



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52679 (13) C2

(51) 7 A61K31/135,9/52, A61P29/00

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

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ВЕЛИКУ КІЛЬКІСТЬ ОДИНИЦЬ ТРАМАДОЛУ, І СПОСІБ ЇЇ ПРИГОТУВАННЯ

1

(21) 99021086
(22) 19 07 1997
(24) 15 01 2003
(86) PCT/EP97/03934, 19 07 1997
(31) 196 30 035 5
(32) 25 07 1996
(33) DE
(46) 15 01 2003, Бюл. № 1, 2003 р.
(72) Момбергер Гельмут, DE, Рабер Марк, DE, Кухн Дітер, DE, Шмід Вольфганг, DE
(73) АСТА МЕДІКА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE
(56) US, A, 5474786, 12 03 1995
US, A, 5395626, 7 03 1995
US, A, 5093200, 3 03 1992
WO, A, 9514460, 1 06 1995
(57) 1 Складна фармацевтична композиція, що включає активну речовину, носій та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини, яка відрізняється тим, що окремі гранули з однаковим або різним уповільненням дії складаються з вкритого трамадолом або його фізіологічно прийнятними солями як активною речовиною носія, вкритого оболонкою з одного або декількох шарів мембрани для регульованого вивільнення активної речовини, які складаються з речовини, вибраної з групи етилцелюлоз з різним ступенем етилування та різною довжиною панцюга і/або групи шелаків без додавання пом'якшувача.
2 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що вміст активної речовини з уповільненим вивільненням становить від 30 до 85 мас %, а вміст фармацевтично прийнятних речовин, які уповільнюють вивільнення, становить від 2 до 40 мас %.
3 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що вміст активної речовини з уповільненим вивільненням становить від 50 до 75 мас %, а вміст фармацевтично прийнятних речовин, що уповільнюють вивільнення активної речовини, становить від 2 до 40 мас %.
4 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що як носій уповільнюючих гранул використовують кристали сахарози або нонпарелі (нейтральні гранули, гранули цукру).
5 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що співвідношення між речовиною з групи етилцелюлоз та з групи

2

шелаків в оптимальному варіанті становить від 1 до 9 : 1.
6 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що порошок трамадолу або його фізіологічно прийнятної солі як активної речовини разом з її розчином або з придатним розчинником, або придатним розчином в'язучої речовини нанесені на носій.
7 Фармацевтична композиція за п 6, яка відрізняється тим, що розчинниками є нижчі спирти, такі як етанол, ізопропанол, суміші спирту з водою або ацетон.
8 Фармацевтична композиція за п 6, яка відрізняється тим, що в'язучою речовиною є етилцелюлози різних ступенів етилування та з різною довжиною панцюгів та/або шелаки.
9 Фармацевтична композиція за п 6 - 8, яка відрізняється тим, що трамадол або його фізіологічно прийнятні солі, в оптимальному варіанті - у формі порошку з розчином в'язучої речовини, яка складається з етилцелюлози та шелаку в етанол-водній суміші, нанесені на носій.
10 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що вона може містити як додаткові допоміжні речовини відокремлювачі та агенти плинності, такі як діоксид кремнію або тальк.
11 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що діаметр частинок гранул з уповільненим вивільненням становить 0,4 - 3,0 мм, в оптимальному варіанті - 0,6 - 1,6 мм.
12 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що вона має форму капсул або таблеток.
13 Фармацевтична композиція за п 12, яка відрізняється тим, що гранули уповільненої дії виконані з можливістю вилучення їх з капсул і у разі потреби вони можуть відпускатися окремо.
14 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що вона є композицією для одноразового (на 24 години) або дворазового дозування (на 12 годин).
15 Спосіб приготування складних композицій за п 1, який відрізняється тим, що активну речовину або суміш активних речовин наносять на носій за допомогою спиртового, спиртово-водного або ацетонового розчину, або розчину в'язучої

(13) C2

(11) 52679

(19) UA

речовини, після чого піддають обробці розчином, який складається з етилцелюлози та/або шелаків, у разі потреби - з використанням відокремлювача,

для утворення відповідної мембрани, а отриманими гранулами відразу наповнюють капсули або формують їх у таблетки

Винахід стосується складних композицій для перорального призначення, які складаються з гранул уповільненої дії, трамадолу або його фізіологічно прийнятних солей та принаймні однієї фармацевтичної прийнятної речовини, що уповільнює вивільнення, а також способу їх приготування

Трамадол((1RS,2RS)-2[(диметиламіне)метил]-1-(3-метокси-феніл)-циклогексанол) являє собою анальгетик, який є ефективним при сильних болях та болях середньої сили

Наявні на ринку трамадолові медикаменти перорального призначення з уповільненою дією створюють за технологією приготування таблеток, які мають певні недоліки простої форми порівняно з складною формою. Прості форми медикаментів є окремими медикаментами, які, наприклад, проходять через шлунково-кишковий тракт, не розпадаючись ("зміцнені" таблетки), зменшуються у розмірах через розпад ("ерозійні" таблетки), або ж їхня активна речовина вивільнюється лише у кишечнику (резистентні до шлункового соку таблетки)

Складними є форми медикаментів, які після приймання розпадаються по підрозділах, і ці підрозділи є носіями властивостей медикаменту. У разі простих медикаментів уповільненої дії можливі значні коливання у тривалості дії на шлунок, які можуть призвести до нерівномірного проходження через шлунково-кишковий тракт, а, отже, й до різних показників рівня у крові. При прийманні складних медикаментів також меншою є загроза місцевого подразнення, порівняно з простими медикаментами. Теж саме стосується й загрози "скидання дози", занадто швидкого вивільнення активної речовини з медикаменту уповільненої дії (H. Blume, "Biopharmazeutische Aspekte von Multiple Unit Dosage Forms, ein Vergleich mit Single Units", Видавництво Capsugel, Базель (Швейцарія), про симпозиум у листопаді 1988 р. у Гамбурзі)

Описані у патентах EP 147 780, EP 624 366, EP 654 263, EP 731 694 та DE 43 29 794 трамадолові медикаменти також являють собою прості форми, які можуть виявляти вищезгадані недоліки. Фармацевтичні композиції з уповільнюючою оболонкою описано, наприклад, у патенті EP 147 780 у формі таблеток та гранул, які містять серцевину з активної речовини, вкриті оболонкою з полівинилового спирту. У патенті EP 624 366 описано трамадолові композиції для перорального приймання з затриманим вивільненням, які в оптимальному варіанті можуть вводитися у формі таблеток. Активну речовину у них заливують, зокрема, в уповільнюючий матрикс з гідрофобного або гідрофільного полімеру, довголанцюгових жирних кислот або жирних спиртів та одного або кількох поліалкіленгліколей

Як альтернатива їм, описуються вкриті оболонкою кульки. Активну речовину заливають у матеріал "сферичної" форми на зразок мікрокристалічної целюлози і вкривають оболонкою з регульованим вивільненням. У патенті EP 731 694 (W095/14460) описано опіоїдні композиції уповільненої дії, наприклад, пілюлі, які після перорального приймання виявляють анальгетичну дію щонайменше протягом 24 годин. Пілюлі складаються з серцевини - активної речовини, яку вкривають оболонкою з відповідного полімеру для уповільнення вивільнення. Оболонка, крім полімеру, складається, зокрема, з розчинної у кислоті сполуки, а також з пом'якшувача. Однак застосування пом'якшувачів може виявитися значним недоліком.

Відомі недоліки пом'якшувачів можуть полягати у тому, що вони виходять з мембрани, а це може вплинути на вивільнення активної речовини під час зберігання.

У патенті EP 147 780 на сторінці 2 описується, що може відбутися хімічна взаємодія між пом'якшувачем та активною речовиною, що призводить до зменшення терміну зберігання продукту. У роботі Sucker, Fuchs, Speiser "Pharmazeutische Technologie" Thieme Verlag Stuttgart, 1978, йдеться про те, що пом'якшувач, разом з тим, що має властивості, які дійсно поліпшують оболонку, впливає також на проникність водяної пари та розщеплення. Крім того, слабкий, але помітний тиск пари призводить до випарювання пом'якшувачів у зв'язку зі зміною фізичних властивостей, наприклад, швидкості розчинення оболонки.

Досі на ринку немає трамадолових медикаментів у формі гранул. Гранульовані композиції відрізняються наявністю багатьох, часом до кількох сотень на одну терапевтичну дозу, підрозділів завдяки великій площі поверхні. Через те, що речовини на зразок трамадолгідрохлориду є легко розчинними, може виникнути потреба у матеріалі уповільнюючої дії, який небажано, але значною мірою знижує вміст активної речовини у гранульованій композиції.

Особливо не потрібно це у разі активних речовин, які призначають у високих дозах, оскільки необхідна кількість гранул потребує використання великої капсули твердого желатину. З терапевтичної точки зору це небажано, оскільки пов'язано з неприємним відчуттям для пацієнта.

В основі винаходу, таким чином, лежить задача приготування складних трамадолових композицій в особливо прийнятному для пацієнтів і простому виконанні, які б дозволяли уникнути недоліків простих композицій і при цьому забезпечували б уповільнене, добре відновлюване вивільнення.

Об'єктом винаходу є відповідні складні

композиції, які включають окремі гранули з однаковим або різним уповільненням дії, які складаються з вкритого трамалопом або його фізіологічне прийнятними солями носія, вкритого одним або кількома шарами мембрани, яка складається з принаймні однієї фармацевтичне прийнятної речовини, що уповільнює вивільнення, причому активна речовина уповільнено вивільнюється у шлунково-кишковому тракті

Механізми, які контролюють вивільнення з гранул активної речовини характеризуються такими основними принципами функціонування

По-перше, гранульована композиція уповільненої дії може регулювати вивільнення через зовнішню мембрану

Інший шлях досягнення потрібного уповільненого вивільнення полягає в утворенні вільних гранул з зовнішньої мембрани, вивільнення яких відбувається через регульовано вивільнюваний матрикс

І нарешті, третя можливість полягає у поєднанні обох вищезгаданих заходів, тобто поєднанні регулювання матриксу та мембрани для досягнення потрібних властивостей

Трамалопгідрохлорид відрізняється особливостями розчинності, які застосовуються у разі складних композицій згідно з винаходом для приготування типових регульованих мембраною дифузійних гранул

Гранули, які містяться у складних композиціях, складаються з серцевини — активної речовини, вкритої одним або кількома шарами мембрани, які служать для регулювання вивільнення активної речовини

На мембрану за допомогою підходящої зв'язуючої речовини можуть наносити швидко вивільнюваний або швидко розчинний шар активної речовини (початкова доза), який служить для регулювання вивільнення безпосередньо після введення

Активну речовину можуть застосовувати у незмінній формі або ж у формі сумішей, які полегшують застосування активної речовини

Наприклад, суміші можуть використовуватися з колоїдним діоксидом кремнію, таким, як Aergosil 200, сахарозою або іншими підходящими речовинами

Сама серцевина гранули складається з внутрішнього інертного носія, на який наносять відповідний розчин активної речовини

Як носій для приготування гранул можуть застосовувати, наприклад, кристали сахарози або гранули сахарози й кукурудзяного крохмалю (нонпарелі, нейтральні гранули, гранули цукру USP 23/NF 18)

Активну речовину, завдяки її добрій розчинності у воді, нижчих спиртах, таких як етанол, ізопропанол та суміші спирту з водою або ацетоні, можуть наносити на носій у вигляді розчинів у цих розчинниках. Процес може бути прискорений, якщо активну речовину у формі порошку та активну речовину у розчиненій формі або з самим розчинником наносити одночасно

Іншим варіантом даного етапу приготування, якому віддають перевагу, є нанесення на носій активної речовини у формі порошку з розчином

підходящої зв'язуючої речовини

Це нанесення активної речовини здійснюють пошарово, так, щоб між нанесеннями певної кількості речовини процес переривався на певний час

Розчину зв'язуючої речовини, який може містити одну зв'язуючу речовину або комбінацію кількох зв'язуючих речовин, беруть лише стільки, щоб активна речовина могла закріпитися на носії Шар активної речовини, таким чином, складається переважно з самої активної речовини та не більше 10% однієї або кількох зв'язуючих речовин

Як зв'язуючу речовину та/або уповільнюючі вивільнення речовини можуть застосовувати полівинілпіролідони, такі як PVP 25, гідрофільні ефіри целюлози, такий як гідропропілметилцелюлоза, етилцелюлози різних ступенів етилування та з різною довжиною панцюга, шеллаки, співполімеризати аніонного характеру на основі метакрилової кислоти та метилметакрилату або етилакрилату, які відповідають описанню в USP 23/NF 18 речовинам, співполімери метакрилової кислоти типу А, В та С, такі як Eudragit L[®], Eudragit S[®] та Eudragit L 700-55[®] або співполімери метилакрилату амонію типу А та В, такі як Eudragit RL[®] та Eudragit PS[®], ацетатфталат целюлози та ацетатфталат гідроксипропілметилцелюлози

Як розчинники для зв'язуючої речовини та/або для вивільнення речовин, що уповільнюють вивільнення, підходящими є, зокрема, вода, нижчі спирти, такі як етанол, ізопропанол, суміші спирту з водою або ацетон

Речовини для уповільнення вивільнення можуть застосовуватися окремо або у комбінації одна з одною В оптимальному варіанті використовують речовини з групи етилцелюлоз та/або з групи шеллаків

Наприклад, можуть використовувати комбінації етилцелюлози з шеллаком у співвідношеннях від 1:9 до 9:1 Також придатними є комбінації етилцелюлози з Eudragit S[®]

Одна з оптимальних форм здійснення об'єкту винаходу полягає в одночасному використанні і як зв'язуючої речовини, і як уповільнюючої вивільнення речовини суміші етилцелюлози та шеллаків Завдяки використанню одних полімерів і для нанесення активної речовини на носій, і для уповільнення дії, легко отримують трамалопові гранули, які легко виготовляються, містять мало різних допоміжних речовин і, таким чином, являють для пацієнтів велику перевагу

Як інші компоненти, складні композиції згідно з винаходом можуть містити фармацевтичне прийнятні допоміжні речовини, такі як відокремлювачі та агенти плинності, наприклад, вискодисперсний діоксид кремнію, тальк та стеарат магнію

Для гранул часом може уповільнюватися неоднаково і зумовлюється різною товщиною шару мембрани або використанням різних уповільнюючих речовин У цьому полягає додаткова можливість регулювання вивільнення активної речовини

Ці складні композиції, що містять гранули з однаково або по-різному уповільненою дією,

проходять, на відміну від простих композицій, через пілорус шлунка, навіть у його закритому стані, і розподіляються по всьому кишечнику. Це веде до рівномірного проходження через шлунково-кишковий тракт.

Гранули виготовляють згідно з традиційними способами (див. роботу Pharmaceutical Pelletization Technology, вид Isaac Ghebre-Sellassie, Marcel Decker Verlag, Нью-Йорк та Базель, 1989р.)

Один з оптимальних способів виготовлення є таким:

У котел для дражування або інший підходящий апарат завантажують ядра носія, до них постійно або з інтервалами додають активну речовину або суміш активних речовин і фіксують на носії за допомогою розчину зв'язуючої речовини. За допомогою того ж самого або іншого розчину зв'язуючої речовини та/або регулюючих вивільнення речовин після покриття носія активною речовиною наносять мембрану, доки вивільнення не відповідатиме нормам вимог. Гранули, які містять активну речовину з її уповільненим вивільненням можуть покриватися додатковою активною речовиною, яка вивільнюється не уповільнено і виконує функцію початкової дози, це покриття здійснюють різними відомими спеціалістам способами, наприклад, дражуванням або напиленням розчину.

Покриття, крім дражування у котлі, може відбуватися у киплячому шарі.

У процесі сушіння під час та/або після окремих етапів процесу регулюють відповідні граничні значення для використовуваних розчинників.

У патенті WO 95/14460 описано складний спосіб виготовлення гранул з покриттям з етилцелюлози та пом'якшувачем.

Згідно з так званим способом термофіксації, гранули замість традиційного досушування піддають складному з технічної точки зору процесові обробки одностороннім тиском, наприклад, при температурі 60°C та відносній вологості 80%. Цей спосіб через екстремальні умови підходить не для кожної активної речовини. Трамадолові гранули, через чутливість трамадолу до вологості, за таких умов розпадаються.

Згідно з винаходом, Трамадолові гранули мають діаметр частинок 0,4-3,0мм, краще - у межах 0,6-1,6мм.

Гранули, для яких за різних умов уповільнюється по-різному, для перорального введення в оптимальному варіанті поміщують у желатинові капсули та формують у таблетки разом з підходящими допоміжними речовинами.

Наповнення капсул має велику перевагу, яка полягає у тому, що для пацієнтів, яким важко ковтати капсули або таблетки, значною мірою може бути полегшено приймання. При відкриванні капсул гранули уповільненої дії випадають з неї і їх можна проковтнути разом з рідиною або бульйоном. Як правило, гранули уповільненої дії згідно з винаходом можуть також бути введені через шлунковий або дуоденальний зонд.

Вміст вивільнюваної з затримкою активної речовини у складних композиціях становить від 30 до 85% за масою. Перевагу віддають складним композиціям з вмістом вивільнюваної з затримкою

активної речовини від 50 до 75% за масою.

Вміст фармацевтичне прийнятих, речовин, що уповільнюють вивільнення, становить від 2 до 40% за масою.

Згідно з процесом приготування композицій винаходу, денні дози, розраховані на потрібний терапевтичний ефект, можуть вводити один раз на добу (24-годинна доза) або двічі на добу (12-годинна доза). Обмеження визначеного дозування або гранично допустимих доз немає. Кількість активної речовини та вивільнення активної речовини можуть бути пристосовані для будь-яких терапевтичних потреб. При дослідженнях коефіцієнту біологічної готовності було розраховано, що після приймання композиції згідно з винаходом у формі капсул, які містять, наприклад, від 50 до 200мг трамадолгідрохлориду, усі біофармацевтичні параметри відповідають необхідним вимогам для трамадолових композицій уповільненої дії.

Вивільнення активної речовини

Підходяща *in vitro* - модель для аналітичної оцінки вивільнення активної речовини має відповідати фізіологічним змінам pH-рівня у шлунково-кишковому тракті, і у тестових рідинах рівень pH має зростати від кислотного до слабкокислотного й досягати слаболужного. Основним критерієм *in vitro* - оцінки якості вивільнення активної речовини зі складної композиції з уповільненою дією активними речовинами, які мають таку розчинність, як трамадолгідрохлорид, є факт достатнього уповільнення у зоні кислого pH і, крім потрібного рівня уповільнення, зокрема, самостійного вивільнення активної речовини у зоні з рівнем pH від слабкокислотного до слаболужного.

Пристрій, пристосований для дослідів такого типу, описано в Американській фармакопеї (USP 23) як "Апарат 3" на сторінках 1793 та 3012, детальний опис пристрою надруковано у журналі Journal of Pharmaceutical Sciences, №80 (1991), стор 991-994.

Винахід далі ілюструється прикладами, якими, однак, не вичерпується предмет винаходу.

Приклад 1

Виготовлення серцевин, що містять активну речовину

На 1000 г нейтральних гранул підходящого розміру (наприклад, з діаметром від 0,5 до 0,6мм) у котлі для дражування за допомогою приблизно 1150г 20% розчину етилцелюлози/шеллаку (2/8) в етанол-водній суміші наносять приблизно 96% [об'єм/об'єм] 4020г суміші трамадолгідрохлорид-Aerosil®200. Отримані серцевини відразу після цього висушують і просіюють (0,8-1,4мм).

Нанесення мембрани

На 5,25кг виготовлених таким чином серцевин активної речовини наносять мембрани, завантажуючи 390 г 20% розчину етилцелюлози/шеллаку (2/8) у приблизно 96%-й етанол-водній суміші [об'єм/об'єм]. Як відокремлювач засипають 780г тальку.

Рецептура

	Частка за масою (%)
--	---------------------

Трамадолгідрохлорид	65,5
Нейтральні гранули	16,4
Етилцелюлоза	1,0
Шеллак	4,0
Aerosil 200	0,3
Тальк	12,8
Етанол-водна суміш, приблизно 96% [об'єм/об'єм]	достатня кількість

Вивільнення in vitro трамадолгідрохлориду з гранул уповільненої дії згідно з Прикладом 1 здійснюють згідно з USP 23/NF 18 в Апараті 3. Температура середовища вивільнення становить 37°C, кількість ходів пробірки становить 20 на хвилину, а кількість тестового розчину для одного аналізу - 175мл.

Аналіз починають з тестового розчину з рівнем pH1,5, через одну годину пробу у пробірці змінюють на 175мл тестового розчину з рівнем pH4,5, через 2 години - на таку саму кількість тестового розчину з рівнем pH6,9, через 4 години - тестового розчину з рівнем pH6,9, через 6 годин - тестового розчину з рівнем pH7,2, а через 8 годин - тестового розчину з рівнем pH7,5. Кількість вивільненої активної речовини у середовищі розчину у вищезгадані моменти визначають за допомогою спектрофотометрії. Значення вивільнення є такими:

Час у годинах	Вивільнена частка за масою у %
1	34
2	51
4	65
6	75
8	84
12	98

Крива вивільнення in vitro уповільнюючих гранул згідно з Прикладом 1 представлена на Фігурі 1.

Приклад 2

За аналогією з Прикладом 1 виготовляли гранули уповільненої дії такої рецептури:

	Частка за масою (%)
Трамадолгідрохлорид	50,0
Нейтральні гранули	12,2
Етилцелюлоза	8,4
Eudragit S®	0,9
Aerosil 200®	0,2
Тальк	28,3
Ацетон	достатня кількість

Дослідження вивільнення in vitro здійснюють за аналогією з Прикладом 1. Значення вивільнення є такими:

Час у годинах	Вивільнена частка у % за масою
1	30
2	51
4	70
6	81
8	88
12	94

Крива вивільнення in vitro уповільнюючих гранул згідно з Прикладом 2 показана на Фігурі 2.

Приклад 3

За аналогією з Прикладом 1 виготовляли гранули уповільненої дії такої рецептури:

	Частка за масою (%)
Трамадолгідрохлорид	40,3
Нейтральні гранули	10,1
Етилцелюлоза	6,7
Aerosil 200®	0,2
Тальк	42,7
Етанол-водна суміш, приблизно 96% [об'єм/об'єм]	достатня кількість

Дослідження вивільнення in vitro здійснюють за аналогією з Прикладом 1. Значення вивільнення є такими:

Час у годинах	Вивільнена частка у % за масою
1 ч	34
2	59
4	81
6	89
8	92
12	93

Крива вивільнення in vitro уповільнюючих гранул згідно з Прикладом 3 представлена на Фігурі 3.

Приклад 4

За аналогією з Прикладом 1 виготовляли гранули уповільненої дії такої рецептури:

	Частка за масою (%)
Трамадолгідрохлорид	59,7
Нейтральні гранули	14,9
Етилцелюлоза	0,7
Шеллак	4,7
Aerosil 200®	0,3
Тальк	19,7
Етанол-водна суміш, приблизно 96% [об'єм/об'єм]	достатня кількість

Дослідження вивільнення in vitro здійснюють за аналогією з Прикладом 1. Значення вивільнення є такими:

Час у годинах	Вивільнена частка у % за масою
1	35
2	52
4	72
6	84
8	95
12	100

Крива вивільнення in vitro уповільнюючих гранул згідно з Прикладом 4 представлена на Фігурі 4.

Приклад 5

За аналогією з Прикладом 1 виготовляли гранули уповільненої дії такої рецептури:

	Частка за масою (%)
Трамадолгідрохлорид	48,8
Нейтральні гранули	12,2
Етилцелюлоза	0,6

Шеллак	2,3
Eudragit RS®	2,2
Aerosil 200®	0,2
Тальк	33,7
Етанол-водна суміш, приблизно 96% [об'єм/об'єм]	достатня кількість

Дослідження вивільнення *in vitro* здійснюють за аналогією з Прикладом 1

Значення вивільнення є такими

Час у годинах	Вивільнена частка у % за масою
1	31
2	58
4	76
6	83
8	86
12	89

Крива вивільнення *in vitro* уповільнюючих гранул згідно з Прикладом 5 представлена на Фігурі 5

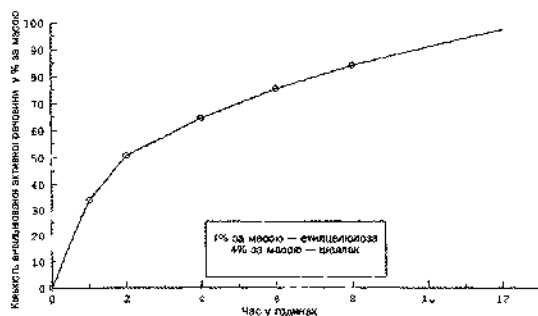
Приклад 6

За аналогією з Прикладом 1 виготовляли гранули уповільненої дії такої рецептури

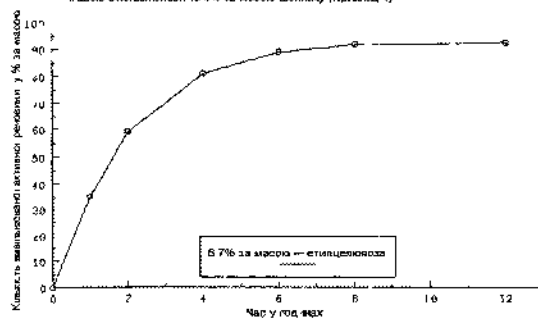
	Частка за масою (%)
Трамадолгідрохлорид	64,4
Нейтральні гранули	16,1
Етилцелюлоза	3,5
Шеллак	2,3
Aerosil 200®	0,3
Тальк	13,4
Етанол-водна суміш, приблизно 96% [об'єм/об'єм]	достатня кількість

Дослідження вивільнення *in vitro* здійснюють за аналогією з Прикладом 1 Значення вивільнення є такими

Час у годинах	Вивільнена частка
---------------	-------------------



Фігура 1 Крива *in vitro* вивільнення трамадолгідрохлориду з гранул уповільненої дії які мають 1% за масою етилцелюлози та 4% за масою шеллаку (Приклад 1)



Фігура 2 Крива *in vitro* вивільнення трамадолгідрохлориду з гранул уповільненої дії які мають 6,7% за масою етилцелюлози (Приклад 3)

	у % за масою
1	39
2	57
4	70
6	78
8	84
12	93

Крива вивільнення *in vitro* уповільнюючих гранул згідно з Прикладом 6 представлена на Фігурі 6

Приклад 7

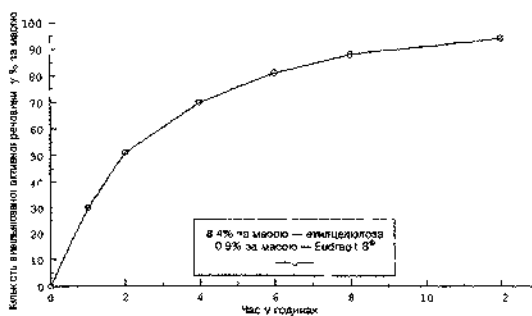
За аналогією з Прикладом 1 виготовляли гранули уповільненої дії такої рецептури

	Частка за масою (%)
Трамадолгідрохлорид	58,9
Нейтральні гранули	14,8
Етилцелюлоза	0,6
Шеллак	4,9
Aerosil 200®	0,3
Тальк	20,5
Етанол-водна суміш, приблизно 96% [об'єм/об'єм]	достатня кількість

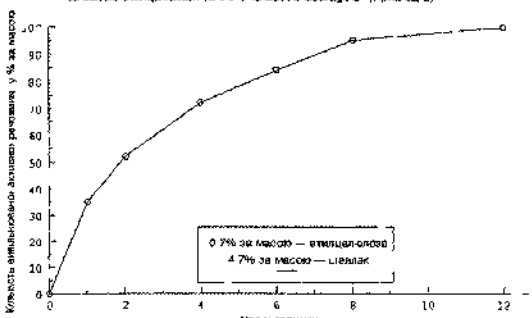
Дослідження вивільнення *in vitro* здійснюють за аналогією з Прикладом 1 Значення вивільнення є такими

Час у годинах	Вивільнена частка у % за масою
1	3
2	11
4	47
6	69
8	82
12	98

Крива вивільнення *in vitro* уповільнюючих гранул згідно з Прикладом 7 представлена на Фігурі 7

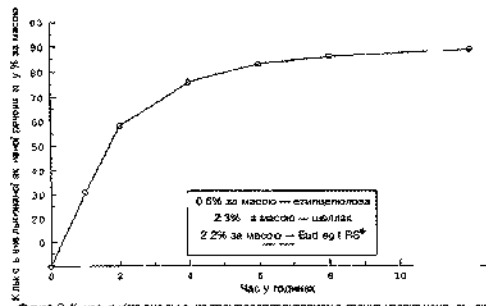


Фігура 2 Крива *in vitro* вивільнення трамадолгідрохлориду з гранул уповільненої дії які мають 6,4% за масою етилцелюлози та 0,9% за масою Еудрайт RS® (Приклад 2)



Фігура 2 Крива *in vitro* вивільнення трамадолгідрохлориду з гранул уповільненої дії які мають 0,7% за масою етилцелюлози та 4,7% за масою шеллаку (Приклад 4)

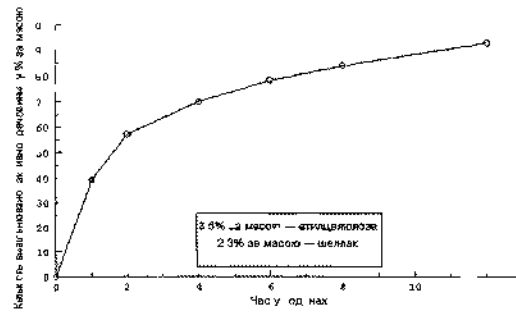
13



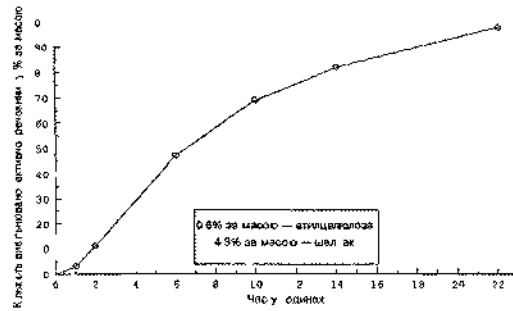
Фігур 2 Кінетика впливу на тримадолгідрохлориду з гранул уповільнено дії як і стаття 0.5% до маси етилцелюлози, 2.5% до маси шеллаку та 2.2% до маси Еудрагіт RS (Приклад 5)

52679

14



Фігур 2 Кінетика впливу на тримадолгідрохлориду з гранул уповільнено дії як і стаття 3.5% до маси етилцелюлози та 2.5% до маси шеллаку (Приклад 6)



Фігур 2 Кінетика впливу на тримадолгідрохлориду з гранул уповільнено дії як і стаття 0.5% до маси етилцелюлози та 4.5% до маси шеллаку (Приклад 7)