням таблеток чечевицеподібної форми діаметром 10 мм, використовуючи машину таблетки Manesty B3B. Кожна таблетка має масу 320 мг і містить 60 мг основи дерамциклану. В процесі отримання таблеток не було знайдено ознак, вказуючих на прилипання, ні на штампках, ні на поверхні таблеток.