



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56243 (13) C2

(51) 7 A61K31/34,31/343,9/20

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

(54) ТВЕРДА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ПОХІДНЕ БЕНЗОФУРАНУ

1

(21) 99126960
(22) 19 06 1998
(24) 15 05 2003
(86) PCT/FR98/01285, 19 06 1998
(31) 97/07795
(32) 23 06 1997
(33) FR
(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.
(72) Абрамовіс Бернар, FR, Громеніль Жан-Клод, FR, Готье Жан-Клод, FR, Марье Жан-Мари, FR
(73) САНОФІ-СЕНТЕЛ'ЄО, FR
(56) Патент США 5223510
Патент США 3248401
(57) 1 Тверда фармацевтична композиція, що містить активний інгредієнт з антиаритмічною активністю і пристосована для перорального застосування, яка відрізняється тим, що включає як активний інгредієнт похідне бензофурану з антиаритмічною активністю або одну з його фармацевтично прийнятних солей, а також фармацевтично прийнятну неіоногенну гідрофільну ПАР у сполученні з одним чи більше фармацевтичним наповнювачем
2 Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що похідним бензофурану з антиаритмічною активністю є дронедарон чи одна з його фармацевтично прийнятних солей
3 Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що похідним бензофурану з антиаритмічною активністю є аміодарон чи одна з його фармацевтично прийнятних солей
4 Композиція за одним з пп. 1-3, яка відрізняється тим, що фармацевтично прийнятною сіллю є гідрохлорид
5 Композиція за одним з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що неіоногенну гідрофільну ПАР вибирають з групи, яка складається з полуксамерів, поліетоксипованих рицинових олій, етоксипованих полісорбатів та поліетиленглікоксистеаратів

2

6 Композиція за п. 5, яка відрізняється тим, що неіоногенну гідрофільну ПАР вибирають з групи, яка складається з полуксамеру 124, полуксамеру 188, полуксамеру 237, полуксамеру 338, полуксамеру 407, полісорбату 20, полісорбату 40, полісорбату 60 та полісорбату 80, продуктів Cremophor® RH40 та Solutol® HS15
7 Композиція за пп. 5 чи 6, яка відрізняється тим, що неіоногенною гідрофільною ПАР є полуксамер 407
8 Композиція за одним з пп. 1-7, яка відрізняється тим, що містить неіоногенну гідрофільну ПАР у кількості 1-50% відносно маси активного інгредієнта у вигляді основи
9 Композиція за п. 8, яка відрізняється тим, що сформована як таблетка чи знаходиться у желатиновій капсулі і містить неіоногенну гідрофільну ПАР у кількості 1-20% відносно маси активного інгредієнта у вигляді основи
10 Композиція за п. 9, яка відрізняється тим, що містить неіоногенну гідрофільну ПАР у кількості 5-15% відносно маси активного інгредієнта у вигляді основи
11 Композиція за одним з пп. 1-10, яка відрізняється тим, що містить 50-500 мг активного інгредієнта на кожну разову дозу, що застосовують
12 Композиція за п. 11, яка відрізняється тим, що сформована як таблетка чи знаходиться у желатиновій капсулі і містить 200-400 мг активного інгредієнта на кожну разову дозу, що застосовують
13 Композиція за одним з пп. 1-12, яка відрізняється тим, що сформована як таблетка чи знаходиться у желатиновій капсулі, містить 200-400 мг активного інгредієнта на кожну разову дозу, що застосовують, в розрахунок на форму основи, та 10% неіоногенної гідрофільної ПАР відносно маси активного інгредієнта у вигляді основи

Згідно з винаходом запропоновано нову фармацевтичну композицію для перорального застосування, що містить в якості активного інгредієнту похідне бензофурану

Конкретніше, згідно з винаходом запропонова-

но тверду фармацевтичну композицію для перорального застосування, що містить в якості активного інгредієнту похідне бензофурану з антиаритмічною активністю

В контексті винаходу вираз «похідне бензофу-

(19) UA (11) 56243 (13) C2

рану з антиаритмічною активністю» означає бензофуранову сполуку, яка вибрана серед тих, що описані в патентах США 3248401 та 5223510, Європейському патенті EP 338746 та патентних заявках WO 88/07996, WO 82/02892, WO 90/02743 та WO 94/29289

З усіх цих сполук треба перш за все згадати 2-и-бутил3-[4-(3-ди-н-бутиламінопропокси)бензоіл]-5-метилсульфонамідобензофуран, чи дронедадон, та його фармацевтичне прийнятні солі, що описані в патенті США 5223510, а також 2-н-бутил3-(3,5-ди-йод-4-дітиламіноетоксибензоіл)бензофуран, чи аміодарон, та його фармацевтичне прийнятні солі, що описані в патенті США 3248401

Подібно, вираз «тверда фармацевтична композиція» відноситься в основному до фармацевтичної композиції, повністю утвореної з порошкоподібних твердих інгредієнтів, які можна таблетувати при кімнатній температурі, які включають активний інгредієнт та наповнювачі, ці інгредієнти знаходяться по суті в формі порошку

Далі, так звані напівтверді фармацевтичні композиції, що утворені речовинами в пасто- чи воскоподібній формі, коли їх доводять до помірної температури (<70°C), не є частиною винаходу

Антиаритмічні сполуки в контексті винаходу, зокрема, дронедадон чи аміодарон у формі їх гідрохлоридів, характеризуються низькою розчинністю у водному середовищі

Наприклад, залежність розчинності гідрохлориду дронедадону від pH при кімнатній температурі показує максимальну розчинність при pH приблизно 3-5, приблизно 1-2мг/мл, і дуже низьку розчинність при pH приблизно 6-7, оскільки його розчинність при pH 7 усього 10мкг/мл

Розчинність гідрохлориду аміодарону при кімнатній температурі приблизно 0,3-0,9мг/мл при pH 3-4, та кілька мкг/мл при pH 7

Тому можна розчинити 400мг гідрохлориду дронедадону в 200мл водного середовища, буферованого до pH 4 (0,1М водним розчином NaH₂PO₄)

З іншого боку, в такому середовищі, розбавленому 1/10 водним буферованим до pH 7 розчином (0,1М водним розчином Na₂HPO₄), гідрохлорид осаджується (pH кінцевого розчину - 6,7)

Оскільки такі умови для розчинності є подібними до умов шлунково-кишкового тракту, можна зробити висновок, що гідрохлорид дронедадону в кислотних умовах шлунку легко розчинятиметься, але з іншого боку, при переході до кишечника і зміні при цьому pH до 6-7, внаслідок низької розчинності випадатиме в осад

Така поведінка в середовищі кишечника, напевне, пояснює низьку біоспроможність гідрохлориду дронедадону in vivo та різницю, що спостерігають, після вживання з їжею чи без неї, оскільки спостерігали, що біоспроможність гідрохлориду дронедадону у собак та людини зростає після прийняття їжі, зокрема жирів, що може суттєво змінювати кінетику осадження цього активного інгредієнту, а також сприяти утворенню емульсованої форми

Оскільки поглинання їжі посилює секрецію солей жовчі, які є аніоноактивними ПАР, це є свідченням можливості сприятливого впливу на солюбілізацію гідрохлориду дронедадону

Однак, проведені досліді, навпаки, показали, що цей активний інгредієнт осаджується у присутності солей жовчі, як-то таурохолату натрію

Створення фармацевтичної композиції дронедадону, аміодарону чи їх фармацевтичне прийнятних солей, яка здатна запобігати осадженню активного інгредієнту в нейтральному середовищі та зменшенню варіацій поглинання цього активного інгредієнту в плазму, тобто забезпечує прийнятну біоспроможність незалежно від прийняття їжі, є фундаментальною потребою

Було несподівано винайдено, що сполучення неіоногенних гідрофільних ПАР з дронедадоном, аміодароном чи їх фармацевтичне прийнятними солями робить можливим підтримувати солюбільність цього активного інгредієнту у нейтральному середовищі та зменшувати у людини варіації поглинання цього активного інгредієнту в кров

Ці спостереження були тим більше несподіваними, оскільки попередні досліді на собаках не дали побачити, що неіоногенні гідрофільні ПАР спроможні посилювати пічну біоспроможність гідрохлориду дронедадону та в той же час зменшувати варіації поглинання цього активного інгредієнту в плазму

Тому згідно з винаходом запропоновано тверду фармацевтичну композицію для перорального застосування, що містить в якості активного інгредієнту похідне бензофурану з антиаритмічною активністю, або одну з його фармацевтичне прийнятних солей, а також фармацевтичне прийнятну неіоногенну гідрофільну ПАР, як варіант, у сполученні з одним чи більше фармацевтичних наповнювачів

Ці фармацевтичні композиції можуть бути в будь-якій фармацевтичній формі, яка придатна для перорального застосування, як-то таблетка, яка може бути чи ні розщеплюваною, гранула, желатинова капсула або порошок в уніфікованому пакеті

Далі, згідно з іншим аспектом винаходу запропоновано фармацевтичну композицію у формі таблетки, гранули, желатинової капсули або порошку

Неіоногенні гідрофільні ПАР, використовувани в композиції згідно з винаходом можна вибрати з групи, яка складається з співполімерів етиленоксиду з пропіленоксидом, що позначені далі як поллоксамери, як-то по-локсамер 124, придбаний під фабричною назвою Synperonic® PE/L44, поллоксамер 188, придбаний під фабричною назвою Pluronic® F68 чи Synperonic® PE/F68, поллоксамер 237, придбаний під фабричною назвою Pluronic® F87 чи Synperonic® PE/F87, поллоксамер 338, придбаний під фабричною назвою Synperonic® PE/F108 чи поллоксамер 407, придбаний під фабричною назвою Pluronic® F127, Lutrol® F127 чи Synperonic® PE/F127, поліетоксилована рицинова олія, як придбана під фабричною назвою Cremophor® RH40, етоксиловані полісорбати, як-то полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60 та полісорбат 80, придбані під фабричними назвами Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60 та Tween® 80, або інакше такі поліетиленгідроксистеарати, як поліетиленгідроксистеарат 660, придбаний під фабричною назвою Solutol® HS15

Переважною згаданою ПАР є полоксамер 407

Звичайно, неіоногенну розглядану гідрофільну ПАР вводять у тверду композицію згідно з винаходом у співвідношенні 1-50% відносно маси активного інгредієнту у формі основи, незалежно від уніфікованої чи неуніфікованої фармацевтичної форми, прийнятої для його упаковки

Для виготовлення твердих композицій для таблеток чи упаковки в желатинові капсули можна використовувати, наприклад, 1-50% ПАР відносно маси активного інгредієнту у формі основи, переважно, 5-15%

Кількість активного інгредієнту, не обмежуючись цим, може бути 50-500мг на прийом у формі уніфікованої таблетки, що визначає кількість ПАР 0,5-100мг Така кількість ПАР виявляється повністю прийнятною для таких фармацевтичних форм, як таблетки чи желатинові капсули, розміри яких записуються сумісними з пероральним прийомом

Згідно з переважним втіленням винаходу тверді фармацевтичні композиції, наприклад, у формі таблетки чи желатинової капсули, можуть містити 200-400мг активного інгредієнту в перерахунку на основу, і 5-15%, зокрема 10% неіоногенної гідрофільної ПАР відносно маси активного інгредієнту у формі основи

Для пакування порошку в уніфіковані пакети можна застосовувати 1-50% неіоногенної гідрофільної ПАР відносно маси активного інгредієнту у формі основи

Крім розглядуваної ПАР композиції твердих форм згідно з винаходом можуть включати інші фармацевтичні наповнювачі, які звичайно використовують при створенні фармацевтичних форм для перорального прийому

Ці речовини добре відомі фахівцям, які можуть легко вибрати їх залежно від типу вибраної пероральної композиції

Як нелімпуєчий приклад можна згадати зв'язуючі, в основному такі похідні целюлози, як метилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу чи метилгідроксипропілцелюлозу, або альтернативно, такі макроголі, як макрогіль 6000, такі реологічні засоби, як колоїдний діоксид силіцію, вінілпіролідон-нові полімери чи співполімери, як-то полівінілпіролідон, такі розріджувачі, як лактоза чи маніт, крохмалі, як-то пшеничний чи кукурудзяний, змащувальні засоби, як-то стеарат магнію чи стеари-лфумарат натрію

Композиції згідно з винаходом можна виготовляти відомими способами, що включають, зокрема, операцію вологої чи сухої грануляції, плавлення чи безпосереднє таблетування для створення таблеток

Таблетки, наприклад, можна виготовити вологою грануляцією змішуванням разом на початковому етапі всіх інгредієнтів, включаючи активний інгредієнт та ПАР, за винятком, однак, змащувального засобу

Далі проводять операції зволоження очищеною водою, сушки та сортування за розміром отриманих гранул, змащування та таблетування чи безпосереднє заповнювання желатинових капсул

Згідно з варіантами цього способу

а) всі інгредієнти, включаючи активний інгредієнт,

за винятком змащувального засобу та ПАР, змішують разом на початковому етапі, продовжуючи процес зволоження водним розчином ПАР, грануляцією, сушкою, сортуванням за розміром, змащуванням та таблетуванням чи безпосереднім заповнюванням желатинових капсул, або

б) всі інгредієнти, включаючи активний інгредієнт та ПАР, за винятком змащувального засобу та зв'язуючого, змішують разом на початковому етапі, продовжуючи процес зволоження водним розчином зв'язуючого, грануляцією, сушкою, сортуванням за розміром, змащуванням та таблетуванням чи безпосереднім заповнюванням желатинових капсул

Ці способи можна також модифікувати включенням безперервного процесу грануляції у псевдозрідженому шарі на етапі операції зволоження

Крім того, можливо також використовувати спосіб, згідно з яким всі інгредієнти змішують разом на початковому етапі, за винятком змащувального засобу, нагрівають до приблизно 60-65°C, а далі проводять операції гарячої грануляції, сортування за розміром, змащування та таблетування чи безпосереднього заповнювання желатинових капсул

Згідно зі способом сухої грануляції всі інгредієнти, включаючи активний інгредієнт та ПАР, за винятком змащувального засобу, спершу змішують разом, продовжуючи процес операціями просіювання, компактування, сортування за розміром, змащування та таблетування чи безпосереднього заповнювання желатинових капсул

Наприкінці, спосіб можна здійснити безпосереднім таблетуванням з такою послідовністю операцій змішування інгредієнтів, включаючи активний інгредієнт та ПАР, за винятком змащувального засобу, далі просіювання та змішування, потім змащування, а під кінець таблетування чи безпосереднє заповнювання желатинових капсул

Характеристики та переваги пероральних композицій згідно з винаходом стануть ясними з нижченаведеного опису використання конкретних пероральних композицій в прикладах з посиланням на прикладені малюнки

І Дослідження збереження в розчині при pH 6,7

А Активний інгредієнт без добавок

Протягом 2 годин при 37°C виготовили розчини з вмістом 2мг/мл гідрохлориду дронедаарону, буферовані до pH 4,5 дигідрофосфатом (NaH_2PO_4) у присутності чи відсутності досліджуваної неіоногенної гідрофільної ПАР з вмістом x% відносно розрахованої маси активного інгредієнту у стані основи

Цей розчин далі розбавили 1/10 нейтральним фосфатним середовищем ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{NaH}_2\text{PO}_4$), pH кінцевого розчину - 6,7

Через 2 години витримки при 37°C розчин профільтрували через 5мкм-фільтр марки Asco-disk® і визначали активний інгредієнт в розчині УФ-спектрометриєю

Отримали такі результати

ПАР	x%	% дронедаарону HCl в розчині
-----	----	------------------------------

Tween® 20	50	65
Tween® 40	50	63
Tween® 60	50	74
Tween® 80	50	69
Synperonic® PE/F68	50	74
Synperonic® PE/F87	50	75
Synperonic® PE/F127	50	95
Cremophor® RH40	50	64
Solutol® HS15	50	59
Synperonic® PE/F127	10	78
Synperonic® PE/F127	5	63
—	—	5

Б Активний інгредієнт у формі таблеток

Виготовили розчини з вмістом 2 мг/мл гідрохлориду дронедаарону (у формі основи), буферовані до pH 4,5 дигідрофосфатом (NaH_2PO_4), або розчини з вмістом 2 мг/мл гідрохлориду аміодарону, буферовані до pH 3,5

Ці розчини отримали розчиненням таблеток гідрохлориду дронедаарону чи гідрохлориду аміодарону з вмістом чи без нього 10% поллоксамеру 407 (Synperonic® PE/F127), тобто

Таблетки

	α (мг)	A (мг)
Гідрохлорид дронедаарону(400мг в перерахунку на основу)	426	426
Метилгідроксипропілцелюлоза	12	12
Моногідрат лактози	63,6	63,6
Модифікований кукурудзяний крохмаль	60	60
Поперековозшитий полівінілпіролідон	30	30
Безводний колоїдний діоксид силіцію	2,4	2,4
Поллоксамер 407	-	40
Стеарат магнію	6	6
Усього	600	640

Таблетки

	β (мг)	B (мг)
Гідрохлорид аміодарону	200	200
Моногідрат лактози	71	71
Модифікований кукурудзяний крохмаль	66	66
Полівінілпіролідон	6	6
Безводний колоїдний діоксид силіцію	2,4	2,4
Synperonic® PE/F127	-	20
Стеарат магнію	4,6	4,6
Усього	370	370

Через 2 години розчинення при 37°C ці розчини дали розбавили 1/10 нейтральним фосфатним

середовищем ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{NaH}_2\text{PO}_4$), pH кінцевого розчину-6,7

Дослід проводили способом з розділу А, отримали такі результати

% гідрохлориду дронедаарону в розчині	
Таблетки с	4,6
Таблетки А	80
% гідрохлориду аміодарону в розчині	
Таблетки β	55
Таблетки В	100

Ці результати свідчать, що таблетки з вмістом 10% поллоксамеру 407 від маси основи дронедаарону чи гідрохлориду аміодарону дають змогу підтримувати у розчині від 80 до 100% активного інгредієнту протягом 2 годин

І Фармакокінетичні досліді

Порівняльні досліді з гідрохлоридом дронедаарону проводили на 16 чоловіках, 8 з яких постилися, а інші 8 - ні

Ці досліді виконали з таблетками згідно з винаходом одні з 10% ПАР від маси основи дронедаарону (вищевказані таблетки А, а інші - з 5% тої ж ПАР (нищевказані таблетки С), тобто

Таблетки С	(мг)
Гідрохлорид дронедаарону(400мг в перерахунку на основу)	426
Метилгідроксипропілцелюлоза	12
Моногідрат лактози	63,6
Модифікований кукурудзяний крохмаль	60
Поперековозшитий полівінілпіролідон	30
Безводний колоїдний діоксид силіцію	2,4
Synperonic® PE/F127	20
Стеарат магнію	6
Усього	620

у порівнянні з композиціями без ПАР, тобто а) вищевказані таблетки α

б) желатинові капсули з композицією складу (мг)

Гідрохлорид дронедаарону(400мг в перерахунку на основу)	213
Моногідрат лактози	129,2
Модифікований кукурудзяний крохмаль	86,2
Тальк	48
Безводний колоїдний діоксид силіцію	1,2
Стеарат магнію	2,4
Усього	480

Кожний з волонтерів отримував разову дозу гідрохлориду дронедаарону, еквівалентну 80мг основи, у формі вищевказаних желатинових капсул, таблеток а, таблеток А чи таблеток С, кожна разова доза відділяв від наступної інтервал у 7 діб

Визначення дронедаарону у плазмі проводили у кожної особи через 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 16 та 24 години після прийому, визначали максимальну концентрацію цього активного інгредієнту ($C_{\text{макс}}$ в нг/мл), а також площу під кривою залежності концентрації активного інгредієнту від часу (ППК в год нг/мл)

Цю процедуру повторювали у другій серії дослідів, які проводили на тих же двох групах з 8 альтернативних волонтерів, тобто ті 8 волонтерів, що постилися, проходили дослідження без посту, і навпаки

Отримані результати для волонтерів, що постилися, відтворені на фіг 1, а для тих, що не постилися, - на фіг 2

тилися – на фіг II, на яких

а) крива з позначкою «желатинова капсула» представляє середню концентрацію у плазмі, отриману для композиції у формі желатинової капсули,

б) крива з позначкою «таблетка α» представляє середню концентрацію у плазмі, отриману для композиції у формі таблетки α,

в) крива з позначкою «таблетка А» представляє середню концентрацію у плазмі, отриману для композиції у формі таблетки А, яка містить 10% ПАР Synperonic® PE/F127,

г) крива з позначкою «таблетка С» представ-

ляє середню концентрацію у плазмі, отриману для композиції у формі таблетки С, яка містить 5% ПАР Synperonic® PE/F127. За цими кривими, зокрема, можливо

1) зробити висновок, що у присутності ПАР зростає пісна біоспроможність активного інгредієнту

2) за результатами для $C_{\text{макс}}$ та ППК для кожної композиції скласти нижченаведені порівняльні таблиці для волонтерів, що не постилися, у порівнянні з результатами для волонтерів, що постилися, які прийняті за 1

Таблиця I

Співвідношення величин $C_{\text{макс}}$	Обробка			
	Желатинові капсули	Таблетки α	Таблетки С	Таблетки А
Постилися	1	1	1	1
Не постилися	12,5	10,3	4,8	2,7

Таблиця II

Співвідношення величин ППК	Обробка			
	Желатинові капсули	Таблетки α	Таблетки С	Таблетки А
Постилися	1	1	1	1
Не постилися	16,7	8,9	5,3	3,2

Ці таблиці свідчать, що ПАР здатна знизити з коефіцієнтом 2-5 варіації максимальної концентрації в плазмі активного інгредієнту, отриманої на особах, що не постилися, у порівнянні з особами, що постилися (Таблиця I)

Аналогічно, можна зробити висновок, що великі варіації біоспроможності, що відмічені з ПАР, можна зменшити з коефіцієнтом 1,5-5 (Таблиця II)

Нижченаведені неліптуючі приклади ілюструють винахід

Приклад 1

Таблетки гідрохлориду дронеда-рону

Виготовили таблетки гідрохлориду дронеда-рону такого складу

Інгредієнти	(мг)	%
Гідрохлорид дронеда-рону(400мг в перерахунку на основу)	426	65,5
Метилгідроксипропілцелюлоза	21,1	3,25
Моногідрат лактози	46,55	7,2
Модифікований кукурудзяний крохмаль	45,5	7
Полівінілпіролідон	65	10
Безводний колоїдний діоксид силіцію	2,6	0,4
Полоксамер 407	40	6,15
Стеарат магнію	3,25	0,5
Усього	650	100

нижченаведеним способом

Після просіювання 724,2г гідрохлориду дронеда-рону, 35,9г метилгідроксипропілцелюлози, 79,1г моногідрату лактози, 77,4г кукурудзяного крохмалю та 82,9г полівінілпіролідону змішали разом

Суміш зволожували 68г полоксамеру 407 в 408г очищеної води і гранулювали. Вологу масу

сушили приблизно при 50°C і сортували за розміром через отвори розміром 1,250мм. З гранулами цього розміру змішували 27,6г полівінілпіролідону, 4,4г безводного колоїдного діоксиду силіцію та 5,5г стеарату магнію, отриману суміш таблетували в пропорції 650мг на таблетку

Приклад 2

Таблетки гідрохлориду дронеда-рону

Виготовили таблетки гідрохлориду дронеда-рону однакового з прикладом I складу таким способом

Після просіювання 724,2г гідрохлориду дронеда-рону, 35,9г метилгідроксипропілцелюлози, 79,1г моногідрату лактози, 77,4г кукурудзяного крохмалю, 82,9г полівінілпіролідону та 68г полоксамеру 407 змішали разом

Суміш зволожували очищеною водою і гранулювали, після чого спосіб виконували як у прикладі I, щоб отримати таблетки з масою кожної 650мг

Приклад 3

Таблетки гідрохлориду дронеда-рону

Виготовили таблетки гідрохлориду дронеда-рону однакового з прикладом I складу таким способом

Після просіювання 724,2 г гідрохлориду дронеда-рону, 79,1 г моногідрату лактози, 77,4 г кукурудзяного крохмалю, 82,9 г полівінілпіролідону та 68 г полоксамеру 407 змішали разом

Суміш зволожували розчином 35,9г метилгідроксипропілцелюлози в 408г очищеної води і гранулювали. Вологу масу сушили приблизно при 50°C і сортували за розміром через отвори розміром 1,250мм. З гранулами цього розміру змішували 27,6г полівінілпіролідону, 4,4г безводного колоїдного діоксиду силіцію та 5,5г стеарату магнію, отриману суміш таблетували в пропорції 650мг на таблетку

Приклад 5

Таблетки гідрохлориду дронеда-
рону такового складу

Інгредієнти

Гідрохлорид дронеда-
рону(400мг в перерахунку на основу)

Мікрокристалічна целюлоза

Безводна лактоза

Макроголь 6000

Полівінілпіролідон

Безводний колоїдний діоксид силіцію

Полоксамер 407

Стеарат магнію

Усього

нижченаведеним способом

Після просіювання 724,2г гідрохлориду дроне-
дарону, 110,5г мікрокристалічної целюлози, 2,2г
безводного колоїдного діоксиду силіцію, 72,5г без-
водної лактози, 97,8г макроголю 6000, 68 г полок-
самеру 407 та 22,1г полівінілпіролідону змішали
разом

Температуру суміші підвищили до 65°C в в
термостатованій посудині при повільному перемі-
шуванні і гранулювали швидким перемішуван-
ням, охолоджували до кімнатної температури і
сортували за розміром 3 гранулами змішували
2,2г безводного колоїдного діоксиду силіцію та 5,5г
стеарату магнію, отриману суміш таблетували в
пропорції 650мг на таблетку

Цей процес грануляції можна також проводи-
ти в псевдозрідженому шарі

Приклад 4

Таблетки гідрохлориду дронеда-
рону

Виготовили таблетки гідрохлориду дронеда-
рону такого складу, як в прикладі 4 нижченаведе-
ним способом

Після просіювання 724,2г гідрохлориду дроне-
дарону, 110,5г мікрокристалічної целюлози, 2,2г
безводного колоїдного діоксиду силіцію, 72,5 г
безводної лактози, 97,8 г розплавленого макрого-
лю 6000, 68 г розплавленого полоксамеру 407 та
22,1г полівінілпіролідону змішали разом

Далі спосіб виконували як у прикладі 4, щоб
отримати таблетки з масою кожної 650 мг

Приклад 6 Таблетки гідрохлориду дронеда-
рону Виготовили таблетки гідрохлориду дроне-
дарону такого складу, як в прикладі 4, але після
заміщення макроголю(6000 еквівалентною кількис-
тю полоксамеру 407 нижченаведеним способом

Після просіювання 724,2г гідрохлориду дроне-
дарону, 110,5г мікрокристалічної целюлози, 2,2г
безводного колоїдного діоксиду силіцію, 72,5г без-
водної лактози, 168,7г полоксамеру 407 та 22,1г
полівінілпіролідону змішали разом

Далі спосіб виконували як у прикладі 4, щоб
отримати таблетки з масою кожної 650мг

Приклади 7 та 8 650 100

Описаними вище способами виготовили таб-
летки такого складу

Після просіювання 724,2г гідрохлориду дроне-
дарону, 110,5г мікрокристалічної целюлози, 2,2г
безводного колоїдного діоксиду силіцію, 72,5г без-
водної лактози, 168,7г полоксамеру 407 та 22,1г
полівінілпіролідону змішали разом

Далі спосіб виконували як у прикладі 4, щоб
отримати таблетки з масою кожної 650мг

Інгредієнти

Гідрохлорид дронеда-
рону(400мг в перерахунку на основу)

Мікрокристалічна целюлоза

Безводна лактоза

Кукурудзяний крохмаль

Полівінілпіролідон

Безводний колоїдний діоксид силіцію

Полоксамер 407

Стеарат магнію

Усього

б)

Інгредієнти

Гідрохлорид дронеда-
рону(400мг в перерахунку на основу)

Мікрокристалічна целюлоза

Безводна лактоза

Кукурудзяний крохмаль

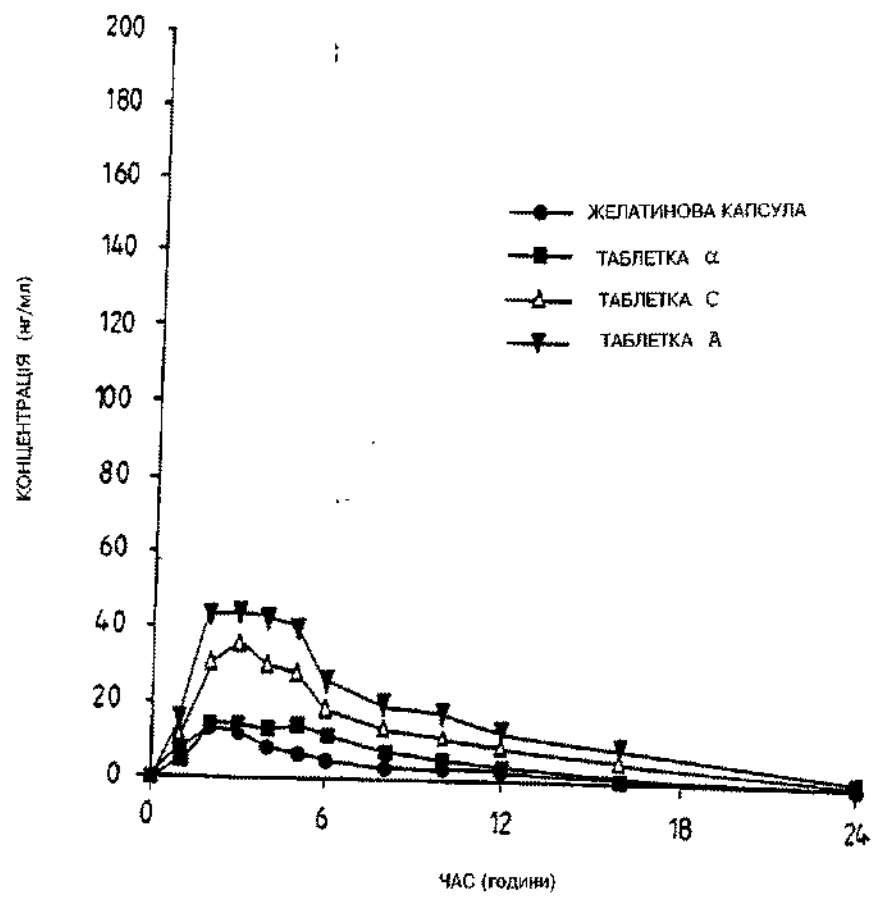
Полівінілпіролідон

Безводний колоїдний діоксид силіцію

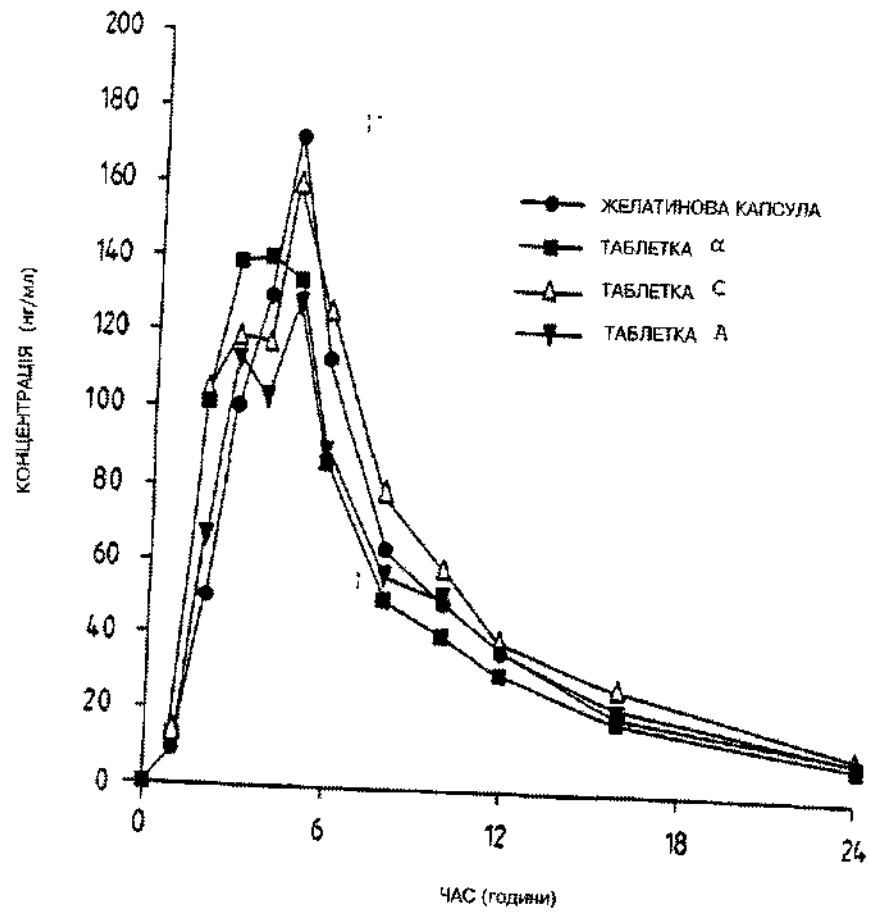
Полоксамер 407

Стеарат магнію

Усього



ФІГ.1



ФІГ.2