

(19)



(10) **LT 5033 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5033** (51) Int. Cl.⁷: **A61K 9/20**
- (21) Paraiškos numeris: **2002 078**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2002 07 02**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2003 03 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2003 07 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: **—**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/SK00/00027**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 12 20**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2002 07 02**
- (30) Prioritetas: **PV 1868-99, 1999 12 28, SK**
- (72) Išradėjas:
L'uboslav RAZUS, SK
Helena SEDLAROVA, SK
Ivan VARGA, SK
Ondrej GATTNAR, SK
Marian ZEMANEK, SK
- (73) Patento savininkas:
SLOVAKOFARMA, a. s., Nitrianska 100, 92027 Hlohovec, SK
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB „Metida“, Gedimino pr. 45-6, LT-2600 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolo hidrochlorido, ir jos paruošimo būdas
- (57) Referatas:

Šiame išradime siūloma kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolo hidrochlorido, besiskirianti tuo, kad joje yra nuo 100 iki 200 mg veikliojo ingrediento, sumaišyto su labai susmulkintais glicerolio esteriais su aukštesniosiomis riebalų rūgštimis, fosfato rūgšties šarminių metalų druskomis, nejojiniais vinilpirolidono polimerais, medžiagomis iš aukštesniųjų riebalų rūgščių druskų su žemės šarminiais metalais grupės ir silicio oksidais; bei duodamas jos pagaminimo būdas.

Technikos sritis

Šis išradimas priklauso farmacijos sričiai; jis yra susijęs su kompozicija ir kontroliuojamo išsiskyrimo tabletės formos peroralinio preparato, turinčio veikliojo ingrediento tramadolio hidrochlorido, pagaminimo būdu.

Išradimo kilmė

Kontroliuojamo išsiskyrimo formos tramadolio hidrochlorido turinčios terapinės kompozicijos yra aprašytos SK patente No. 280496, pagal kurią vaisto forma yra pagaminama sulydant vaisto ir hidrofobinio arba hidrofilinio nešiklio mišinį didelio efektyvumo homogenizacijos įtaisuose su šildymo ir šaldymo įranga. Sulydytas homogenizuotas mišinys yra atšaldomas; aglomeratų dalelių dydis yra sureguliuojamas peršaldant mišinį, kad būtų gaunami norimi fizikiniai parametrai mechaniniam išskirstymui ir dalelių dydžio sureguliuavimui tolimesniam apdirbimui.

Kaip aprašyta SK patente No. 280496, sulydomais nešikliais yra vašakai, hidrinti augaliniai aliejai ir aukštesniųjų riebalų rūgščių esteriai su gliceroliu.

EP 0 624 366 A1 dokumente aprašoma vaisto forma, turinti 50-800 mg tramadolio, t.y. kontroliuojamo išsiskyrimo tabletės, kurios yra pagaminamos panašiu būdu, arba plėvele padengtų rutuliukų (aglomeratų) formos.

Aukščiau minėtų kietų vaisto formų, turinčių tramadolio hidrochlorido, sulydomo hidrofobinio arba hidrofilinio nešiklio pagrindu pagaminimo trūkumas, apart energijos ir laiko sąnaudų, yra specialios įrangos poreikis. Kitas trūkumas yra tablečių paviršiaus apdirbimas, kuris reikalauja kitos specialios įrangos ir technologijos, ir tai, kad dozuoiant tablečių negalima padalinti.

Išradimo aprašymas

Šiame išradime yra išvengiama minėtų trūkumų, panaudojant naują, paprastesnį ir mažiau laiko ir energijos sunaudojantį tablečių, turinčių nuo 100 iki 200 mg tramadolio hidrochlorido, pagaminimo būdą, nereikalaujantį specialios gamybos įrangos. Gamyba toliau aprašytu būdu yra vykdoma farmacijos gamyklose, kurioms nėra reikalinga įranga tik vienam tikslui.

Šio išradimo būdu pagamintos tabletės atitinka vaisto išsiskyrimo būdo reikalavimus ir nereikalauja tolimesnio apdirbimo, pvz. padengiant plėvele, kuris turėtų paveikti išsiskyrimo greitį.

Gamybos principas yra subalansuotas vaisto ir pagalbinių medžiagų mišinys, pagamintas paprastai granuliuojant, džiovinat granuliata, pridedant kitų pagalbinių medžiagų, palengvinančių tabletavimo procesus, ir nereikalaujantis papildomo presuojamų medžiagų apdorojimo. Tokiu būdu gautos tabletės yra fiziškai ir chemiškai stabilios, lengvai sureguliuojamos ir užtikrina optimalią veikliosios medžiagos išsiskyrimo į organizmą eigą per reikalingą lakotarpį netgi po galimo tablečių padalinimo.

Šio išradimo kontroliuojamo išsiskyrimo vaisto formoje, apart veikliosios medžiagos, yra kitų pagalbinių medžiagų:

- a) Labai susmulkintų glicerolio esterių su aukštesniosiomis riebalų rūgštimis, geriausia dokozano rūgšties glicerilesterio. Jų dalelių dydis yra nuo 1 iki 100 mikrometrų, geriau, kai dydžių, kurie yra 1,5-60 mikrometrų, pasiskirstymas yra 90 % ribose. Laboratoriniuose tyrimuose buvo eksperimentiškai nustatyta, kad tinkamiausias aukštesniųjų riebalų rūgščių glicerilesterių kiekis tikslinio vaisto išsiskyrimui ir optimalioms fizikinėms charakteristikoms yra nuo 10 iki 53 % pagal masę, geriau nuo 28 iki 47 % pagal masę.
- b) Farmacijoje taikomų fosfato rūgšties šarminių metalų druskų, geriau kalcio fosfato dihidrato, kurio kiekis yra nuo 20 iki 41 % pagal masę, geriau nuo 24 iki 39 % pagal masę.
- c) Nejoninių vinilpirolidono polimerų, turinčių santykinę molekulinę masę nuo 9000 iki 90000, geriau nuo 25000 iki 30000, kurių kiekiai yra nuo 1,15 iki 1,75 % pagal masę, geriau nuo 1,3 iki 1,55 % pagal masę.

- d) Medžiagų, palengvinančių tabletavimo procesą, iš grupės aukštesniųjų riebalų rūgščių druskų su šarminiais žemės metalais, geriau magnio stearato, kurio kiekis yra nuo 1,5 iki 3,2 % pagal masę, geriau nuo 1,8 iki 2,8 % pagal masę, ir silicio dioksido, geriau koloidinio silicio dioksido, kurio kiekis yra nuo 1 iki 3 % pagal masę, geriau nuo 1,1 iki 2,1 % pagal masę.

Šio išradimo gamybos procesas susideda iš veikliosios medžiagos maišymo pridėjus labai susmulkinto aukštesniosios riebalų rūgšties glicerolio esterio, geriau dokoza rūgšties glicerilesterio, turinčio 1-100 mikrometrų, geriau 1,5-60 mikrometrų, dydžio daleles, kurio kiekis yra nuo 10 % iki 53 % pagal masę, geriau nuo 28 % iki 47 % pagal masę, kartu su fosfato rūgšties šarminio metalo druskomis, geriau kalcio fosfato dihidratu, kurio kiekis yra nuo 20 % iki 41 % pagal masę, geriau nuo 24 % iki 39 % pagal masę. Šis mišinys yra sudrėkinamas nejoninio vinilpirolidono polimero, turinčio nuo 9000 iki 90000, geriau nuo 25000 iki 30000, santykinę molekulinę masę, kurio kiekis yra nuo 1,15 iki 1,75 % pagal masę, geriau nuo 1,3 iki 1,55 % pagal masę, tirpalu vandens ir etilo alkoholio, kurio kiekis yra nuo 30 % iki 70 % pagal masę, geriau nuo 40 % iki 60 % pagal masę, mišinyje.

Šis mišinys yra maišomas aglomeruojant. Gautas aglomeratas džiovinamas tinkamu būdu arba pseudoverdančiame sluoksnyje, kameroje arba vakuume taip, kad mišinyje būtų nuo 0,2 iki 1,5 %, geriau nuo 0,5 iki 1,2 %, drėgmės.

Išdžiovinto aglomerato dalelių dydis padaromas toks, kad jis tenkintų tabletavimo proceso reikalavimus, ir pridama medžiagų iš aukštesniųjų riebalų rūgščių šarminių žemės metalų druskų grupės, geriau magnio stearato, kurio kiekis yra nuo 1,5 % iki 3,2 % pagal masę, geriau nuo 1,8 iki 2,8 % pagal masę, ir silicio oksidų, geriau koloidinio silicio dioksido, kurio kiekis yra nuo 1 iki 3 % pagal masę, geriau nuo 1,1 iki 2,1 % pagal masę.

Mišinys yra maišomas iki pasidaro homogeninis.

Šis mišinys yra tabletuojamas; tablečių atsparumas laužimui yra nuo 40 iki 110 N, geriau nuo 50 iki 90 N, kai tabletės yra apvalios, lęšio pavidalo, pailgos arba kitokių formų.

Tokiu būdu gautos tabletės gali būti sudėtos į įprastų tipų įpakavimus, tokius kaip stikliniai, plastikiniai, metaliniai įpakavimai ir jų deriniai.

Pavyzdžiai

Toliau duodami pavyzdžiai yra skirti išradimui pailiustruoti ir neapriboja jo apimties.

1 pavyzdys

a) 1-je tabletėje esanti farmacinė kompozicija:

Tramadolio hidrochloridas	0,1000 g	21,74 %
Dokozano rūgšties glicerilesteris	0,1700 g	36,96 %
Kalcio fosfato dihidratas	0,1770 g	38,48 %
Polivinilpirolidonas	0,0070 g	1,52 %
Koloidinis silicio dioksidas	0,0060 g	1,30 %

b) jos pagaminimo būdas:

Veiklusis ingredientas, sumaišytas su labai susmulkintu dokozano rūgšties glicerolio esteriu, turinčiu 1,5-60 mikrometrų dydžio daleles, kurio kiekis yra 36,96 % pagal masę, yra maišomas tinkamo tipo farmaciniame granuliatore, tokiaime kaip Diosna, kartu su kalcio fosfato dihidratu, kurio kiekis yra 38,48 % pagal masę, 3 minutes.

Tada, nepertraukiamai maišant, mišinys sudrėkinamas nejoninio vinilpirolidono polimero, turinčio santykinę molekulinę masę 25000, kurio kiekis yra 1,52 % pagal masę, tirpalu 60 % etanolyje.

Mišinys maišomas ir tokiu būdu susidaro aglomeratas.

Pagamintas aglomeratas išpilamas iš granuliatoriaus į džiovinimo įtaisą su pseudoverdančiu sluoksniu, tokio kaip Glatt arba Aeromatic, indą ir džiovinamas 55 °C paduodamo oro temperatūroje tol, kol išeinančio oro temperatūra pasiekia 42 °C. Tada produktas turi nuo 0,5 % iki 1,2 % liekamosios drėgmės.

Išdžiovinto aglomerato dalelių dydis yra sureguliuojamas perleidžiant per sieta, turintį 1,25 mm mešų kraštus vibruojančiame įtaise, tokiaime kaip Frewitt. Sureguliuotas aglomeratas perkeliamas į tinkamo tipo farmacinį homogenizatorių kubo arba galvos formos, pridedama koloidinio silicio

dioksido, kurio kiekis yra 1,3 % pagal masę, ir maišoma tol, kol mišinys pasidaro homogeninis. Gautas mišinys tabletuojamas rotacinėse tabletavimo mašinose tokio tipo kaip Manesty, Kilian, Fett ir t.t., gaunant apvalios formos abipusiai išgaubtas tabletes.

Tabletės parametrai:

Išvaizda	nuo baltos iki nevisai baltos spalvos, lygi, abipusiai išgaubta, apvali su padalinimo grioveliu
Tabletės skersmuo (mm)	11
Tabletės aukštis (mm)	4,75
Tabletės vidutinė masė (g)	0,460
Tabletės atsparumas laužimui (N)	50-70

Šio išradimo veikliojo ingrediento ištirpimas pagal laiką ir jo palyginimas su produktu pagal EP 0624366 A1:

Pharmatest PTWS 3 tipo prietaisas:

Tirpinimo terpė Vanduo (37° temperatūra, 600 ml tūris, 100 aps./min.)	Laikas			
	Išsiskyrusio veikliojo ingrediento kiekis, %			
	po 1 val.	po 3 val.	po 5 val.	po 8 val.
Tramadolis 100-SL	38,90	63,46	77,09	90,44
Tramal® Retard 100	35,73	65,80	81,75	93,75

2 pavyzdys

a) 1-je tabletėje esanti farmacinė kompozicija:

Tramadolio hidrochloridas	0,1500 g	21,74 %
Dokozano rūgšties glicerilesteris	0,2550 g	36,96 %
Kalcio fosfato dihidratas	0,2655 g	38,48 %
Polivinilpirolidonas	0,0105 g	1,52 %
Koloidinis silicio dioksidas	0,0090 g	1,30 %

b) jos pagaminimo būdas:

Veiklusis ingredientas, sumaišytas su labai susmulkintu dokožano rūgšties glicerolio esteriu, turinčiu 1,5-60 mikrometrų dydžio daleles, kurio kiekis yra 36,96 % pagal masę, yra maišomas tinkamo tipo farmaciniame granuliatoriuje, tokiame kaip Diosna, kartu su kalcio fosfato dihidratu, kurio kiekis yra 38,48 % pagal masę, 3 minutes.

Tada, nepertraukiamai maišant, mišinys sudrėkinamas nejoninio vinilpirolidono polimero, turinčio santykinę molekulinę masę 25000, kurio kiekis yra 1,52 % pagal masę, tirpalu 60 % etanolyje.

Mišinys maišomas ir tokiu būdu susidaro aglomeratas.

Pagamintas aglomeratas išpilamas iš granulatoriaus į džiovinimo įtaisą su pseudoverdančiu sluoksniu, tokio kaip Glatt arba Aeromatic, indą ir džiovinamas 55 °C paduodamo oro temperatūroje tol, kol išeinančio oro temperatūra pasiekia 42 °C. Tada produktas turi nuo 0,5 % iki 1,2 % liekamosios drėgmės.

Išdžiovinto aglomerato dalelių dydis yra sureguliuojamas perleidžiant per sieta, turintį 1,25 mm mešų kraštus vibruojančiame įtaise, tokiame kaip Frewitt. Sureguliuotas aglomeratas perkeliamas į tinkamo tipo farmacinį homogenizatorių kubo arba galvos formos, pridama koloidinio silicio dioksido, kurio kiekis yra 1,3 % pagal masę, ir maišoma tol, kol mišinys pasidaro homogeninis. Gautas mišinys tabletuojamas rotacinėse tabletavimo mašinose tokio tipo kaip Manesty, Kilian, Fett ir t.t., gaunant apvalios formos plokščias tabletes su padalinimo griovelio.

Tabletės parametrai:

Išvaizda	nevisai baltos spalvos, lygi, plokščia, su padalinimo griovelio
Tabletės skersmuo (mm)	12
Tabletės aukštis (mm)	4,2-4,5
Tabletės vidutinė masė (g)	0,690
Tabletės atsparumas laužimui (N)	58-80

Šio išradimo veikliojo ingrediento ištirpimas pagal laiką ir jo palyginimas su produktu pagal EP 0624366 A1:

Pharmatest PTWS 3 tipo prietaisas:

Tirpinimo terpė Vanduo (37° temperatūra, 600 ml tūris, 100 aps./min.)	Laikas
--	--------

	Išsiskyrusio veikliojo ingrediento kiekis, %			
	po 1 val.	po 3 val.	po 5 val.	po 8 val.
Tramadolis 150-SL	40,32	67,12	80,24	95,09
Tramal® Retard 150	34,74	65,2	83,36	95,58

3 pavyzdys

a) 1-je tabletėje esanti farmacinė kompozicija:

Tramadolio hidrochloridas	0,1500 g	29,41 %
Dokozano rūgšties glicerilesteris	0,1700 g	33,33 %
Kalcio fosfato dihidratas	0,1770 g	34,71 %
Polivinilpirolidonas	0,0070 g	1,37 %
Koloidinis silicio dioksidas	0,0060 g	1,18 %

b) jos pagaminimo būdas:

Veiklusis ingredientas, sumaišytas su labai susmulkintu dokozano rūgšties glicerolio esteriu, turinčiu 1,5-60 mikrometrų dydžio daleles, kurio kiekis yra 33,33 % pagal masę, yra maišomas tinkamo tipo farmaciniame granuliatoriuje, tokiaime kaip Diosna, kartu su kalcio fosfato dihidratu, kurio kiekis yra 34,71 % pagal masę, 3 minutes.

Tada, nepertraukiamai maišant, mišinys sudrėkinamas nejoninio vinilpirolidono polimero, turinčio santykinę molekulinę masę 25000, kurio kiekis yra 1,37 % pagal masę, tirpalu 60 % etanolyje.

Mišinys maišomas ir tokiu būdu susidaro aglomeratas.

Pagamintas aglomeratas išpilamas iš granuliatoriaus į džiovinimo įtaisą su pseudoverdančiu sluoksniu, tokio kaip Glatt arba Aeromatic, indą ir džiovinamas 55 °C paduodamo oro temperatūroje tol, kol išeinančio oro temperatūra pasiekia 42 °C. Tada produktas turi nuo 0,5 % iki 1,2 % liekamosios drėgmės.

Išdžiovinto aglomerato dalelių dydis yra sureguliuojamas perleidžiant per sieta, turintį 1,25 mm mešų kraštus vibruojančiame įtaise, tokiaime kaip Frewitt. Sureguliuotas aglomeratas perkeliamas į tinkamo tipo farmacinį homogenizatorių kubo arba galvos formos, pridedama koloidinio silicio

dioksido, kurio kiekis yra 1,18 % pagal masę, ir maišoma tol, kol mišinys pasidaro homogeninis. Gautas mišinys tabletuojamas rotacinėse tabletavimo mašinose tokio tipo kaip Manesty, Kilian, Fett ir t.t., gaunant apvalios formos plokščias tabletes su padalinimo griovelio.

Tabletės parametrai:

Išvaizda	nevisai baltos spalvos, plokščia, su padalinimo griovelio
Tabletės skersmuo (mm)	11
Tabletės aukštis (mm)	4,41
Tabletės vidutinė masė (g)	0,510
Tabletės atsparumas laužimui (N)	58-75

Šio išradimo veikliojo ingrediento ištirpimas pagal laiką ir jo palyginimas su produktu pagal EP 0624366 A1:

Pharmatest PTWS 3 tipo prietaisas:

Tirpinimo terpė Vanduo (37° temperatūra, 600 ml tūris, 100 aps./min.)	Laikas			
	Išsiskyrusio veikliojo ingrediento kiekis, %			
	po 1 val.	po 3 val.	po 5 val.	po 8 val.
Tramadolis 150-SL	42,30	68,7	82,90	95,15
Tramal® Retard 150	34,74	65,2	83,36	95,58

4 pavyzdys

a) 1-je tabletėje esanti farmacinė kompozicija:

Tramadolio hidrochloridas	0,2000 g	26,85 %
Dokozano rūgšties glicerilesteris	0,3400 g	45,64 %
Kalcio fosfato dihidratas	0,1800 g	24,16 %
Polivinilpirolidonas	0,0100 g	1,34 %
Magnio stearatas	0,0150 g	2,010 %

b) jos pagaminimo būdas:

Veiklusis ingredientas, sumaišytas su labai susmulkintu dokozano rūgšties glicerolio esteriu, turinčiu 1,5-60 mikrometrų dydžio daleles, kurio

kiekis yra 45,64 % pagal masę, yra maišomas tinkamo tipo farmaciniame granuliatoriuje, tokiame kaip Diosna, kartu su kalcio fosfato dihidratu, kurio kiekis yra 24,16 % pagal masę, 3 minutes.

Tada, nepertraukiamai maišant, mišinys sudrėkinamas nejoninio vinilpirolidono polimero, turinčio santykinę molekulinę masę 25000, kurio kiekis yra 1,34 % pagal masę, tirpalu 60 % etanolyje.

Mišinys maišomas ir tokiu būdu susidaro aglomeratas.

Pagamintas aglomeratas išpilamas iš granulatoriaus į džiovinimo įtaiso su pseudoverdančiu sluoksniu, tokio kaip Glatt arba Aeromatic, indą ir džiovinamas 55 °C paduodamo oro temperatūroje tol, kol išeinančio oro temperatūra pasiekia 42 °C. Tada produktas turi nuo 0,5 % iki 1,2 % liekamosios drėgmės.

Išdžiovinto aglomerato dalelių dydis yra sureguliuojamas perleidžiant per sieta, turintį 1,25 mm mešų kraštus vibruojančiame įtaise, tokiame kaip Frewitt. Sureguliuotas aglomeratas perkeliamas į tinkamo tipo farmacinį homogenizatorių kubo arba galvos formos, pridedama magnio stearato, kurio kiekis yra 2,01 % pagal masę, ir maišoma tol, kol mišinys pasidaro homogeninis. Gautas mišinys tabletuojamas rotacinėse tabletavimo mašinose tokio tipo kaip Manesty, Kilian, Fett ir t.t., gaunant lygias, plokščias tabletes su padalinimo griovelio.

Tabletės parametrai:

Išvaizda	nuo baltos iki nevisai baltos spalvos, lygi, plokščia, su padalinimo griovelio
Tabletės skersmuo (mm)	13
Tabletės aukštis (mm)	4,88
Tabletės vidutinė masė (g)	0,745
Tabletės atsparumas laužimui (N)	70-90

Šio išradimo veikliojo ingrediento ištirpimas pagal laiką ir jo palyginimas su produktu pagal EP 0624366 A1:

Pharmatest PTWS 3 tipo prietaisas:

Tirpinimo terpė Vanduo (37° temperatūra, 600 ml tūris, 100 aps./min.)	Laikas
	Išsiskyrusio veikliojo ingrediento kiekis, %

	po 1 val.	po 3 val.	po 5 val.	po 8 val.
Tramadolis 200-SL	33,48	56,53	69,82	82,7
Tramal® Retard 200	35,60	66,50	83,90	95,8

5 pavyzdys

a) 1-je tabletėje esanti farmacinė kompozicija:

Tramadolio hidrochloridas	0,2000 g	21,74 %
Dokozano rūgšties glicerilesteris	0,3400 g	36,96 %
Kalcio fosfato dihidratas	0,3540 g	38,48 %
Polivinilpirolidonas	0,0140 g	1,52 %
Koloidinis silicio dioksidas	0,0120 g	1,30 %

b) jos pagaminimo būdas:

Veiklusis ingredientas, sumaišytas su labai susmulkintu dokozano rūgšties glicerolio esteriu, turinčiu 1,5-60 mikrometrų dydžio daleles, kurio kiekis yra 36,9 % pagal masę, yra maišomas tinkamo tipo farmaciniame granuliatoriuje, tokiame kaip Diosna, kartu su kalcio fosfato dihidratu, kurio kiekis yra 38,48 % pagal masę, 3 minutes.

Tada, nepertraukiamai maišant, mišinys sudrėkinamas nejoninio vinilpirolidono polimero, turinčio santykinę molekulinę masę 25000, kurio kiekis yra 1,52 % pagal masę, tirpalu 60 % etanolyje.

Mišinys maišomas ir tokiu būdu susidaro aglomeratas.

Pagamintas aglomeratas išpilamas iš granulatoriaus į džiovinimo įtaisą su pseudoverdančiu sluoksniu, tokio kaip Glatt arba Aeromatic, indą ir džiovinamas 55 °C paduodamo oro temperatūroje tol, kol išeinančio oro temperatūra pasiekia 42 °C. Tada produktas turi nuo 0,5 % iki 1,2 % liekamosios drėgmės.

Išdžiovinto aglomerato dalelių dydis yra sureguliuojamas perleidžiant per sieta, turintį 1,25 mm mešų kraštus vibruojančiame įtaise, tokiame kaip Frewitt. Sureguliuotas aglomeratas perkeliamas į tinkamo tipo farmacinį homogenizatorių kubo arba galvos formos, pridedama koloidinio silicio dioksido, kurio kiekis yra 1,30 % pagal masę, ir maišoma tol, kol mišinys

pasidaro homogeninis. Gautas mišinys tabletuojamas rotacinėse tabletavimo mašinose tokio tipo kaip Manesty, Kilian, Fett ir t.t., gaunant plokščias, pailgas tabletes su padalinimo grioveliu.

Tabletės parametrai:

Išvaizda	nevisai baltos spalvos, lygi, pailga, su padalinimo grioveliu
Tabletės skersmuo (mm)	18
Tabletės aukštis (mm)	6,6
Tabletės vidutinė masė (g)	0,920
Tabletės atsparumas laužimui (N)	70-90

Šio išradimo veikliojo ingrediento ištirpimas pagal laiką ir jo palyginimas su produktu pagal EP 0624366 A1:

Pharmatest PTWS 3 tipo prietaisas:

Tirpinimo terpė Vanduo (37° temperatūra, 600 ml tūris, 100 aps./min.)	Laikas			
	Išsiskyrusio veikliojo ingrediento kiekis, %			
	po 1 val.	po 3 val.	po 5 val.	po 8 val.
Tramadolis 200-SL	30,70	53,40	66,50	79,60
Tramal® Retard 200	35,60	66,50	83,90	95,8

Pramoninio pritaikymo galimybė

Šis išradimas gali būti naudojamas farmacijos pramonėje kontroliuojamo išsiskyrimo terapiniams preparatams, turintiems tramadolio hidrochlorido, gauti. Minėti preparatai yra naudojami įvairios kilmės ūmaus ir chroniško nuo vidutinio iki stipraus skausmo terapijoje, ypatingai chirurgijoje, akušerijoje, onkologijoje, reumatologijoje, ortopedijoje, po stomatologinių operacijų, neurologijoje ir kitose srityse. Jie taip pat yra tinkami išeminių ligų (tokių kaip miokardo infarktas ir kojos išemijos) skausmui malšinti.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolio hidrochlorido, besiskirianti tuo, kad joje yra nuo 100 iki 200 mg veikliojo ingrediento, sumaišyto su labai susmulkintais glicerolio esteriais su aukštesniosiomis riebalų rūgštimis, fosfato rūgšties šarminių metalų druskomis, nejoniniais vinilpirolidono polimerais, medžiagomis iš aukštesniųjų riebalų rūgščių druskų su žemės šarminiais metalais grupės ir silicio oksidais.
2. Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolio hidrochlorido, pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad joje yra labai susmulkintų glicerolio esterių su aukštesniosiomis riebalų rūgštimis, geriausia dokoza rūgšties glicerilesterio.
3. Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolio hidrochlorido, pagal 2 punktą, besiskirianti tuo, kad 90 % dokoza rūgšties glicerilesterio dalelių dydžių yra 1,5-60 mikrometrų ribose.
4. Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolio hidrochlorido, pagal 2 ir 3 punktą, besiskirianti tuo, kad joje yra aukštesniųjų riebalų rūgščių glicerilesterių nuo 10 iki 53 % pagal masę, geriau nuo 28 iki 47 % pagal masę.
5. Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolio hidrochlorido, pagal 1 ir 2 punktą, besiskirianti tuo, kad joje yra fosfato rūgšties šarminių metalų druskų, geriausia kalcio fosfato dihidrato, kurio kiekis yra nuo 20 iki 41 % pagal masę.
6. Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolio hidrochlorido, pagal 5 punktą, besiskirianti tuo, kad joje yra kalcio fosfato dihidrato, kurio kiekis yra geriausiai nuo 24 iki 39 % pagal masę.

7. Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolio hidrochlorido, pagal 1, 2 ir 5 punktus, besiskirianti tuo, kad joje yra nejoninių vinilpirolidono polimerų, turinčių santykinę molekulinę masę nuo 9000 iki 90000, kurių kiekis yra nuo 1,15 iki 1,75 % pagal masę.
8. Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolio hidrochlorido, pagal 7 punktą, besiskirianti tuo, kad joje yra nejoninių vinilpirolidono polimerų, turinčių santykinę molekulinę masę geriausiai nuo 25000 iki 30000, kurių kiekis yra geriausiai nuo 1,3 iki 1,55 % pagal masę.
9. Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolio hidrochlorido, pagal 1, 2, 5 ir 7 punktus, besiskirianti tuo, kad joje yra medžiagų iš aukštesniųjų riebalų rūgščių druskų su šarminiais žemės metalais grupės, kurių kiekis yra nuo 1,5 iki 3,2 % pagal masę.
10. Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolio hidrochlorido, pagal 9 punktą, besiskirianti tuo, kad joje yra medžiagų iš aukštesniųjų riebalų rūgščių druskų su šarminiais žemės metalais grupės, geriausia magnio stearato, kurio kiekis yra geriausiai nuo 1,8 iki 2,8 % pagal masę.
11. Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolio hidrochlorido, pagal 1, 2, 5, 7 ir 9 punktus, besiskirianti tuo, kad joje yra silicio oksidų, kurių kiekis yra nuo 1 iki 3,0 % pagal masę.
12. Kontroliuojamo išsiskyrimo farmacinė kompozicija, turinti tramadolio hidrochlorido, pagal 11 punktą, besiskirianti tuo, kad joje yra silicio oksidų, geriausia koloidinio silicio dioksido, kurio kiekis yra nuo 1,1 iki 2,1% pagal masę.
13. Farmacinės kompozicijos pagal 1-12 punktus pagaminimo būdas, besiskiriantis tuo, kad veiklusis ingredientas yra maišomas pridėjus labai susmulkintų glicerolio esterių su aukštesniosiomis riebalų rūgštimis

ir fosfato rūgštis šarminių metalų druskų, kur minėtas mišinys yra sudrėkintas nejoninio vinilpirolidono polimero tirpalu vandens ir etilo alkoholio mišinyje, ir mišinys yra aglomeruojamas.

14. Farmacinės kompozicijos pagaminimo būdas pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad veiklusis ingredientas yra maišomas pridėjus labai susmulkintų glicerolio esterių su aukštesniosiomis riebalų rūgštimis, geriausia dokozano rūgštis glicerilesterio, kurio dalelių dydis yra nuo 1 iki 100 μm , geriau nuo 1,5 iki 60 μm , kurio kiekis yra nuo 10 iki 53 % pagal masę, geriau nuo 28 iki 47 % pagal masę, kartu su fosfato rūgštis šarminių metalų druskomis, geriausia kalcio fosfato dihidratu, kurio kiekis yra nuo 20 iki 41 % pagal masę, geriau nuo 24 iki 39 % pagal masę.
15. Farmacinės kompozicijos pagaminimo būdas pagal 13 ir 14 punktą, besiskiriantis tuo, kad veikliojo ingrediento, glicerolio esterių su aukštesniosiomis riebalų rūgštimis ir fosfato rūgštis šarminių metalų druskų mišinys yra sudrėkinamas nejoninio vinilpirolidono polimero, turinčio santykinę molekulinę masę nuo 9000 iki 90000, geriau nuo 25000 iki 30000, kurio kiekis yra nuo 1,15 iki 1,75 % pagal masę, geriau nuo 1,3 iki 1,55 % pagal masę, tirpalu.
16. Farmacinės kompozicijos pagaminimo būdas pagal 13-15 punktus, besiskiriantis tuo, kad veikliojo ingrediento, glicerolio esterių su aukštesniosiomis riebalų rūgštimis ir fosfato rūgštis šarminių metalų druskų mišinys yra sudrėkinamas nejoninio vinilpirolidono polimero tirpalu vandenyje ir etilo alkoholyje, kurio kiekis yra nuo 30 iki 70 % pagal masę, geriau nuo 40 iki 60 % pagal masę.
17. Farmacinės kompozicijos pagaminimo būdas pagal 13-16 punktus, besiskiriantis tuo, kad mišinys yra maišomas ir aglomeruojamas, gautas aglomeratas džiovinamas tinkamu būdu panaudojant džiovinimą pseudoverdančiame sluoksnyje, džiovinimą kameroje arba vakuumini

džiovinimą taip, kad mišinyje būtų nuo 0,2 iki 1,5, geriau nuo 0,5 iki 1,2 %, drėgmės.

18. Farmacinės kompozicijos pagaminimo būdas pagal 13-17 punktus, besiskiriantis tuo, kad išdžiovinto aglomerato dalelių dydis yra padaromas toks, kad būtų patogus tabletavimo procesui, ir aglomeratas sumaišomas su medžiagomis iš aukštesniųjų riebalų rūgščių druskų su žemės šarminiais metalais grupės ir/arba silicio oksidais, ir šis mišinys yra maišomas tol, kol pasidaro homogeninis.
19. Farmacinės kompozicijos pagaminimo būdas pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad išdžiovinto aglomerato dalelių dydis yra padaromas toks, kad būtų patogus tabletavimo procesui, ir aglomeratas sumaišomas su medžiagomis iš aukštesniųjų riebalų rūgščių druskų su žemės šarminiais metalais grupės, geriausia magnio stearatu, kurio kiekis yra nuo 1,5 iki 3,2 % pagal masę, geriau nuo 1,8 iki 2,8 % pagal masę, ir/arba silicio oksidais, geriausia koloidiniu silicio dioksidu, kurio kiekis yra nuo 1 iki 3 % pagal masę, geriau nuo 1,1 iki 2,1 % pagal masę.
20. Farmacinės kompozicijos pagaminimo būdas pagal 13-19 punktus, besiskiriantis tuo, kad pagamintas mišinys yra tabletuojamas į tabletes, turinčias lęšio pavidalo, plokščią pailgą arba kitokias formas, taip, kad tablečių atsparumas laužimui būtų tarp 40 ir 110 N, geriau nuo 50 iki 90 N.