



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15351 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 9/22

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ТАБЛЕТКА З РЕГУЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ МЕТОПРОЛОЛУ

1	2
(21) u200601050	магнію стеарат або натрію стеа- рилфумарат 1,33-1,39
(22) 06.02.2006	поліетиленоксид 5000000 60-70
(24) 15.06.2006	полівінілпіролідон або гідроксип- ропіметоцеллюлоза 1,4-1,85.
(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.	2. Таблетка за п. 1, яка відрізняється тим, що кількість метопрололу тартрату становить 50 або 100 мг на таблетку.
(72) Штейнгарт Марк Вольфович	3. Таблетка за п. 1, яка відрізняється тим, що маса ядра таблетки становить 230-450 мг залежно від кількості метопрололу тартрату.
(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА- ЛЬНІСТЮ "ФАРМА СТАРТ"	4. Таблетка за пп. 1 або 3, яка відрізняється тим, що маса покриття становить 12-17 мг залежно від маси ядра таблетки.
(57) 1. Таблетка з регульованим вивільненням метопрололу, що містить метопрололу тартрат, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, поліетиленоксид 5000000 та плівкове покриття, яка відрізняється тим, що додатково містить ае- росил, магнію стеарат або натрію стеарилфумарат при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:	5. Таблетка за п. 4, яка відрізняється тим, що як плівкову оболонку використовують Opady Wait фірми Colorcon.
метопрололу тартрат 17,36-23,1	
аеросил 1,13-1,39	
мікрокристалічна целюлоза 8,7-12,2	

Корисна модель належить до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до виробництва препаратів серцево-судинної дії у формі таблеток з регульованим вивільненням лікарської речовини протягом тривалого часу відповідно кінетиці біотрансформації ліків, що забезпечує стабільний рівень концентрації активної речовини.

Відомо таблетку метопролол-КМП, що містить метопрололу тартрату 50мг і допоміжні речовини: цукор молочний, крохмаль картопляний, аеросил, полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний, кальцію стеарат [Інструкція для медичного застосування препарату, ВАТ „Київмедпрепарат, Україна”].

Такий препарат не має регульованого вивільнення метопрололу і розрахован в залежності від хвороби на декілька прийомів таблеток на добу.

Найближчим до корисної моделі, що заявляється, є лікарський препарат Емзок, який містить метопрололу тартрату 50, 100 або 200мг і допоміжні речовини: мікрокристалічну целюлозу, повідон, поліетиленоксид 5000000, тальк, антиоксидант е 321, барвник е 171. Вповільнення дії метопрололу в цьому препараті забезпечується використанням

поліетиленоксиду з молекулярною масою 5000000, який при контакті з водою утворює густий гель. Таблетки вкриті захисною плівкою з Opadry [Інструкція по використанню Емзок фірми Галена, Чехія].

Недоліком цього препарату є те, що, незважаючи на наявність захисної плівки, таблетки при використанні прилипають до стінок стравоходу або шлунково-кишкового тракту завдяки значній адгезії поліетиленоксиду 5000000 (поліокс).

Дана корисна модель спрямована на вирішення задачі по створенню таблетки з регульованим вивільненням метопрололу, яка би мала меншу адгезію і не прилипала би до стінок стравоходу або шлунково-кишкового тракту.

Поставлену задачу вирішують тим, що таблетка з регульованим вивільненням метопрололу, яка містить метопрололу тартрат, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, поліетиленоксид 5000000 та плівкове покриття, згідно з винаходом, додатково містить аеросил, магнію стеарат або натрію стеарилфумарат при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

(19) UA (11) 15351 (13) U

метопрололу тартрат 17,36-23,1
аеросил 1,13-1,39
мікрокристалічну целюлозу 8,7-11,55
магнію стеарат або натріюстеари-
лфумарат 1,33-1,39
поліетиленоксид 5000000 60-70
полівінілпіролідон абогідроксіпро-
піметоцеллюлозу 1,4-1,85.
Кількість метопрололу тартрату становить 50
або 100мг на таблетку.

Маса ядра таблетки становить 230-450мг в залежності від кількості метопрололу тартрату.

Маса плівкового покриття становить 12-17мг в залежності від маси ядра таблетки.

Технічний результат, який отримують завдяки здійсненню корисної моделі, полягає в тому, що таблетки, запропонованого складу, вкриті полімерною оболонкою із похідних целюлози, наприклад, OPADRY Wait фірми Colorcon, завдяки підібраним компонентам і їх кількісному вмісту забезпечують необхідний профіль розчинення метопрололу і значно меншу адгезію до стінок приладу для випробування розчинення.

Додавання в ядро таблетки аеросилу та магнію стеарату або натрію стеарилфумарату - антиадгезивних компонентів зменшує силу тертя таблетки з поверхнею стінок стравоходу або шлунково-кишкового тракту та перешкоджає її присипанню до цих поверхонь.

Використання мікрокристалічної целюлози обумовлено тим, що метопрололу тартрат має частинки малих розмірів і при зволоженні цих двох речовин відбувається утворення стійких гранул без розшаровування компонентів.

Далі подані конкретні приклади здійснення корисної моделі.

Приклад 1

Таблетки середньою вагою 288мг із вмістом метопрололу тартрату 50мг на одну таблетку. Таблетки вкриті плівковим покриттям Opadry 11 white 12мг. Таблетка має таке співвідношення компонентів, мас. % :

метопрололу тартрат 17,36
мікрокристалічна целюлоза 8,7
аеросил 1,2
поліетиленоксид 5 000 000 69,8
полівінілпіролідон 1,4
натрію стеарилфумарат 1,54.

Приклад 2 Таблетка має таке співвідношення

компонентів, мас. %:

метопрололу тартрат 19,84
мікрокристалічна целюлоза 9,92
аеросил 1,39
поліетиленоксид 5 000 000 65,48
полівінілпіролідон 1,58
натрію стеарилфумарат 1,79.

Таблетки середньою масою 252мг, маса покриття 13мг.

Приклад 3

Вміст метопрололу на одну таблетку становить 100мг.

Таблетка має таке співвідношення компонентів, мас. %:

метопрололу тартрат 23,1
мікрокристалічна целюлоза 11,55
аеросил 1,13
поліетиленоксид 5 000 000 60,97
полівінілпіролідон 1,85
натрію стеарилфумарат 1,4.

Таблетки середньою масою 433мг, маса покриття 17мг.

Приклад 4

Вміст метопрололу на одну таблетку становить 100мг.

Таблетка має таке співвідношення компонентів, мас. %:

метопрололу тартрат 23,1
мікрокристалічна целюлоза 11,55
аеросил 1,13
поліетиленоксид 5 000 000 60,97
гідроксіпропіметилцелюлоза 1,85
натрію стеарилфумарат 1,4.

Таблетки середньою масою 433мг, маса покриття 17мг.

Приклад 5

Вміст метопрололу на одну таблетку становить 100мг. Таблетка має таке співвідношення

компонентів, мас. %:

метопрололу тартрат 17,36
мікрокристалічна целюлоза 8,7
аеросил 1,2
поліетиленоксид 5 000 000 69,8
полівінілпіролідон 1,4
магнію стеарат 1,54.

Таблетки середньою масою 288мг, маса покриття 12мг.

В таблиці 1 наведено результати аналізів таблеток, одержаних за прикладами 1, 2, 3 у порівнянні з таблеткою Егілок 100

Таблиця 1

Показники Якості	Егілок 100мг	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
Твердість	80-90н	70-85	70.	100-120н
Розчинність 2 години	Норма 11 - 29% Факт - 23,2	Норма 17 - 38% Факт 31,8%	Норма 17 - 38% Факт - 37,2%	Норма 11 - 29% Факт 24,3%
Розчинність 6 годин	Норма 34 - 59% Факт - 51,4	Норма 42 - 69% Факт 67%	Норма 42 - 69% Факт - 68,3%	Норма 34 - 59% Факт 53,2%
Розчинність 16 годин	Норма - не менше 82% Факт - 90,7	Норма - не менше 84% Факт - 91%	Норма - не менше 84% Факт 94%	Норма - не менше 82% Факт - 86%

Наведені результати свідчать, що вибрані інтервали кількості компонентів забезпечують належне вивільнення метопрололу з таблеток, тобто

зменшення кількості поліетиленоксиду не впливає на кінетику розчинення.

Зменшення кількості поліетиленоксиду і структурно пов'язане з цим зменшення маси таблетки за межі, прийняті в запропонованому складі, збільшує кількість розчиненого метопрололу, особливо на перших етапах розчинення.

В таблиці 2 наведено порівняльні дані адгезії

таблеток до внутрішніх поверхонь скляного посуду, в якому проходило розчинення таблетки. Адгезію визначали як час, на протязі якого таблетка прилипла до стінки склянки при ламінарному і турбулентному потоках води в посудини.

Таблиця 2

	Егілок петард		Приклад 1		Приклад 2		Приклад 3	
Течія	Лам.	Турб	Лам.	Турб.	Лам.	Турб.	Лам.	Турб.
Доза мг	100	100	50	50	50	50	100	100
Кількість поліетилен. мг	350	350	201	201	165	165	264	264
Вага таблетки мг	530	530	300	300	265	265	450	450
Час адгезії сек.	15	25	90	150	110	200	75	140
Похибка сек.	5	8	14	11	12	18	12	15

Дані таблиці показують ефективність запропонованого складу таблеток щодо прилипання таблеток, на цей недолік впливає тільки кількість по-

ліетиленоксиду, але в межах запропонованого складу цей вплив незначний.