



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92170 (13) C2

(51) МПК (2009)
A61K 31/495
A61K 47/38
A61K 9/22
A61P 9/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРИМЕТАЗИДИНУ У ФОРМІ МАТРИКСНОЇ ТАБЛЕТКИ З ПРОЛОНГОВАНОЮ ДІЄЮ (ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) а200711921

(22) 29.10.2007

(24) 11.10.2010

(46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.

(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-
ЛЬНІСТЮ "ФАРМА СТАРТ"

(56) UA 12297 U, 16.01.2006

(57) 1. Лікарський засіб триметазидину в формі матриксною таблетки з пролонгованою дією, яка включає діючу речовину, віск монтановий гліколевий, полімер метакрилової кислоти, допоміжні речовини, який відрізняється тим, що для забезпечення пористої структури матриксною таблетки він додатково містить мікрокристалічну целюлозу і манітол при наступному співвідношенні компонентів, % мас.:

триметазидин	17,5-25
віск монтановий гліколевий	20-31
полімер метакрилової кислоти	15-27
мікрокристалічна целюлоза	12-14
манітол	2,5-10
допоміжні речовини	до 100,

за виключенням випадку наступного співвідношення компонентів, % мас.:

триметазидин дигідрохлорид	23,33
манітол	9,3
ойдрагіт RS PO	26,67
віск монтановий гліколевий	26
мікрокристалічна целюлоза	14
магнію стеарат	0,7
допоміжні речовини	до 100.

2. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як полімер метакрилової кислоти використовують ойдрагіт RS PO.

3. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як допоміжні речовини до його складу входять ковзні речовини.

4. Лікарський засіб за п. 3, який відрізняється тим, що як ковзні речовини використовують магнію стеарат або кальцію стеарат.

5. Лікарський засіб за п. 3, який відрізняється тим, що кількість ковзних речовин становить 0,8 – 1 % від загальної маси таблетки-ядра.

6. Лікарський засіб триметазидину в формі матриксною таблетки з пролонгованою дією, що включає діючу речовину, віск монтановий гліколевий, полімер, допоміжні речовини, який відрізняється тим, що для забезпечення пористої структури матриксною таблетки він додатково містить мікрокристалічну целюлозу, манітол, гідрофільний полімер при наступному співвідношенні компонентів, % мас.:

триметазидин	17,5-25
віск монтановий гліколевий	20-31
полімер метакрилової кислоти	15-27
полімер гідрофільний	3-10
мікрокристалічна целюлоза	12-14
манітол	2,5-10
допоміжні речовини	до 100.

7. Лікарський засіб за п. 6, який відрізняється тим, що як полімер метакрилової кислоти використовують ойдрагіт NE 30 D або RL 30 D, або їх суміш.

8. Лікарський засіб за п. 6, який відрізняється тим, що як полімер гідрофільний використовують похідні целюлози.

9. Лікарський засіб за п. 8, який відрізняється тим, що як похідні целюлози використовують гідроксипропілметилцелюлозу Methocel K4 M або в суміші з гідроксипропілметилцелюлозою Methocel K 100 LV CR Premium.

10. Лікарський засіб за п. 6, який відрізняється тим, що як допоміжні речовини до його складу входять ковзні речовини.

11. Лікарський засіб за п. 10, який відрізняється тим, що як ковзні речовини використовують магнію стеарат або кальцію стеарат.

12. Лікарський засіб за п. 10, який відрізняється тим, що кількість ковзних речовин становить 0,8-1 % від загальної маси таблетки-ядра.

13. Спосіб отримання лікарського засобу триметазидину в формі матриксною таблетки з пролонгованою дією, що включає завантаження компонентів, перемішування їх, зволоження, висушування,

(13) C2

(11) 92170

(19) UA

калібровку, опудрювання та таблетування, який **відрізняється** тим, що триметазидин завантажують в установку киплячого шару для грануляції та покриття таблеток разом з целюлозою мікрокристалічної, манітолом та воском монтановим, перемішують компоненти зі швидкістю повітря 1500-2000 м³/год. і температурою 65-75 °С, зволожують спиртовим розчином ойдрагіту RS PO, висушують при температурі повітря 30-40 °С, а опудрювання здійснюють магнієм стеарату.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що в установку киплячого шару додатково завантажують суміш гідроксипропілметилцелюлози Methocel K4 M з гідроксипропілметилцелюлозою Methocel K100 LV CR Premium.

15. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що в установку киплячого шару додатково завантажують гідроксипропілметилцелюлозу Methocel K4 M.

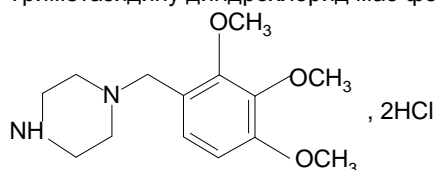
16. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що в установку киплячого шару додатково завантажують суміш гідроксипропілметилцелюлози Methocel K4 M з гідроксипропілметилцелюлозою Methocel K100 LV CR Premium.

17. Спосіб за будь-яким з пп. 13-16, який **відрізняється** тим, що отримані таблетки-ядра покривають плівкою Opadry II.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що кількість плівки Opadry II становить 3-5 % від маси таблетки-ядра.

Винахід належить до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до створення, виробництва та застосування препарату серцево - судинної дії - триметазидину у формі таблеток з регульованим вивільненням лікарської речовини протягом тривалого часу, що, з врахуванням кінетики біотрансформації, забезпечує стабільний рівень концентрації активної речовини.

Триметазидину дигідрохлорид має формулу:



Це білий мікрокристалічний порошок, добре розчинний у воді до 80% і, саме тому, швидко засвоюється організмом і підтримує енергетичний обмін у клітинах, підвищує рівень аденозинтрифосфату, захищаючи клітини від гіпоксії. Триметазидину дигідрохлорид застосовується для профілактики стенокардії, для лікування ішемії, запаморочення судинного походження.

Патент FR 2 490 963 показує, що добова доза Триметазидину 60мг повинна бути роздібнена на триразове застосування на добу. Однак, при цьому не досягається рівномірного вивільнення Триметазидину на протязі доби, особливо перед ранковим застосуванням, а в цей час найчастіше трапляються критичні моменти серцевої діяльності.

Тому актуальним є створення препарату з пролонгованим вивільненням діючої речовини.

З патенту EP 1 108 424 A1 від 15.12.2000 відомо метод отримання матричної таблетки для пролонгированного вивільнення Триметазидину після орального застосування. Контрольоване пролонгування вивільнення досягається застосуванням похідних целюлози. Цей патент захищений в Україні за № 200275914. Згідно з цим патентом полімер, який забезпечує контрольоване вивільнення триметазидину, застосовується в дозі від 25 до 50% загальної маси таблетки. Як полімер використовують

гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), які мають в'язкість від 100сП до 100 000сП. Перевага при цьому надається в'язкості в 4000сП. Процес виготовлення матричної який відрізняється тим, що:

- мокру грануляцію виконують шляхом змішування триметазидину, полівідоу та розріджувача з подальшим змочуванням отриманої суміші,

- гранулят, отриманий у такий спосіб, змішують з похідним целюлози,

- після цього додають змашувальний агент та агент, що підвищує плинність,

- потім отриману суміш пресують.

У цьому патенті не показано вивільнення 60мг триметазидину на протязі 12 годин. Таким чином, неоліком цього винаходу є те, що неможливо єдиним складом допоміжних речовин створити таблетки, які б забезпечували одноразове використання цього препарату. Суттєвим недоліком цього складу є також те, що в ньому як наповнювач використовується нерозчинний наповнювач - кальцію дигідрофосфат замість манітолу, який застосовано в відомій швидко розчинній формі триметазидину.

Манітол в даному складі не є інертною речовиною, а завдяки створенню при розчиненні високого осмотичного тиску сприяє дії лікарської речовини.

Крім того, використані геліообразуючі полімери створюють гелеву матрицю, в якій пролонгування вивільнення залежить від в'язкості утворюваного гелю і його міцності. При практичному використанні такої таблетки ці показники залежатимуть від часу застосування, їжі, від її складу. Більш незалежними від їжі і моторики кишкового тракту є тверді матриці, які витримують механічні навантаження, не деформуючись, а діюча речовина та деякі розчинні компоненти поступово розчинюються і, завдяки дифузії крізь пори таблетки, вивільняються із лікарської форми, або шляхом поступової ерозії поверхнею таблетки.

В таких матричних таблетках швидкість вивільнення залежить від характеру пор матриці

та умов її формування. Одним з умов досягнення належного вивільнення є зменшення розчинності діючої речовини.

Патентом EP 1 195 160 A Gidwani, Suresh Kumar та інші, фірми USV Ltd запропоновано використання гідроколоїдного матеріалу, наприклад, похідних целюлози, альгінатів, карбомерів, гуарової або ксантанових смол, гідрофобного полімеру, наприклад, жирних кислот, спиртів, ефірів, деяких восків або комбінації гідрофобного полімеру з гідрофобним магрануляція суміші триметазидину дігіротеріалом, наприклад, стеаринової кислоти з гліцерил пальмітатами, шелаком, полівінілхлоридами, порошками поліетилену, лаками та іншими для створення пролонгованого вивільнення триметазидину. Використовуючи методи вологої грануляції або грануляції плавленням з наступною екструзією та просіюванням, можна одержати таблетки, які вміщують 60 мг триметазидину. Такий метод дає можливість одержати вивільнення триметазидину IN VITRO. Програма вивільнення скоректована за 1 годину при pH 1.2 30-34%, а далі в фосфатному буфері pH 6.8 за 2 години 42-48%, за 3 години 52-58%, за 4 години 62-68%, за 5 годин 72-78%, за 6 годин 78-82%, за 7 годин 82-86%, за 8 годин 85-88%, за 9 годин 87-92%, за 10 годин 91-94%, за 11 годин 93-96%, за 12 годин 95-99%.

В цьому патенті пропонуються декілька способів отримання таблеток:

а. грануляція триметазидину дігідрохлориду з наповнювачем, гідроколоїдними матеріалами та іншими допоміжними речовинами розплавами або екструзією, сушка, калібровка, змішування з іншими допоміжними речовинами, які подаються у міжгрануляційну фазу, таблетування та покриття полімерною оболонкою;

б. грануляція триметазидину дігідрохлориду з наповнювачем, гідрофобними матеріалами та іншими допоміжними речовинами розплавами або екструзією, сушка, калібровка, змішування з іншими допоміжними речовинами, які подаються у міжгрануляційну фазу, таблетування та покриття полімерною оболонкою.

с. грануляція триметазидину дігідрохлориду з наповнювачем, частиною гідрофобного матеріалу та іншими допоміжними речовинами розплавами другої частини гідрофобного матеріалу, екструзія, сушка, калібровка, змішування з іншими допоміжними речовинами, які подаються у міжгрануляційну фазу, таблетування та покриття полімерною оболонкою.

Згідно з цим патентом для вологої грануляції необхідно використовувати органічні розчинники, для яких потрібно спеціальне технологічне устаткування, яким не обладнані вітчизняні фармацевтичні підприємства і дуже мало на зарубіжних підприємствах.

Це також відноситься до методу грануляції плавленням і екструзії. З матеріалів цього патенту невідомо можливість його застосування для виготовлення лікарської форми з різними програмами вивільнення для вживання два або один раз на добу.

Найближчим до лікарського засобу, що заявляється, є матриксна таблетка з регульованим вивільненням триметазидину, що включає полімер метакрилової кислоти, віск монтановий гліколевий та допоміжні речовини при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

триметазидин	15-30
полімер метакрилової кислоти	20-31
віск монтановий гліколевий	20-31
допоміжні речовини	до 100.

[UA №12297 U, A61K 31/495, 2005].

Спосіб одержання зазначених матриксних таблеток, що є найближчим до способу, який заявляється, здійснюють методом мокрої грануляції. Для цього полімер метакрилової кислоти, наприклад еудрагіт RS PO, розчиняють в органічному розчиннику і зволожують цим розчином суміш триметазидину, наповнювачу (манітолу, лактози, кальцію водневого), воску монтанового гліколевого, розпушувачу (мікрокристалічної целюлози). Вологу суміш гранулюють, сушать, опудрюють магнію стеаратом, пресують та покривають таблетки розчином Opadry у воді.

Для одержання зазначених таблеток необхідно мати обладнання, яке використовується для роботи з органічними розчинниками (спирт етиловий або ізопропиловий). Таке обладнання існує, але в промисловості використовується дуже рідко через його велику ціну, забезпечення спеціальних умов виробництва, мінімізацію екологічного впливу.

В основу винаходу поставлено задачу створення лікарського засобу триметазидину в формі пористої матриксної таблетки з пролонгованою дією шляхом підбору складу компонентів та їх кількості для забезпечити її меншої маси та в залежності від дози триметазидину 90% вивільнення діючої речовини від 8 годин до 16 годин для можливості використання препарату різної періодичності призначення при виготовленні його як на звичайному обладнанні фармацевтичного виробництва твердих лікарських форм, так і на обладнанні у вибухозахищеному виконанні.

Друга задача, яку поставлено в основу винаходу, полягає у створенні шляхом підбору режимів та компонентів способу одержання зазначеного лікарського засобу, який би мав менші витрати при виготовленні промислової партії таблеток і дозволить би використати для цього сучасне обладнання - установку киплячого шару.

Поставлену задачу вирішують тим, що у лікарському засобі триметазидину в формі матриксної таблетки з пролонгованою дією, який включає діючу речовину, віск монтановий гліколевий, полімер метакрилової кислоти, допоміжні речовини, згідно з винаходом, для забезпечення пористої структури матриксної таблетки він додатково містить мікрокристалічну целюлозу і маннітол при наступному співвідношенні компонентів, % мас.:

триметазидин	17,5-25
віск монтановий гліколевий	20-31
полімер метакрилової кислоти	20-31
мікрокристалічна целюлоза	12-14
манітол	2,5-10

допоміжні речовини до 100.
Як полімер метакрилової кислоти може бути використано ойдрагіт RS PO.

Як допоміжні речовини до складу входять ковзні речовини.

Як ковзні речовини можуть використовуватися магнію стеарат або кальцію стеарат.

Кількість ковзних речовин становить 0,8 - 1% від загальної маси таблетки - ядра.

Поставлену задачу також вирішують тим, що у лікарському засобі триметазидину в формі матричної таблетки з пролонгованою дією, що включає діючу речовину, віск монтановий гліколевий, полімер, допоміжні речовини, згідно з винаходом, для забезпечення пористої структури матричної таблетки він додатково містить мікрокристалічну целюлозу, манітол, гідрофільний полімер при наступному співвідношенні компонентів, % мас:

триметазидин	17,5-25
віск монтановий гліколевий	20-31
полімер метакрилової кислоти	15-27
полімер гідрофільний	3-10
мікрокристалічна целюлоза	12-14
манітол	2,5-10
допоміжні речовини	до 100.

Як полімер метакрилової кислоти можуть використовувати ойдрагіт NE 30D, або RL 30D, або їх суміш.

Як полімер гідрофільний можуть використовувати похідні целюлози.

Як похідні целюлози можуть використовувати гідроксіпропілметилцелюлозу Methocel K4 M або в суміші з гідроксіпропілметилцелюлозою Methocel K 100 LV CR Premium.

Як допоміжні речовини до його складу входять ковзні речовини.

Як ковзні речовини можуть використовувати магнію стеарат або кальцію стеарат.

Кількість ковзних речовин становить 0,8-1% від загальної маси таблетки - ядра.

Другу поставлену задачу вирішують тим, що у способі отримання лікарського засобу триметазидину в формі матричної таблетки з пролонгованою дією, що включає завантаження компонентів, перемішування їх, зволоження, висушування, калібровку, опудрювання та таблетування, згідно з винаходом, триметазидин завантажують в установку киплячого шару для грануляції та покриття таблеток разом з целюлозою мікрокристалічної, манітолом та воском монтановим, перемішують компоненти зі швидкістю повітря 1500-2000 м³/год і температурою 65-75°C, зволожують спиртовим розчином ойдрагіту RS PO, висушують при температурі повітря 30-40°, а опудрювання здійснюють магнієм стеарату.

В установку киплячого шару можуть додатково завантажувати суміш гідроксіпропілметилцелюлози Methocel K4 M з гідроксіпропілметилцелюлозою Methocel K100 LVCR Premium.

В установку киплячого шару можуть додатково завантажувати гідроксіпропілметилцелюлозу Methocel K4 M.

В установку киплячого шару можуть додатково завантажувати суміш гідроксіпропілметилцелюлози Methocel K4 M з гідроксіпропілметилцелюлозою Methocel K100 LVCR Premium.

Отриманні таблетки-ядра покривають плівкою Opadry II.

Кількість плівки Opadry II становить 3-5% від маси таблетки-ядра.

Технічний результат, який одержують завдяки запропонованому рішення, полягає в тому, що при зменшеній кількості поліметакрилату і відповідно меншій кількості органічного розчинника кінетика виділення триметазидину при дворазовому споживанні і дозі 35мг має такі характеристики: через годину після прийому 25-45%, через 3 години -43-63%, через 8 годин не менш як 80%, при одноразовому прийомі і дозі 70 мг: через годину - 8-26%, через 3 години - 16-36%, через 6 годин - 34-59%, через 16 годин не менш як 84%.

Така кінетика розчинення відповідає для таблетки з 70мг триметазидину теоретично розрахованим фармакокінетичним показникам: концентрація в плазмі

$C_{ss}=84\text{нг/мл}$, час піврозпаду - 6 годин, $T_{max}=1,8\pm0,7$ годин.

Технічний результат, який одержують завдяки запропонованому рішення, полягає ще в тому, що стає можливим використання манітолу як наповнювача.

Виявився ефект, який обумовлює підвищення складу мікрокристалічної целюлози в матрицях із закритими порами, які створюються завдяки застосуванню гідрофобних пластичних полімерів типу восків. Відомий фахівцям для мікрокристалічної целюлози ефект розрихлювання в таких системах не спрацьовує, при малому вмісті цієї речовини він не існує, при значній кількості матриця збільшується в розмірах, не втрачаючи фізико-механічних характеристик: міцності, геометричної структури. Досліджено структуру мікрокристалічної целюлози в таблетках, яка показана на дифрактограмі, отриманій на дифрактометрі ДРОН 3 у фільтрованому хромовому випромінюванні (Фіг. 1). Як видно, мікрокристалічна целюлоза має два піки, два значення міжплощинної відстані 3,89Å і 5,21Å. Розмитий характер піків показує, що в мікрокристалічній целюлозі існує кристалічна структура у вигляді дуже малих кристалів.

Зволоження мікрокристалічної целюлози приводить структуру до виду, показаного на Фіг. 2.

При зволоженні мікрокристалічної целюлози розміри піків зменшуються, тобто зменшується кількість частинок з кристалічною структурою. Таким чином, частинки мікрокристалічної целюлози, які при зволоженні втрачають кристалічну структуру, виконують функцію пор всередині таблетки, що затримують розчинений триметазидин.

Цей факт підтверджується структурою суміші триметазидину з мікрокристалічною целюлозою, наведеному на Фіг. 3. Кількість триметазидину відповідає його кількості в лікарському препараті.

З Фіг. 3 видно, що триметазидин з'єднується з аморфними частинами мікрокристалічної целюло-

зи під час зволоження і після висушування, тобто під час операцій виготовлення таблеточної маси.

Цей факт не є передбачуваним для спеціалістів і одержаний експериментально.

Одержані результати дають підставу стверджувати, що запропонований склад таблетки з технічними рішеннями по її одержанню створюють новий тип твердої матриці, яка займає проміжне місто між твердою матрицею, що звільнює діючу речовину шляхом ерозії з поверхні таблетки, і гелевою матрицею, що звільнює речовину шля-

хом дифузії скрізь в'язкий шар набухлого полімеру. Створена матриця завдяки системі закритих пор і рівномірному розподілу ліофільних частинок гідроксипропілметилцелюлози створює тверду пористу матрицю, пори якої створили частинки гідроксипропілметилцелюлози, які поглинають розчин речовини, а потім її поступово виділяють.

Винахід пояснюється прикладами.

Склад таблетки-ядра визначено у мас. % від маси таблетки-ядра:

Склад таблетки	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
Триметазидин дигидрохлорид	23,33	23,33	23,33
Манітол	9,3	10	10
Еудрагіт RS PO	26,67	21	18
Віск монтановий гліколевий	26	29	31
Мікрористалічна целюлоза	14	16	15
Магнію стеарат	0,7	0,7	0,7
Спирт етиловий або ізопропіловий в достатньої кількості			
Маса таблетки-ядра	150мг	150мг	150мг
Покриття Opadry	8мг	8мг	8 мг
Вода очищена			

Вода очищена та спирт етиловий або ізопропіловий використовуються та випаровуються в технологічному процесі, тому не входять до

складу кінцевого продукту і загальну масу таблетки

Склад таблетки	Приклад 4	Приклад 5
Триметазидин дигидрохлорид	29,16	17,5
Манітол	2,74	16,0
Еудрагіт RS PO	26,0	19,0
Віск монтановий гліколевий	26,0	29,0
Мікрористалічна целюлоза	15,7	17,5
Магнію стеарат	0,4	1,0
Спирт етиловий або ізопропіловий в достатньої кількості		
Маса таблетки-ядра	120мг	200мг
Покриття Opadry	6 мг	10мг

Вода очищена та спирт етиловий або ізопропіловий використовуються та випаровуються в технологічному процесі, тому не входять до складу кінцевого продукту і загальну масу таблетки.

В способі можуть використовувати склад, в якому є нерозчинний полімер, що не диспергується у воді, повільно, незалежно від pH пропускає воду. В цьому випадку готується 20-25% розчин полімеру в етиловому або ізопропіловому спирті. Триметазидин завантажують в установку киплячого шару для грануляції та покриття таблеток фірми Huttlin разом з целюлозою

мікрористалічної, маннітолом та воском монтановим. Перемішування інгредієнтів здійснюється зі швидкістю повітря 1500-2000м³/год і температурою 65-75°C. Грануляція здійснюється розчином полімеру зі швидкістю 0,4-0,6кг/год. Зволожену масу висушують при температурі повітря 30-40°C. Висушений гранулят вологістю 1,2-1,6% передають на стадію калібровки з розміром отвору сітки 0,8-1,2мм. Калібрований гранулят опудрюють магнію стеаратом. Масу для таблетування пресують на таблеточному пресі середньою масою таблетки 150 и 300мг. Таблетки-ядра покривають плівкою Opadry II в установці барабанного типу.

Склад таблетки	Приклад 6	Приклад 7	Приклад 8
Триметазидин дигидрохлорид	23,33	23,33	23,33
Манітол	9,3	9,3	9,3
Еудрагіт NE 30 D	17,0	15,0	-
Еудрагіт RL 30 D	-	-	19,5
Віск монтановий гліколевий	25,5	20,0	22,0
Мікрористалічна целюлоза	14,0	14,0	12,0
Гідроксіпропілметилцелюлоза Methocel K4 M	10,0	9,0	10,0
Гідроксіпропілметилцелюлоза Methocel K100 LV CR Premium	-	8,5	3,0
Магнію стеарат	0,87	0,87	0,87
Маса таблетки-ядра	150мг	150мг	150мг
Покриття Opadry	6 мг	10мг	10мг

Вода очищена використовується та випаровується в технологічному процесі, тому не входить до складу кінцевого продукту і загальну масу таблетки

Для таблеток, що містять залежні від pH і воднодиспергуємі полімери, 30% дисперсію еудрагіту NE 30D розводять водою очищеною до 12,5%. Триметазидин завантажують в високошвидкісний змішувач-гранулятор фірми Bohle разом з целюлозою мікрористалічної, маннітолом та воском монтановим. Перемішування інгредієнтів здійснюють зі швидкістю імелера 100-200об/хв і температурою стінок котла 34-40°C, вакуумом 900mbar. Зволоження здійснюється дисперсією ойдрагіту NE 30D при швидкості імелера 100-200об/хв і вакуумом 900mbar по частинам 6-8 разів між циклами зво-

ложення дається час для підсушки маси, зволожена маса висушується при температурі стінок змішувача 35-40°C. Висушений гранулят вологістю 1,2-1,6% передається на стадію калібровки з розміром отвору сітки 0,8-1,2мм.

Гранулят змішують з гідроксіпропілметилцелюлозою 10-20хв. Отриману масу опудрюють магнію стеаратом. Масу для таблетування пресують на таблеточному пресі середньою масою таблетки 150 и 300мг. Отриманні таблетки-ядра покривають плівкою Opadry II в установці барабанного типу.

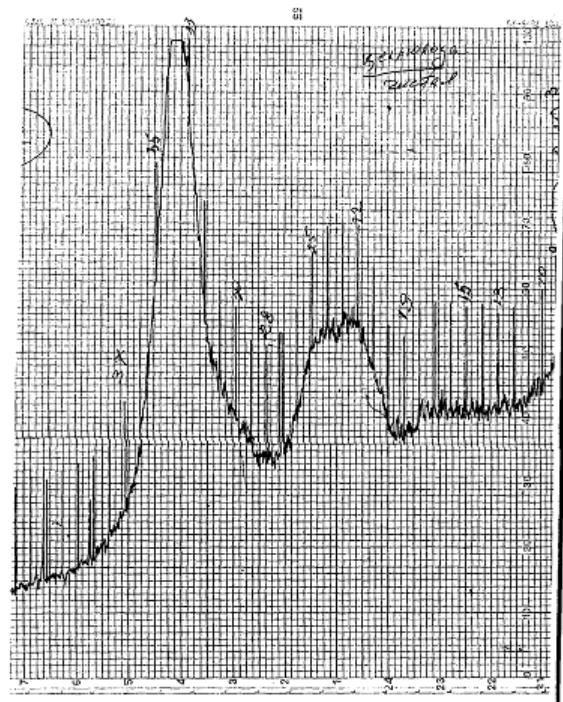
Одержаний лікарський засіб використовують у дозі 35 або 80мг.

Далі наведено порівняльну таблицю фізико-механічних властивостей таблеток прототипу і заявленого препарату.

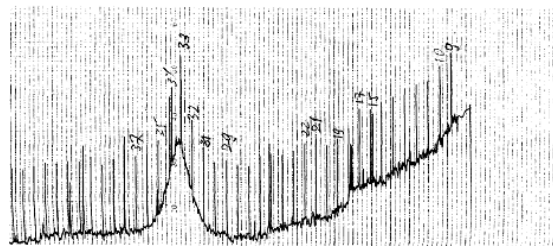
Фізико-механічні властивості	Прототип	Заявлений препарат
Середня маса, мг	200	150
Твердість, Н	120	130
Стиранність, %	Не більше 0,1	Не більше 0,1
Діаметр, мм	8	7

Як видно з таблиці, фізико-механічні властивості майже не відрізняються. Але за винаходом отримано препарат на 30% меншої ваги, тобто на

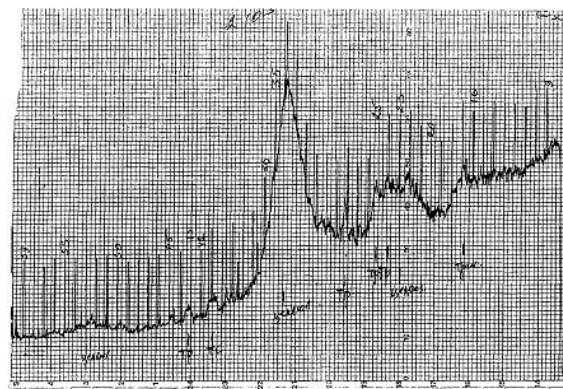
30% зменшені всі види витрат по виготовленню промислової партії таблеток.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3