



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 76411

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/22

A61K 31/135

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ, ЩО МІСТИТЬ ГІДРОХЛОРИД ТРАМАДОЛУ, І СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

(21) 2002076286  
(22) 20.12.2000  
(24) 15.08.2006  
(86) PCT/SK00/00027, 20.12.2000  
(31) PV 1868-99  
(32) 28.12.1999  
(33) SK  
(46) 01.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.  
(72) Разус Любослав, SK, Седларова Гелена, SK, Варга Іван, SK, Гаттнар Ондрей, SK, Земанек Марьян, SK  
(73) ЗЕНТИВА, A.C., SK  
(56) WO A1 9814176 09.04.1998  
DE A1 19530575 20.02.1997  
US A 5601842 11.02.1997  
DE A1 4329794 09.03.1995  
DE A1 19630035 29.01.1998  
DE A1 19901692 20.07.2000  
Aiman A. Obaidat "Evaluation of the mechanism of release a water soluble drug from a waxy inert matrix" - Acta Pharmaceutica Turcica, 1999, XLI (4), pp.199-202  
EP A1 0624366 17.11.1994  
(57) 1. Фармацевтична композиція в таблетованій формі з контрольованим вивільненням, що містить гідрохлорид трамадолу, яка відрізняється тим, що вона містить від 100 до 200мг активного інгредієнта в суміші з тонкоподрібненими складними ефірами гліцерину з вищими жирними кислотами в кількості від 10 до 53% мас., солями фосфорної кислоти і лугів в кількості від 20 до 41% мас., неіонними вінілпіролідонowymi полімерами в кількості від 1,15 до 1,75% мас., речовинами з групи солей вищих жирних кислот з лужноземельними металами в кількості від 1,5 до 3,2% мас. і оксидами кремнію в кількості від 1,0 до 3,0% мас.  
2. Фармацевтична композиція з контрольованим вивільненням, що містить гідрохлорид трамадолу, за п.1, яка відрізняється тим, що вона містить тонкоподрібнені складні ефіри гліцерину з вищими жирними кислотами, переважно складний ефір гліцерину докозанової кислоти.  
3. Фармацевтична композиція з контрольованим вивільненням, що містить гідрохлорид трамадолу, за п.2, яка відрізняється тим, що 90% частинок

2

складного ефіру гліцерину докозанової кислоти мають розмір від 1,5 до 60 мікрометрів.  
4. Фармацевтична композиція з контрольованим вивільненням, що містить гідрохлорид трамадолу, за п.2 або 3, яка відрізняється тим, що вміст складних гліцеринових ефірів вищих жирних кислот складає від 28 до 47% мас.  
5. Фармацевтична композиція з контрольованим вивільненням, що містить гідрохлорид трамадолу, за п.1 або 2, яка відрізняється тим, що як сіль фосфорної кислоти і лугів вона містить дигідрат фосфату кальцію.  
6. Фармацевтична композиція з контрольованим вивільненням, що містить гідрохлорид трамадолу, за п.5, яка відрізняється тим, що вона переважно містить від 24 до 39% мас. дигідрату фосфату кальцію.  
7. Фармацевтична композиція з контрольованим вивільненням, що містить гідрохлорид трамадолу, за будь-яким із пп.1, 2 і 5, яка відрізняється тим, що вона містить неіонні вінілпіролідонові полімери, що мають відносну молекулярну масу від 9000 до 90000.  
8. Фармацевтична композиція з контрольованим вивільненням, що містить гідрохлорид трамадолу, за п.7, яка відрізняється тим, що вона містить неіонні вінілпіролідонові полімери, що переважно мають відносну молекулярну масу від 25000 до 30000, в кількості, що складає від 1,3 до 1,55% мас.  
9. Фармацевтична композиція з контрольованим вивільненням, що містить гідрохлорид трамадолу, за п.1, яка відрізняється тим, що вона містить речовини з групи солей вищих жирних кислот з лужноземельними металами, переважно стеарат магнію, в кількості, що складає від 1,8 до 2,8% мас.  
10. Фармацевтична композиція з контрольованим вивільненням, що містить гідрохлорид трамадолу, за п.1, яка відрізняється тим, що вона містить оксиди кремнію, переважно колоїдний діоксид кремнію, в кількості, що складає від 1,1 до 2,1% мас.  
11. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за будь-яким із пп.1-10, який відрізняється тим,

(13) C2

(11) 76411

(19) UA

що активний інгредієнт перемішують в суміші з тонкоподрібненими складними ефірами гліцерину з вищими жирними кислотами і солями фосфорної кислоти і лугів, при цьому вказану суміш зволожують розчином неіонного вінілпіролідинового полімеру в суміші води і етилового спирту і одержану суміш піддають агломерації, одержаний агломерат таким чином сушать відповідним способом в псевдозрідженому шарі, в камері або у вакуумі, розмір частинок доводять до такої величини, щоб він підходив для процесу таблетування, і додають матеріали з групи солей вищих жирних кислот з лужноземельними металами і/або оксиди кремнію.

12. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п.11, який **відрізняється** тим, що активний інгредієнт перемішують в суміші з тонкоподрібненими складними ефірами гліцерину з вищими жирними кислотами, переважно складним гліцериновим ефіром докозанової кислоти, розмір частинок якого складає від 1 до 100мкм, переважно від 1,5 до 60 мкм, в кількості від 10 до 53% мас., переважно від 28 до 47% мас., разом з солями фосфорної кислоти і лугів, переважно дигідратом фосфату кальцію, в кількості, що складає від 20 до 41% мас., переважно від 24 до 39% мас.

13. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п.11 або 12, який **відрізняється** тим, що суміш активного інгредієнта, складних ефірів гліцерину з вищими жирними кислотами і солей фосфорної кислоти та лугів зволожують розчином неіонного вінілпіролідинового полімеру, що має відносну молекулярну масу від 9000 до 90000, переважно від 25000 до 30000, в кількості, що складає від 1,15 до 1,75% мас., переважно від 1,3 до 1,55% мас.

14. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за будь-яким із пп.11-13, який **відрізняється** тим, що суміш активного інгредієнта, складних ефірів

гліцерину з вищими жирними кислотами і солей фосфорної кислоти і лугів зволожують розчином неіонного вінілпіролідинового полімеру в суміші води і етилового спирту в кількості, що складає від 30 до 70% мас., переважно від 40 до 60% мас.

15. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за будь-яким із пп.11-14, який **відрізняється** тим, що суміш перемішують і агломерують, при цьому одержаний агломерат сушать відповідним чином у псевдозрідженому шарі, в камері або у вакуумі таким чином, щоб суміш містила від 0,2 до 1,5, переважно від 0,5 до 1,2% вологи.

16. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за пп.11-15, який **відрізняється** тим, що розмір частинок висушеного агломерату доводять до придатного для процесу таблетування, і змішують з речовинами з групи солей вищих жирних кислот з лужноземельними металами і/або оксидами кремнію, при цьому суміш перемішують до однорідного стану.

17. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п.16, який **відрізняється** тим, що розмір частинок висушеного агломерату доводять до придатного для процесу таблетування, і змішують з речовинами з групи солей вищих жирних кислот з лужноземельними металами, переважно стеаратом магнію, в кількості від 1,5 до 3,2%, переважно від 1,8 до 2,8% мас. і/або оксидами кремнію, переважно колоїдним діоксидом кремнію, в кількості, що складає від 1 до 3% мас., переважно від 1,1 до 2,1% мас.

18. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за будь-яким із пп.11-17, який **відрізняється** тим, що одержану суміш таблетують в таблетки, що мають двоопуклу, плоску, довгасту або іншу форму таким чином, щоб опір таблеток до руйнування складав від 40 до 110N, переважно від 50 до 90N.

Даний винахід відноситься до області фармацевтики, зокрема, до композиції і способу одержання лікарського препарату для перорального застосування у вигляді таблеток з контрольованим вивільненням, що містить активний інгредієнт, такий як гідрохлорид трамадолу.

Лікарські композиції у вигляді таблеток з контрольованим вивільненням, що містять гідрохлорид трамадолу, описані [в патенті SK №280496], відповідно до якого склад одержують, розплавляючи суміш лікарського препарату і гідрофобного або гідрофільного носія в пристроях для гомогенізації з високою ефективністю, забезпечених пристроями для нагрівання і охолодження. Розплавлену, гомогенізовану суміш охолоджують і в процесі її охолодження забезпечують потрібний розмір частинок агломератів з метою одержання бажаних фізичних параметрів для механічного розділення і розміру частинок, відповідного для подальшої переробки.

Як описано [в патенті SK №280496], плавкі носії включають, наприклад, різні види воску, гідровані рослинні олії і вищі складні ефіри жирних кис-

лот з гліцерином.

[EP 0624366 A1] описує склад, що містить 50-800мг трамадолу, тобто таблетки, що одержуються подібним способом з контрольованим вивільненням або у вигляді покритих оболонкою сфер (агломерати).

Недоліки вищезгаданого одержання твердих складів, що містять гідрохлорид трамадолу на основі плавкого, гідрофобного або гідрофільного носія, включають, крім витрат енергії і часу, застосування спеціального обладнання.

Інший недолік включає обробку поверхні таблеток, що вимагає додаткового спеціального обладнання і технології, при цьому стає неможливим розділення таблеток для дозування.

Даний винахід усуває вказані недоліки внаслідок застосування нового, більш простого, короткого і менш енерговитратного способу одержання таблеток, що містять від 100 до 200мг гідрохлориду трамадолу, що не вимагає спеціального виробничого обладнання. Одержання нижче описуваним способом може бути здійснене на фармацевтичних заводах без застосування обладнання одного

призначення.

Таблетки, що одержуються способом відповідно до даного винаходу, задовольняють вимогам, що пред'являються до форми, що вивільняється, і не потребують ніякої додаткової обробки, наприклад, в покритті їх оболонкою, що впливає на швидкість вивільнення.

Основою при одержанні є збалансована суміш лікарського препарату і ад'ювантів, що одержується шляхом простого гранулювання, сушіння грануляту, додавання інших ад'ювантів, що полегшує процес таблетування без необхідності подальшої обробки пресованих виробів. Одержані таким чином таблетки є фізично і хімічно стійкими, легко розділеними на дози і забезпечують потрібний оптимальний хід вивільнення активної речовини в організм протягом необхідного періоду часу навіть після можливого розподілу таблеток.

Склад з контрольованим вивільненням відповідно до даного винаходу містить, крім активної речовини, інші ад'юванти:

(а) Тонкоподрібнені складні ефіри гліцерину з вищими жирними кислотами, переважно, гліцериновий ефір докозанової кислоти. Розмір їх частинок складає від 1 до 100 мікрометрів, переважно розподіл розміру такий, що 90% частинок складають частинки 1,5-60 мікрометрів. Експериментально, в лабораторних умовах було встановлено, що найбільш переважний вміст складних ефірів гліцерину з вищими жирними кислотами для необхідного вивільнення лікарського препарату і оптимальних фізичних характеристик складає від 10 до 53% мас, переважно, від 28 до 47% мас.

(b) Фармацевтично застосовні солі фосфорної кислоти і лугів, переважно, дигідрат фосфату кальцію, в кількості, що складає від 20 до 41% мас, переважно, від 24 до 39% мас.

(c) Неіонні полімери винілпіролідону, що мають відносну молекулярну масу від 9000 до 90000, переважно, від 25000 до 30000, в кількості, що складає від 1,15 до 1,75% мас, переважно, від 1,3 до 1,55% мас.

d) Речовини, що полегшують процес таблетування, з групи солей вищих жирних кислот з лужноземельними металами, переважно, стеарат магнію, в кількості, що складає від 1,5 до 3,2% мас, переважно, від 1,8 до 2,8% мас, а також діоксид кремнію, переважно, колоїдний діоксид кремнію, в кількості, що складає від 1 до 3% мас, переважно, від 1,1 до 2,1% мас.

Спосіб одержання відповідно до даного винаходу включає змішування активної речовини в суміші з тонкоподрібненим складним ефіром гліцерину з вищими жирними кислотами, переважно, зі складним ефіром гліцерину докозанової кислоти, розмір частинок якого становить 1-100 мікрометрів, переважно, 1,5-60 мікрометрів, в кількості, що складає від 10 до 53% мас, переважно, від 28 до 47% мас, солями фосфорної кислоти і лугів, переважно, дигідратом фосфату кальцію, в кількості, що складає від 20 до 41% мас, переважно, від 24 до 39% мас. Одержану суміш зволожують розчином неіонного винілпіролідонного полімеру, що має відносну молекулярну масу від 9000 до 90000, переважно, від 25000 до 30000, в кількості, що складає від 1,15 до 1,75% мас, переважно, від 1,3

до 1,55% мас, в суміші води і етилового спирту в кількості, що складає від 30 до 70% мас, переважно, від 40 до 60% мас.

У процесі агломерації суміш перемішують. Одержаний агломерат сушать відповідним способом або в камері з псевдозрідженим шаром, або у вакуумі таким чином, щоб суміш містила 0,2-1,5%, переважно, від 0,5 до 1,2% вологи.

Розмір частинок висушеного агломерату доводять до такої величини, щоб він підходив для процесу таблетування, і додають матеріали з групи солей вищих жирних кислот з лужноземельними металами, переважно, стеарат магнію, в кількості, що складає від 1,5 до 3,2% мас, переважно, від 1,8 до 2,8% мас, а також оксиди кремнію, переважно, колоїдний діоксид кремнію, в кількості, що складає від 1 до 1,3% мас, переважно, від 1,1 до 2,1%, мас.

Суміш перемішують до гомогенного стану.

Суміш таблетують, при цьому опір до руйнування таблеток, що мають круглу, двоопуклу, довгасту або іншу форму, складає від 40 до 110N, переважно, від 50 до 90N.

Одержані таким чином таблетки можуть бути розфасовані у види упаковки, що звичайно застосовуються, такі як скляні, пластикові, металеві упаковки і їх поєднання.

Приклади

Наступні приклади призначені для ілюстрації даного винаходу, не обмежуючи його об'єм.

Приклад 1

а) Фармацевтична композиція, що містить в 1 таблетці:

Гідрохлорид трамадолу	0,1000g	21,74%
Складний гліцериновий ефір докозанової кислоти	0,1700g	36,96%
Дигідрат фосфату кальцію	0,1770g	38,48%
Полівінілпіролідон	0,0070g	1,52%
Колоїдний діоксид кремнію	0,0060g	1,30%

b) Спосіб її одержання:

Активний інгредієнт в суміші з тонкоподрібненим складним ефіром гліцерину з докозановою кислотою, що має розмір частинок 1,5-60 мікрометрів, в кількості, що становить 36,96% мас, протягом 3 хвилин перемішують в фармацевтичному грануляторі відповідного типу, такому як Diosna, разом з дигідратом фосфату кальцію в кількості, що становить 38,48% мас.

Потім при постійному перемішуванні суміш зволожують розчином неіонного, винілпіролідонного полімеру, що має відносну молекулярну масу 25000, в кількості, що становить 1,52% мас, в 60% етанолі.

Суміш перемішують, одержуючи таким чином агломерат.

Одержаний агломерат переносять з гранулятора в пристрій для сушіння в псевдозрідженому шарі, такий як Glatt або Aeromatic, і сушать при температурі повітря, що подається, яка складає 55°C, доти, поки температура повітря, що виходить, не досягне 42°C. На цій стадії вміст залишкової вологи в продукті складає від 0,5 до 1,2%.

Потрібний розмір частинок висушеного агломерату одержують, просіваючи його через сито, що має розмір комірок 1,25 мм, на вібраційному

пристрої, такому як Frewitt. Агломерат з частинками потрібного розміру вміщують у фармацевтичний гомогенізатор відповідного типу у вигляді куба або кулі, додають колоїдний діоксид кремнію в кількості, що становить 1,3% мас, і перемішують до однорідного стану. Одержану суміш таблетують в роторних таблетувальних машинах такого типу, як Manesty, Kilian, Fette і т.д., одержуючи круглі, двоопуклі таблетки.

Параметри таблеток:

Зовнішній вигляд	Колір від білого до білуватого, гладка, двоопукла, кругла, з розділовою смужкою
Діаметр таблетки (мм)	11
Висота таблетки (мм)	4,75
Середня маса таблетки (г)	0,460
Опір таблетки до руйнування (N)	50-70

Розчинення активного інгредієнта відповідно до даного винаходу у вигляді функції часу і його порівняння з продуктом, [описаним в EP 0624366 A1]:

Прилад PTWS 3 типу Pharmatest:

Середовище для розчинення Вода (Температура 37°C, об'єм 600мл, 100об./хв.)	Час			
	Кількість активного інгредієнта, що вивільняється, %			
	через 1 годину	через 3 години	через 5 годин	через 8 годин
Трамадол 100-SL	38,90	63,46	77,09	90,44
Трамал® Retard 100	35,73	65,80	81,75	93,75

Приклад 2

а) Фармацевтична композиція, що містить в 1 таблетці:

Гідрохлорид трамадолу	0,1500г	21,74%
Складний гліцеринний ефір докозанової кислоти	0,2550г	36,96%
Дигідрат фосфату кальцію	0,2655г	38,48%
Полівінілпіролідон	0,0105г	1,52%
Колоїдний діоксид кремнію	0,0090г	1,30%

б) Спосіб її одержання:

Активний інгредієнт в суміші з тонкоподрібненим складним ефіром гліцерину з докозановою кислотою, що має розмір частинок 1,5-60 мікрметрів, в кількості, що становить 36,96% мас, протягом 3 хвилин перемішують у фармацевтичному грануляторі відповідного типу, такому як Diosna, разом з дигідратом фосфату кальцію в кількості, що становить 38,48% мас.

Потім при постійному перемішуванні суміш зволожують розчином неіонного, вінілпіролідонного полімеру, що має відносну молекулярну масу 25000, в кількості, що становить 1,52% мас, в 60% етанолі.

Суміш перемішують, одержуючи таким чином агломерат.

Одержаний агломерат переносять з гранулятора в пристрій для сушіння в псевдозрідженому шарі, такий як Glatt або Aeromatic, і сушать при температурі повітря, що подається, яка складає 55°C, доти, поки температура повітря, що виходить, не досягне 42°C. На цій стадії вміст залишкової вологи в продукті складає від 0,5 до 1,2%.

Потрібний розмір частинок висушеного агломерату одержують, просіваючи його через сито,

що має розмір комірок 1,30 мм, на вібраційному пристрої, такому як Frewitt. Агломерат з частинками потрібного розміру вміщують в фармацевтичний гомогенізатор відповідного типу у вигляді куба або кулі, додають колоїдний діоксид кремнію в кількості, що становить 1,30% мас, і перемішують до однорідного стану. Одержану суміш таблетують в роторних таблетувальних машинах такого типу, як Manesty, Kilian, Fette і т.д., одержуючи круглі, плоскі таблетки з розділовою смужкою.

Параметри таблеток:

Зовнішній вигляд	Білувата, гладка, плоска з розділовою смужкою
Діаметр таблетки (мм)	12
Висота таблетки (мм)	4,2-4,5
Середня маса таблетки (г)	0,690
Опір таблетки до руйнування (N)	58-60

Розчинення активного інгредієнта відповідно до даного винаходу у вигляді функції часу і його порівняння з продуктом, [описаним в EP 0624366 A1]:

Прилад PTWS 3 типу Pharmatest:

Середовище для розчинення Вода (Температура 37°C, об'єм 600мл, 100об./хв.)	Час			
	Кількість активного інгредієнта, що вивільняється, %			
	через 1 годину	через 3 години	через 5 годин	через 8 годин
Трамадол 150-SL	40,32	67,12	80,24	95,09
Трамал® Retard 150	34,74	65,2	83,36	95,58

Приклад 3

а) Фармацевтична композиція, що містить в 1 таблетці:

Гідрохлорид трамадолу	0,1500г	21,41%
Складний гліцеринний ефір докозанової кислоти	0,1700г	33,33%
Дигідрат фосфату кальцію	0,1770г	34,71%
Полівінілпіролідон	0,0070г	1,37%
Колоїдний діоксид кремнію	0,0060г	1,18%

б) Спосіб її одержання:

Активний інгредієнт в суміші з тонкоподрібненим складним ефіром гліцерину з докозановою кислотою, що має розмір частинок 1,5-60 мікрметрів, в кількості, що становить 33,33% мас, протягом 3 хвилин перемішують в фармацевтичному грануляторі відповідного типу, такому як Diosna, разом з дигідратом фосфату кальцію в кількості, що становить 34,71% мас.

Потім при постійному перемішуванні суміш зволожують розчином неіонного, вінілпіролідонного полімеру, що має відносну молекулярну масу 25000, в кількості, що становить 1,37% мас, в 60% етанолі.

Суміш перемішують, одержуючи таким чином агломерат.

Одержаний агломерат переносять з гранулятора в пристрій для сушіння в псевдозрідженому шарі, такий як Glatt або Aeromatic, і сушать при температурі повітря, що подається, яка складає 55°C, доти, поки температура повітря, що виходить, не досягне 42°C. На цій стадії вміст залишкової вологи в продукті складає від 0,5 до 1,2%.

Потрібний розмір частинок висушеного агломерату одержують, просіваючи його через сито,

що має розмір комірок 1,25мм, на вібраційному пристрої, такому як Frewitt. Агломерат з частинками потрібного розміру вміщують в фармацевтичний гомогенізатор відповідного типу у вигляді куба або кулі, додають колоїдний діоксид кремнію в кількості, що становить 1,18% мас, і перемішують до однорідного стану.

Одержану суміш таблетують в роторних таблетувальних машинах такого типу, як Manesty, Kilian, Fette і т.д., одержуючи круглі, плоскі таблетки з розділовою смужкою.

Параметри таблеток:

Зовнішній вигляд	Білувата, гладка, плоска з розділовою смужкою
Діаметр таблетки (мм)	11
Висота таблетки (мм)	4,41
Середня маса таблетки (г)	0,510
Опір таблетки до руйнування (N)	58-75

Розчинення активного інгредієнта відповідно до даного винаходу у вигляді функції часу і його порівняння з продуктом, [описаним в EP 0624366 A1]:

Прилад PTWS 3 типу Pharmatest:

Середовище для розчинення Вода (Температура 37°C, об'єм 600мл, 100об./хв.)	Час			
	Кількість активного інгредієнта, що вивільняється, %			
	через 1 годину	через 3 години	через 5 годин	через 8 годин
Трамадол 150-SL	42,30	68,7	82,90	95,15
Трамал® Retard 150	34,74	65,2	83,36	95,58

Приклад 4

а) Фармацевтична композиція, що містить в 1 таблетці:

Гідрохлорид трамадолу	0,2000г	26,85%
Складний гліцеринний ефір докозанової кислоти	0,3400г	45,60%
Дигідрат фосфату кальцію	0,1800г	24,16%
Полівінілпіролідон	0,0100г	1,34%
Колоїдний діоксид кремнію	0,0150г	2,010%

б) Спосіб її одержання:

Активний інгредієнт в суміші з тонкоподрібним складним ефіром гліцерину з докозановою кислотою, що має розмір частинок 1,5-60 мікрметрів, в кількості, що становить 45,64% мас, протягом 3 хвилин перемішують в фармацевтичному грануляторі відповідного типу, такому як Diosna, разом з дигідратом фосфату кальцію в кількості, що становить 24,16% мас.

Потім при постійному перемішуванні суміш зволожують розчином неіонного, вінілпіролідонного полімеру, що має відносну молекулярну масу 25000, в кількості, що становить 1,34% мас, в 60% етанолі.

Суміш перемішують, одержуючи таким чином агломерат.

Одержаний агломерат переносять з гранулятора в пристрій для сушіння в псевдозрідженому шарі, такий як Glatt або Aeromatic, і сушать при температурі повітря, що подається, яка складає 55°C, доти, поки температура повітря, що виходить, не досягне 42°C. На цій стадії вміст залишкової вологи в продукті складає від 0,5 до 1,2%.

Потрібний розмір частинок висушеного агломерату одержують, просіваючи його через сито, що має розмір комірок 1,25мм, на вібраційному пристрої, такому як Frewitt. Агломерат з частинками потрібного розміру вміщують в фармацевтичний гомогенізатор відповідного типу у вигляді куба або кулі, додають колоїдний діоксид кремнію в кількості, що становить 2,01% мас, і перемішують до однорідного стану.

Одержану суміш таблетують в роторних таблетувальних машинах такого типу, як Manesty, Kilian, Fette і т.д., одержуючи круглі, плоскі таблетки з розділовою смужкою.

Параметри таблетки:

Зовнішній вигляд	Від білої до білуватої, гладка, плоска, з розділовою смужкою
Діаметр таблетки (мм)	13
Висота таблетки (мм)	4,88
Середня маса таблетки (г)	0,745
Опір таблетки до руйнування (N)	70-90

Розчинення активного інгредієнта відповідно до даного винаходу у вигляді функції часу і його порівняння з продуктом, [описаним в EP 0624366 A1]:

Прилад PTWS 3 типу Pharmatest:

Середовище для розчинення Вода (Температура 37°C, об'єм 600мл, 100 об./хв.)	Час			
	Кількість активного інгредієнта, що вивільняється, %			
	через 1 годину	через 3 години	через 5 годин	через 8 годин
Трамадол 200-SL	33,48	56,53	69,82	82,7
Трамал® Retard 200	35,60	66,50	83,90	95,8

Приклад 5

а) Фармацевтична композиція, що містить в 1 таблетці:

Гідрохлорид трамадолу	2000г	21,74%
Складний гліцеринний ефір докозанової кислоти	3400г	36,96%
Дигідрат фосфату кальцію	3540г	38,48%
Полівінілпіролідон	0140г	1,52%
Колоїдний діоксид кремнію	0120г	1,30%

б) Спосіб її одержання:

Активний інгредієнт в суміші з тонкоподрібним складним ефіром гліцерину з докозановою кислотою, що має розмір частинок 1,5-60 мікрметрів, в кількості, що становить 36,9% мас, протягом 3 хвилин перемішують в фармацевтичному грануляторі відповідного типу, такому як Diosna, разом з дигідратом фосфату кальцію в кількості, що становить 38,48% мас.

Потім при постійному перемішуванні суміш зволожують розчином неіонного, вінілпіролідонного полімеру, що має відносну молекулярну масу 25000, в кількості, що становить 1,52% мас, в 60% етанолі.

Суміш перемішують, одержуючи таким чином агломерат.

Одержаний агломерат переносять з гранулятора в пристрій для сушіння в псевдозрідженому шарі, такий як Glatt або Aeromatic, і сушать при температурі повітря, що подається, яка складає 55°C, доти, поки температура повітря, що виходить, не досягне 42°C. На цій стадії вміст залиш-

кової вологи в продукті складає від 0,5 до 1,2%.

Потрібний розмір частинок висушеного агломерату одержують, просіваючи його через сито, що має розмір комірок 1,25мм, на вібраційному пристрої, такому як Frewitt. Агломерат з частинками потрібного розміру вміщують в фармацевтичний гомогенізатор відповідного типу у вигляді куба або кулі, додають колоїдний діоксид кремнію в кількості, що становить 1,30% мас, і перемішують до однорідного стану.

Одержану суміш таблетують в роторних таблетувальних машинах такого типу, як Manesty, Kilian, Fette і т.д., одержуючи плоскі, довгасті таблетки з розділовою смужкою.

Параметри таблетки:

Зовнішній вигляд	Білувата, гладка, довгаста з розділовою смужкою
Діаметр таблетки (мм)	18
Висота таблетки (мм)	6,6
Середня маса таблетки (г)	0,920
Опір таблетки до руйнування (N)	70-90

Розчинення активного інгредієнта відповідно до даного винаходу у вигляді функції часу і його

порівняння з продуктом, [описаним в ЕР 0624366 А1]:

Прилад PTWS 3 типу Pharmatest:

Середовище для розчинення Вода (Температура 37°C, об'єм 600мл, 100об./хв.)	Час			
	Кількість активного інгредієнта, що вивільняється, %			
	через 1 годину	через 3 години	через 5 годин	через 8 годин
Трамадол 200-SL	30,70	53,40	66,50	79,60
Трамал® Retard 200	35,60	66,50	83,90	95,8

Промислова застосовність

Даний винахід може бути використаний у фармацевтичній промисловості для одержання лікарських препаратів, що містять гідрохлорид трамадолу. Вказані препарати призначають для усунення гострого і хронічного помірного або сильного болю різного походження, зокрема, в хірургії, акушерстві, онкології,

ревматології, ортопедії, після стоматологічних операцій, в неврології і інших областях. Вони також застосовні для усунення болю при ішемічних захворюваннях (таких як інфаркт міокарда та ішемія ніг).