



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97777** (13) **C2**  
(51) МПК

**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/724** (2006.01)  
**A61K 31/19** (2006.01)  
**A61K 31/215** (2006.01)  
**A61K 36/534** (2006.01)  
**A61K 31/515** (2006.01)  
**A61K 31/5513** (2006.01)  
**A61P 25/20** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2011 07556**  
(22) Дата подання заявки: **16.06.2011**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.03.2012**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.11.2011, Бюл.№ 22**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.03.2012, Бюл.№ 5**

(72) Винахідник(и):  
**Жебровська Філя Іванівна (UA),**  
**Костюк Григорій Вікторович (UA),**  
**Ванат Михайло Дмитрович (UA),**  
**Борщевська Марина Іллінічна (UA),**  
**Борщевський Геннадій Ілліч (UA)**  
(73) Власник(и):  
**Жебровська Філя Іванівна,**  
вул. Старицького, 6, м. Київ, 04078 (UA),  
**Костюк Григорій Вікторович,**  
вул. Старицького, 6, м. Київ, 04078 (UA),  
**Ванат Михайло Дмитрович,**  
вул. Ніколаєва, 9, кв. 16, м. Київ, 02225 (UA),  
**Борщевська Марина Іллінічна,**  
вул. Маршала Жукова, 31-а, кв. 2, м. Київ, 02166 (UA),  
**Борщевський Геннадій Ілліч,**  
вул. Маршала Жукова, 33-а, кв. 92, м. Київ, 02166 (UA)  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
UA 81623 C2, 25.01.2008  
UA 65460 A, 15.03.2004  
UA 23544 U, 25.05.2007  
UA 20041008755, 15.02.2005

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ СЕДАТИВНОЇ І СПАЗМОЛІТИЧНОЇ ДІЇ У ФОРМІ СУБЛІНГІВАЛЬНОЇ ТАБЛЕТКИ

### (57) Реферат:

Винахід належить до фармацевтичної галузі і стосується способу одержання лікувального засобу седативної і спазмолітичної дії у формі сублінгвальної таблетки. Спосіб передбачає приготування тритураційних сумішей 1) комплексу бета-циклодекстрину з етиловим ефіром альфа-бромізовалеріанової кислоти, 2) комплексу бета-циклодекстрину з включенням олії м'яти, 3) наповнювача з речовиною седативної дії, змішування тритураційних сумішей з рештою наповнювача, опудрювання та таблетування.

UA 97777 C2



Винахід належить до фармацевтичної промисловості, зокрема до лікувальних засобів седативної, судинорозширювальної і спазмолітичної дії та способів їх отримання. Лікувальний засіб може бути використаний для лікування неврозів, що супроводжуються підвищеною збудливістю, безсонням, при істерії, в комплексному лікуванні легких нападів стенокардії, гіпертонічної хвороби, тахікардії функціонального ґенезу, при спазмах шлунка та кишечника, метеоризмі.

Відомий «Заспокійливий та снодійний засіб» патент України № 77909 від 15.01.2007, опубл. Бюл. № 1, 2007 рік. Заспокійливий та снодійний засіб, який містить етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти, олію м'яти, спирт етиловий, розчин ментолу в ментиловому ефірі, олію хмелю, кислоту оцтову розведену та натрію ацетат тригідрат, в наступній кількості інгредієнтів, мас. %:

етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти	1,8-2,8
розчин ментолу в ментиловому ефірі кислоти	5,06-8,0
ізовалеріанової олія м'яти	0,1-0,2
олія хмелю	0,01-0,04
натрію ацетату тригідрат	0,4-0,8
кислота оцтова розведена	0,1-0,5
спирт етиловий	60,00-80,00
вода очищена	решта.

Недоліком аналога є те, що в екстрених випадках важко скористатися цим лікувальним засобом (краплі), для цього хотілося б мати зручнішу форму з більш точним дозуванням, наприклад таблетку для перорального застосування з фіксованим вмістом діючих речовин або сублінгвальну таблетку.

Відомий також «Лікарський засіб седативної і спазмолітичної дії» патент України № 24955 (Штейнґарт, Рибчук)

етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти	1,37-8,2
фенобарбітал	1,25-7,5
олія м'яти перцевої	0,16-0,58
мікрокристалічна целюлоза	10-25
порошок з розвиненою поверхнею кристалів	1-6
допоміжні речовини	решта.

Причому таблетки вкривають оболонкою, до складу якої входить бета-циклодекстрин або його похідні.

Недоліком аналога є те, що, враховуючи різні фізико-хімічні властивості етилового ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти, олії м'яти перцевої і фенобарбіталу - важко отримати стабільний комплекс з бета-циклодекстрином при одночасному змішуванні.

Спосіб одержання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії, патент № 81623 (Рибчук В.М.) шляхом змішування активних речовин з допоміжними речовинами, спочатку готують комплекс, для чого готують розчин етилового ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої за допомогою пропелерної мішалки при швидкості обертання 300-800 об/хв. протягом 2-5 хв. Після цього зволожують бета-циклодекстрин спочатку водою очищеною потім - приготованим розчином етилового ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої при швидкості обертання мішалки 10-100 об/хв. протягом 4-10 хв., отриманий вологий комплекс вивантажують та сушать на стелажах протягом 2-2,5 діб, контролюючи під час сушіння «втрату в масі при висушуванні» за допомогою аналізатора вологості, після висушування комплекс подрібнюють у діжі міксера при швидкості обертання мішалки 50-200 об/хв. протягом 20-300 с та досушують його не менше 12 год., далі комплекс калібрують за допомогою турбокалібратора крізь терку з розміром отворів 1,0 мм при швидкості обертання крильчатки 300-800 об/хв., одночасно готують допоміжні речовини - наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини, коригенти смаку, потім завантажують у бін приготований комплекс, фенобарбітал, наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини, коригенти смаку та змішують масу у змішувачі при швидкості обертання 6,0 об/хв., протягом 40-50 хв., далі отриману масу калібрують крізь сито з розміром отворів 0,8 мм та швидкості обертання крильчатки 400-500 об/хв., після цього масу знову змішують у змішувачі при швидкості

обертання 6,0 об./хв. протягом 2-5 хв., а кінцеву суміш переводять у форму одиничного дозування.

Недоліками прототипу є довготривалий процес сушіння 2-2,5 доби, висока енергоємність (багато стадій перемішування з високою швидкістю), необхідність калібрування, та той факт, що при одночасній загрузці в бін всіх діючих компонентів, важко отримати таблетку з однорідністю дозування в усьому об'ємі таблетмаси.

Технічна задача - розробка способу одержання лікарського засобу седативної і спазмалітичної дії у формі сублінгвальної таблетки (зручної для вживання форми), шляхом спрощення технології, зменшення трудозатрат, зменшення енергозатрат, одержання розчинних у воді комплексів діючих речовин у формі мікрогранул з покращеною біодоступністю.

Запропонований спосіб одержання лікарського засобу седативної і спазмалітичної дії у формі сублінгвальної таблетки має ряд істотних переваг над іншим (найчастіше пероральним) способом застосування, найважливіший - це швидке введення діючих речовини, які не взаємодіють з несприятливим середовищем шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та проникають в кров в обхід ШКТ, одержання стійких комплексів не потребує покриття таблетки оболонкою, одержання практично розчинних у воді діючих речовин майже без запachu.

Поставлена технічна задача вирішується способом одержання лікарського засобу седативної і спазмалітичної дії у формі сублінгвальної таблетки, який включає одержання мікрогранул бета-циклодекстрину з включеним етиловим ефіром альфа-бромізовалеріанової кислоти, потім одержання мікрогранул бета-циклодекстрину з включенням олії м'яти, приготуванням тритураційних сумішей: 1) комплексу бета-циклодекстрину з альфа-бромізовалеріановою кислотою; 2) комплексу бета-циклодекстрину з олією м'яти; 3) наповнювача з речовиною седативної дії (фенобарбітал або діазепам, або гідазепам, або їх прохідні), змішування тритураційних сумішей з рештою наповнювача, опудрювання та таблетування. На стадії одержання розчину циклодекстрину з етиловим ефіром альфа-бромізовалеріанової кислоти розчиняють наважку (10 г в 100 мл) бета-циклодекстрину в суміші етанол-вода (співвідношення 2:1), перемішують протягом 15-20 хв. при кімнатній температурі (швидкість обертання 200-300 об/хв.), одержують прозорий розчин без ополісценції. Потім в розчин бета-циклодекстрину вводять етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти у співвідношенні 1:10 і перемішують протягом 15-20 хвилин. Розчин прозорий. Наступна стадія: одержання мікрогранул альфа-бромізовалеріанової кислоти: розчин із попередньої стадії заливають у колбу роторно-плівкового випаровувача і випаровують при наступних параметрах: температура бані 40 °С; швидкість обертання 60 об/хв., тиск 15 мВаг. На поверхні колби утворюються кристали білого кольору. Критерій закінчення процесу - температура парів 17 °С. Коли температура парів досягне 17 °С процес зупиняють. Виключають вакуум і висушують отриманий комплекс, видаляють залишкову вологу, в колбі при 40 °С протягом 40 хвилин. Мікрогранули комплексу бета-циклодекстрину з альфа-бромізовалеріановою кислотою видаляють із колби вручну. Визначають ступінь включення в бета-цикл о декстрин. Потім одержують мікрогранули бета-циклодекстрину з включенням олії м'яти, для цього розчиняють наважку (10 г в 100 мл) бета-циклодекстрину в суміші етанол-вода (співвідношення 2:1), перемішують протягом 15-20 хв. при кімнатній температурі (швидкість обертання 200-300 об/хв.). Після розчинення - розчин прозорий.

В одержаний розчин бета-циклодекстрину вводять олію м'яти у співвідношенні 1:10 і перемішують протягом 15-20 хв. Розчин мутний. Одержаний розчин відфільтровують на нутч-фільтрі. Одержані мікрогранули комплексу бета-циклодекстрину з олією м'яти сушать при 40 °С. Визначають ступінь включення масла м'яти в бета-циклодекстрин.

Одержання тритураційних сумішей 1,2,3 (діючих речовин з наповнювачем).

Змішують мікрогранули 1 і 2 у відповідності з таблицею. Одержують тритураційну суміш фенобарбіталу або діазепаму, або гідазепаму, або їх похідних в фармацевтично допустимій дозі із сумішшю 1, 2 шляхом тритурації. Всі три суміші вводять в наповнювач (напр. лактозу), опудрюють стеаратом магнію або стеариновою кислотою і таблетують.

## Склад таблетки в препараті Корвалол, таблетки

Складові речовини	Вміст в одній таблетці (доза 10 капель), мг	Вміст в одній таблетці (доза 15 капель), мг
етилового ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти	7,87-8,69 мг	11,79-13,04 мг
фенобарбітал або діазепам, або гідазепам, або їх похідні	7,18-7,94 мг	10,77-11,91 мг
олія м'яти	0,53-0,65 мг	0,79-0,97 мг
допоміжні речовини: (лактоза, бета-циклодекстрин, магнію стеарат або стеаринова кислота,)	решта	решта
(лактоза, бета-циклодекстрин, магнію стеарат або стеаринова кислота)	решта	решта

Технічний результат - групою авторів розроблено спосіб одержання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії у формі сублінгвальної таблетки (зручної для вживання форми), шляхом спрощення технології, зменшення трудозатрат, зниження енергозатрат, одержано розчинні у воді комплекси діючих речовин у формі мікрогранул з покращеною біодоступністю.

Промислове застосування - авторами виготовлено кілька пробних партій сублінгвальної таблетки Корвалолу на базі виробничих потужностей ВАТ «ФАРМАК», підготовлена необхідна документація для промислового впровадження.

## ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Спосіб одержання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії у формі сублінгвальної таблетки, який включає приготування тритураційних сумішей 1) комплексу бета-циклодекстрину з етиловим ефіром альфа-бромізовалеріанової кислоти, 2) комплексу бета-циклодекстрину з включенням олії м'яти, 3) наповнювача з речовиною седативної дії, змішування тритураційних сумішей з рештою наповнювача, опудрювання та таблетування.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як речовину седативної дії використовують фенобарбітал або діазепам, або гідазепам, або їх похідні.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що на стадії одержання розчину бета-циклодекстрину з етиловим ефіром альфа-бромізовалеріанової кислоти розчиняють наважку бета-циклодекстрину в суміші етанол-вода, перемішують, при кімнатній температурі, розчин прозорий без ополісценції, потім в розчин бета-циклодекстрину вводять етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти у перемішують.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що одержання мікрогранул альфа-бромізовалеріанової кислоти проводять із розчину, який заливають у колбу роторно-плівкового випаровувача і випаровують, при температурі до утворення на поверхні колби кристалів білого кольору, виключають вакуум і висушують, видаляючи залишкову вологу.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що мікрогранули бета-циклодекстрину з включенням олії м'яти одержують, розчиняючи наважку бета-циклодекстрину в суміші етанол-вода, перемішують при кімнатній температурі, в одержаний розчин бета-циклодекстрину вводять олію м'яти, перемішують, одержаний розчин відфільтровують, а одержані мікрогранули сушать.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що всі одержані в процесі тритураційні суміші вводять в наповнювач, опудрюють ковзкою речовиною, наприклад стеаратом магнію або стеариновою кислотою, і таблетують.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601