



УКРАЇНА

ЯК*



(13) C1

(5D5 Aj51 K9/22,3)/AA _____

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК

1

(20)95320812, 20.09.93

(21)4202349/SU

(22) 10.04.87

(24)25.12.96

(31)8601624-3

(32)11.04.86

(33) SE

(46)25.12.96. Бюл. №4

(56) Заявка № 60-274785, кл. А 61 К 31/195,
опубл. 18.06.87.(72) Карл-Ерік Ленарт Фалк (SE), Свен **Морган**
Хугосон (SE), Адам Росінскі (SE), Джон
Альберт С'єрен (SE)

(73) Актієболагет Хесле (SE)

(57) Способ получения таблеток путем смешения замещенного дигидропиридина со вспомогательными веществами и таблетирования, отличающийся тем, что замещенный дигидропиридин, нифедипин или фелодипин растворяют или диспергируют в полутвердом или жидком неионном солилизаторе, представляющем собой сложные эфиры сложных кислот, гидрированного касторового масла с оксиэтилированным глицерином и сложные эфиры полиэтоксифирированных жирных кислот в количестве 1:2,5 до 1:9 относительно активного вещества и смесь гранулируют с гидрофильным гелем - гидроксипропилметилцеллюлозой.

Изобретение относится к химикофармацевтической промышленности и касается получения таблеток.

Целью изобретения является повышение биодоступности действующего вещества.

Пример 1. Состав содержит:

Фелодипин	10
Сложный эфир жирных кислот гидрированного касторового масла с оксиэтилированным глицерином (Сremophor RH-40)	90
Фосфат кальция	250
Гидроксипропилметил целлюлоза	250
Ксантановая смола	25
Гуаровая смола	25
Стеарилфумарат натрия	13

Состав формуют в таблетки с гидрофильной матрицей, содержащие 10 мг фелодипина на 1 таблетку.

Таблетки получают следующим образом.

Фелодипин растворяют в Сremophor RH-40 и полученный раствор тщательно смешивают с носителем, гидроксипропилметилцеллюлозой, ксантановой смолой, гуаровой смолой и фосфатом кальция. Смесь гранулируют с этанолом и сушат. В качестве лубриканта прибавляют стеарилфумарат натрия и получают таблетки прессованием в таблетирующей машине.

Пример 2. Состав содержит:

Фелодипин	10
Сremophor RH-60	90
Силикат алюминия	100
Парафин	80
Гидроксипропилцеллюлоза	7,4

C1

0880

O

Стеарилфумарат натрия 5,0
Состав по примеру 2 формуют в таблетки с контролируемым выходом типа инертной пористой матрицы, содержащие 10 мг фелодипина на таблетку.

5

Таблетки получают следующим образом

Фелодипин растворяют в Cremophor RH-60 и полученный раствор тщательно смешивают с носителями, силикатом алюминия и 10 парафином. Смесь гранулируют с раствором гидроксипропилцеллюлозы в этаноле и сушат. В качестве lubricanta прибавляют стеарилфумарат натрия и получают таблетки прессованием в таблетирующей машине. По 15 данным испытаний *in vitro* достигается контролируемое выделение фелодипина, а именно 50% выделяется через 2 ч и 100% - через 6 ч.

Пример 3. Состав содержит:

Фелодипин	20	
Cremophor RH-40	100	
Поливинилпирролидон	66,5	
Микрокристаллическая целлюлоза	62	25
Маисовый крахмал	29,5	
Лактоза	157	
Этилцеллюлоза	36	
Гидроксипропилцеллюлоза	12	30
Желатиновые капсулы		

Состав по примеру 3 формуют в капсулы с контролируемым выделением, содержащие 20 мг фелодипина на 1 капсулу.

Капсулы получают следующим образом. 35
Фелодипин растворяют в Cremophor и полученный раствор тщательно смешивают с носителем, поливинилпирролидоном, целлюлозой, маисовым крахмалом и лактозой. Смесь смачивают водой и сферонизируют. 40
Полученные гранулы сушат и просеивают, используя фракции 0,71-1,12 мм. Гранулы покрывают этилцеллюлозой, растворенной в смеси метилхлорида и этанола. Покрывать гранулы вводят в твердые желатиновые 45 капсулы.

Пример 4. Состав содержит:

Фелодипин	20	
Mjij 51	120	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	200	50
Микрокристаллическая целлюлоза	20	
Лактоза	167	
Стеарилфумарат натрия	10,5	55

Состав по примеру 4 формуют в таблетки контролируемого выделения, содержащие 20 мг фелодипина на 1 таблетку. Таблетки получают аналогично примеру 1.

Пример 5. Состав содержит:

Нифедипин	20
Cremophor RH-40	50
Гидроксипропилметилцеллюлоза	70
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910,6 Sp	160
Микрокристаллическая целлюлоза	6
Лактоза	56
Силикат алюминия	94
Стеарилфумарат натрия	10

Состав по примеру 5 формуют в таблетки с гидрофильной матрицей, содержащие 20 мг нифедипина на 1 таблетку. Таблетки получают аналогично примеру 1.

Пример 6 (сравнительный). Следующий пример иллюстрирует сравнительные таблетки, используемые в испытаниях *in vitro*.

Состав содержит:

Фелодипин	25
Лактоза	250
Метилцеллюлоза	0,5
Поливинилпирролидон	1,5
Стеарат магния	3

Состав по примеру 6 формуют в быстрорастворимые обычные таблетки, содержащие 25 мг фелодипина на 1 таблетку.

Таблетки получают следующим образом.

Фелодипин измельчают до микронных размеров частиц и смешивают с лактозой и метилцеллюлозой. Смесь гранулируют с водой и сушат. Прибавляют поливинилпирролидон и стеарат магния и массу прессуют в таблетки.

Пример 7. Состав содержит:

Этилцеллюлоза Ns 10	34
Полиэтиленгликоль 6000	41,8

Состав по примеру 7 формуют в капсулы контролируемого выделения, содержащие 10 мг фелодипина на 1 капсулу.

Капсулы получают следующим образом.

Фелодипин измельчают до микронных размеров частиц и тщательно смешивают с носителем, маннитом, метилцеллюлозой, поливинилпирролидоном и целлюлозой. Смесь увлажняют водой и сферонизируют. Полученные гранулы сушат и просеивают, отбирая фракцию 0,71-1,12 мм. Гранулы покрывают этилцеллюлозой и полиэтиленгликолем, растворенным в смеси метилхлорида и изопропилового спирта. Покрывать гранулы вводят в твердые желатиновые капсулы.

Биофармацевтические испытания.

Шести здоровым мужчинам вводят единичную дозу, равную 20 мг фелодипина, в виде рецептуры пролонгированного действия по изобретению. Концентрацию фелодипина в плазме сравнивают с 5 концентрациями в плазме после введения единичной дозы в виде быстрорастворимой таблетки, содержащей 25 мг фелодипина. Рецептуры по изобретению дают более низкий пик концентрации в плазме, чем быстро- 10 растворимая таблетка, дающая нежелательный высокий пик.

Значения площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (АИС) для времени от 0 до бесконечности 15 даны в таблице.

Как видно из таблицы, биоусваиваемость фелодипина не снижается при использовании составов с контролируемым выделением. 20

Описанные примеры иллюстрируют преимущества предлагаемых составов по сравнению с известными, где все составы содержат одинаковый активный агент. При соблюдении активного соединения, имеющего очень низкую растворимость, можно получать таблетки, имеющие более постоянный профиль концентрации в плазме без нежелательных высоких пиков. Кроме того, эффект наблюдается в течение более длительного времени. При введении в составы лекарств с очень низкой растворимостью часто наблюдается снижение биоусваиваемости. В изобретении предлагается способ получения рецептур с контролируемым выделением лекарств очень низкой растворимости, обладающих указанными выше преимуществами без какого-либо существенного уменьшения степени биоусваиваемости.

Пример	Доза, мг	АЧС/дозу, нмоль ч ⁻¹ л мг ⁻¹
Сравнительный 6 1 4	25	7,2
	20	8,8
	20	7,4

Упорядник

Техред М.Моргентал

Коректор М.Куль

Замовлення 4059

Тираж

Підписне

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

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

