



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15352 (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) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ТАБЛЕТКИ З РЕГУЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ МЕТОПРОЛОЛУ

1

2

(21) u200601051

(22) 06.02.2006

(24) 15.06.2006

(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Штейнгарт Марк Вольфович

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-
ЛЬНІСТЮ "ФАРМА СТАРТ"(57) Спосіб виготовлення таблетки з регульованим
вивільненням метопрололу, що включає змішу-
вання метопрололу з допоміжними речовинами,

зволоження суміші, сушіння, грануляцію, таблету-
вання та нанесення плівкового покриття, який **від-
різняється** тим, що спочатку змішують метопро-
лол з мікрокристалічною целюлозою і частиною
аеросилу, а після зволоження суміші, сушіння та
грануляції її змішують з поліетиленоксидом
5000000, з рештою аеросилу, магнію стеаратом
або натрію стеарилфумаратом та полівінілпіролі-
доном або гідроксипропіметоцелюлозою.

Корисна модель належить до медицини та хі-
міко-фармацевтичної промисловості, зокрема до
виробництва препаратів серцево-судинної дії у
формі таблеток з регульованим вивільненням лі-
карської речовини протягом тривалого часу відпо-
відно кінетиці біотрансформації ліків, що забезпе-
чує стабільний рівень концентрації активної
речовини.

Відомо спосіб отримання таблеток з вивіль-
ненням метопрололу сукцинату до 20 годин зі
швидкістю 6% за годину шляхом формування мік-
рочастинок діючої речовини розпилюванням вод-
ного розчину, подальшим нанесенням на них полі-
мерної плівки з етилцелюлози та
гідроксипропілцелюлози і пресування. [Djurle Alt,
Hasson Mikael Method to prepare microparticles
containing metoprolol Патент SL/EP 1370245 T1,
2005.08.31, A61K9/16].

Відомо способи контрольованого вивільнення
метопрололу послідовним нанесенням на частин-
ки сферичної форми з інертного матеріалу розчи-
ну метопрололу та полімерних матеріалів, форму-
вання пелет та їх таблетування [Патент WO
03086353, 2003.12.11, A61K9/36].

Запропоновано застосування карбомерів для
створення гелевих полімерних матриць, які мо-
жуть містити до 10% метопрололу і використову-
ються як біоадгезивні тверді форми. [Патент США
6303147].

Недоліком усіх препаратів, отриманих зазна-
ченими способами, є прилипання їх до стінок
стравоходу або шлунково-кишкового тракту при
застосування.

Найближчим до корисної моделі, що заявля-
ється, є спосіб вповільненого визволення метоп-
рололу змішуванням метопрололу з допоміжними
речовинами, які формують таблетку: полівінілпі-
ролідом гліцерілбегенатом та покриття порошоків
етилцелюлозою з гідроксипропілцелюлозою і сте-
ариноювою кислотою [Патент США №6350471,
публ.2002.02.26, A61K9/36, Seth Pawan].

Недоліком цього способу, як і попередніх ана-
логів, є те, що, при використанні таблеток, отри-
маних цим способом, незважаючи на наявність
захисної плівки, вони прилипають до стінок стра-
воходу або шлунково-кишкового тракту.

Задача, яку поставлено в основу корисної мо-
делі, - це створення способу виготовлення табле-
ток з регульованим вивільненням метопрололу,
який би зменшив адгезію отриманих таблеток, не
змінюючи програми вивільнення метопрололу.

Поставлену задачу вирішують тим, що в спо-
собі виготовлення таблетки з регульованим виві-
льненням метопрололу, що включає змішування
метопрололу з допоміжними речовинами, зволо-
ження суміші, сушку, грануляцію, таблетування та
нанесення плівкового покриття, згідно з корисною
моделью, спочатку змішують метопролол з мікрок-
ристалічною целюлозою і частиною аеросилу, а
після зволоження суміші, сушки та грануляції змі-
шують з поліетиленоксидом 5000000, з рештою
аеросилу, магнію стеаратом або натрію стеарил-
фуматом та полівінілпіролідом або гідроксипро-
піметоцелюлозою.

Як плівкову оболонку використовують Opardy
Wait фірми Colorcon.

(13) U
15352
(11)
UA
(19)

Технічний результат, який отримують завдяки здійсненню корисної моделі, полягає в тому, що таблетки, одержані способом, що пропонується, і 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 прилипанню 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.

Спосіб виготовлення здійснюють наступним чином.

Спочатку метопролол змішують з мікрокристалічною целюлозою і аеросилом та звожують розчином полівінілпіролідону. Вологу суміш гранулюють через сітку з діаметром отвору 1мм і сушать до залишкової вологості 2-3%. Сухі гранули змішують з поліетиленоксидом і натрію стеарилфумаратом або магнію стеаратом та пресують таблетки, які вміщують 50мг або 100мг метопрололу. На таблетки наносять водний розчин плівкового покриття, наприклад, OPADRY Wait фірми Colorcon.

Наводимо склад таблетки, одержаної способом, що пропонується, з граничними значеннями усіх компонентів, мас%:

метопрололу тартрат	17,36-23,1
поліетиленоксид 5000000	60-70
мікрокристалічна целюлоза	8,7-12,2
аеросил	1,13-1,39
полівінілпіролідон	1,4-1,85
натрію стеарилфумарат	1,33-1,79

Маса таблетки - ядра 230мг-450мг
Покриття 12-17.

Далі подані конкретні приклади здійснення корисної моделі.

Приклад 1

Метопрололу тартрат, мікрокристалічну целюлозу, частину кремнію колоїдного безводного (аеросил) змішали і зволожили водним розчином полівінілпіролідону, гранулювали, висушили. Сухі гранули змішали з поліетиленоксидом, рештою аеросилу, натрію стеарилфумаратом і калібрували скрізь сітку з діаметром отвору 1мм. Одержаний гранулят пресували в таблетки середньою вагою 288мг із вмістом метопрололу тартрату 50мг на одну таблетку. На таблетки нанесли плівкове покриття Opadry 11 white 12мг. Таблетка, одержана способом, що пропонується, 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

Спосіб виготовлення таблеток аналогічно прикладу 1. Вміст метопрололу на одну таблетку становить 50мг. Таблетка, одержана способом, що пропонується, 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.

Пресували таблетки середньою масою 252мг і на них наносили покриття масою 13мг.

В таблиці 1 наведено результати аналізів таблеток, одержаних способом, що пропонується, за прикладами 1 і 2 у порівнянні з таблеткою Егілок 100.

Таблиця

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

Наведені результати свідчать, що вибрані інтервали кількості компонентів забезпечують належне вивільнення метопрололу з таблеток, одержаних способом, що пропонується, тобто зменшення кількості поліетиленоксиду не впливає на кінетику розчинення.

В таблиці 2 наведено порівняльні дані адгезії таблеток, одержаних способом, що пропонується, 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	
Течія	Лам	Турб	Лам.	Турб.	Лам.	Турб.
Доза мг	100	100	50	50	50	50
Кількість поліетилен. мг	350	350	201	201	165	165
Вага таблетки мг	530	530	300	300	265	265
Час адгезії сек.	15	25	90	150	110	200
Похибка сек	5	8	14	11	12	18

Дані таблиці показують ефективність запропонованого способу виготовлення таблеток щодо

прилипання таблеток, одержаних способом, що пропонується.