



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **98498**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 33/44 (2006.01)

A61K 33/08 (2006.01)

C08K 3/36 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2010 00501**

(22) Дата подання заявки: **19.01.2010**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **25.05.2012**

(41) Публікація відомостей **25.07.2011, Бюл.№ 14**
про заяву:

(46) Публікація відомостей **25.05.2012, Бюл.№ 10**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

Ніколаєв Володимир Григорович (UA)

(73) Власник(и):

Ніколаєв Володимир Григорович,
вул.Маршала Конєва, 9, кв.45, м.Київ, 03191
(UA)

(74) Представник:

Собко Ніна Іванівна, реєстр. №160

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

BG 63620 B1 31.07.2002

RU 2322970 C2 27.04.2008

EP 0906753 A1 07.04.1999

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО СУСПЕНДУВАННЯ АБО РОЗЧИНЕННЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, а саме до способу одержання швидкорозчинної твердої лікарської форми активованого вугілля. Заявлений спосіб полягає у змішуванні активованого вугілля з пірогенним діоксидом кремнію Аеросилом, введенні до суміші дистильованої води у кількості, що достатня для утворення вологої маси, із наступним формуванням твердої лікарської форми, яку висушують до стану формування сухого гелю діоксиду кремнію (ксерогелю).

UA 98498 C2

Винахід належить до медицини, а саме: до фармацевтичної промисловості і спеціально призначений для одержання лікарських твердих форм, швидкорозчинних у воді або утворюючих в ній тонку дисперсію, при цьому лікарським препаратам надається зручна для вживання форма.

Відомий спосіб одержання твердої лікарської форми дигідропіридину А у вигляді порошку, гранул або пігулок шляхом змішування останнього з оксипропілметилцелюлозою, гранулювання і таблетування; перед змішуванням цільовий продукт розчиняють в органічному розчиннику (етанолі), розчинник упарюють, а дигідропіридин А і оксипропілметилцелюлозу беруть у співвідношенні 1:3-1:7 (Патент № 13210, МПК 7 А61К 31/44, UA).

Недоліком відомого способу є те, що за цим способом тверда лікарська форма повільно розпадається або розчиняється при її застосуванні.

Найбільш близьким за технічною суттю до способу, що заявляється, є вибраний за прототип спосіб одержання лікарських препаратів на носію, який полягає в тому, що діючу речовину і матеріал підкладки у вигляді порошку змішують і, за можливістю, дегазують, суміш перемелюють у млину, у якому помольна камера насичена парами одного або більше розчинників, здібних розчиняти діючу речовину, по закінченню помелу продукт висушують і просіюють (Патент № 2097027 МПК 6 А61К 31/00 RU).

Недоліком відомого способу є те, що одержані таким чином лікарські препарати мають невисоку швидкість розчинення, що уповільнює їх фармакокінетику або потребує попереднього розчинення чи суспендування у воді.

В основу винаходу поставлена задача створення способу одержання твердих лікарських форм для екстемпорального суспендування або розчинення, який за рахунок використання додаткових елементів та нового зв'язуючого забезпечує значне зменшення часу розпадання або розчинення твердої лікарської форми при одночасному збереженні властивостей діючої речовини (субстанції).

Поставлена задача вирішується тим, що в способі одержання твердих лікарських форм для екстемпорального суспендування або розчинення, що полягає в змішуванні субстанції та допоміжних речовин, якими є наповнювач, зв'язуюча речовина, розчинник, з подальшим формуванням та висушуванням, згідно до винаходу, при змішуванні додатково вводять газотворюючий елемент, а як зв'язуючий використовують пірогенний діоксид кремнію (аеросил), який беруть у кількості $(1 \div 50)$ мас.% до сухої маси суміші, при цьому наночастки пірогенного діоксиду кремнію (аеросил) утворюють суспензію, що розподілена між компонентами суміші, а подальше висушування проводять до стану трансформації цієї суспензії у гідрофільний сухий гель (ксерогель), як розчинник використовують воду або спирт, або хлороформ.

Введення при змішуванні газотворюючого елемента дозволяє при розчиненні або суспендуванні лікарської форми, наприклад у воді, використати вивільнення газу для розриву зв'язків між компонентами готової лікарської форми і прискорити процес її розчинення або суспендування.

Використання як зв'язуючого пірогенного діоксиду кремнію (аеросил), який беруть у кількості $(1 \div 50)$ мас. % до сухої маси суміші, при цьому наночастки пірогенного діоксиду кремнію (аеросил) утворюють суспензію, що розподілена між компонентами суміші, дозволяє при подальшому висушуванні одержати спочатку гідрогель, а потім - ксерогель, що зв'яже компоненти у суміші, даючи готову тверду лікарську форму. При контакті готової твердої лікарської форми з водою гідрофільний ксерогель SiO_2 сприяє швидкому проникненню води між частинками суміші та активації газотворюючого компоненту з бурхливим вивільненням газу, що і призводить до швидкого розпадання (розчинення) твердої лікарської форми.

Висушування проводять до стану утворення сухого гелю (ксерогель), який сприяє швидкому розчиненню (суспендування) твердої лікарської форми у воді.

Використання при приготуванні твердої лікарської форми як розчинників води або, в залежності від фізико-хімічних властивостей субстанції та газотворюючого (газонеусучого) елемента, спирту або хлороформу, дозволяє одержати при випаровуванні цих розчинників ксерогель аеросилу, зберігаючи при цьому корисні властивості газотворюючого елемента і створюючи таким чином умови для швидкого розчинення(суспендування) твердої лікарської форми у воді.

Суть способу, що заявляється, пояснюється конкретними прикладами його здійснення.

Приклад 1.

Сухий порошок медичного активованого вугілля марки ZL-302 змішують з пірогенним діоксидом кремнію (аеросил 380) у пропорціях: 99:1, 98:2, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60 з доданням дистильованої води у кількості, що достатня для виготовлення вологої

маси, придатної для грануляції. Виготовлену вологу масу піддають грануляції з подальшим висушуванням. Таким чином, розчинником в цьому прикладі є вода, а газоутворюючим (газонесучим) елементом виступає сама субстанція - сухе активоване вугілля, що містить у своїх порах вільні та адсорбовані гази повітря. При контакті з водою та газовиділенні гранули розпадаються, утворюючи суспензію.

5

Результати оцінки швидкості розчинення гранул наведені у Таблиці 1.

Таблиця 1

Співвідношення активованого вугілля та аеросилу у масових частках	99:1	98:2	95:5	90:10	85:15	80:20	70:30	60:40	50:50	60:40
Час розпадання гранул (сек.)	1,0	1,0	1,5	1,5 ÷ 2	3 ÷ 4	4 ÷ 6	6 ÷ 9	15	32	≥ 60
Результати досліджень	Бурхливе газовиділення, гранули мають дуже малу міцність	Бурхливе газовиділення, гранули мають малу міцність	Бурхливе газовиділення, міцність гранул близька до задовільної	Бурхливе газовиділення, міцність гранул задовільна	Виділення газу дещо уповільнене, міцність гранул задовільна	Виділення газу уповільнене, міцність гранул висока	Виділення газу уповільнене, міцність гранул висока	Виділення газу уповільнене, міцність гранул висока	Виділення газу повільне, для утворення суспензії потрібне перемішування	Виділення газу повільне, для утворення суспензії потрібне енергійне перемішування

З Таблиці 1 можна зробити висновок, що швидкість розпадання гранул залежить від вмісту в них діоксиду кремнію (аеросил).

10

Для порівняння, час розпадання сухих гранул, де зв'язуючим є 5% розчин крохмалю, цей час складає біля 30 хв., а утворення суспензії потребує енергійного перемішування.

З Таблиці 1 також виходить, що заявлений спосіб працює у діапазоні вмісту масових відсотків діоксиду кремнію від 1 до 50 з оптимумом для вжитих конкретних технологічних умов формування гранул від 5 до 20 відсотків вмісту діоксиду кремнію.

15

Приклад 2.

Сухий порошок медичного активованого вугілля марки ZL-302 змішують з пірогенним діоксидом кремнію (аеросил 380) у пропорціях: 99:1, 98:2, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60 з доданням дистильованої води у кількості, що достатня для виготовлення вологої маси, придатної для грануляції та піддають грануляції, таблетуванню та висушуванню. При контакті з водою та газовиділенні таблетки розпадаються, утворюючи суспензію.

20

Результати оцінки швидкості розчинення гранул наведені у Таблиці 2.

Таблиця 2

Співвідношення активованого вугілля та аеросилу у масових частках	99:1	98:2	95:5	90:10	85:15	80:20	70:30	60:40	50:50	60:40
Час розпадання гранул (сек.)	1	1 ÷ 2	2	2 ÷ 3	3 ÷ 4	4 ÷ 5	5 ÷ 7	7 ÷ 10	20	≥ 60
Результати досліджень	Бурхливе газовиділення, таблетки мають дуже малу міцність	Бурхливе газовиділення, таблетки мають малу міцність	Бурхливе газовиділення, міцність таблеток близька до задовільної	Бурхливе газовиділення, міцність таблеток задовільна	Виділення газу дещо уповільнене, міцність таблеток задовільна	Виділення газу уповільнене, міцність таблеток висока	Виділення газу уповільнене, міцність таблеток висока	Виділення газу уповільнене, міцність таблеток висока	Виділення газу повільне, для утворення суспензії потрібне перемішування	Виділення газу повільне, для утворення суспензії потрібне енергійне перемішування

Для порівняння, час розпадання таблетки вугілля активованого, виготовленого з 5 % домішкою крохмалю як зв'язуючого, складає біля 40 хвилин, причому для одержання суспензії потрібне енергійне перемішування.

Таким чином, при конкретно вжитій технології гранулювання та таблетування, оптимум вмісту пірогенного діоксиду кремнію, при якому одержано дещо міцні та швидко розпадаючі таблетки, становить (1(H₂O)%).

В Таблиці 3 наведені результати вимірювання ємності таблетки активованого вугілля із вмістом 10% пірогенного діоксиду кремнію (SiCh), що взятий як зв'язуючий, з відповідними елементами фармакопейної таблетки вугілля активованого (Carbo Activatus).

Таблиця 3

Маркер (мг/г)	Метиленовий синій М.в. 374D	Креатинін М.в.113D	Вітамін B ₁₂ М.в.1355D	Білірубін М.в.585D	Альбумін М.в.63000D
Зразок таблетки					
З вмістом 10 % пірогенного діоксиду кремнію	55,0	33,3	170,2	16,4	181,0
Carbo Aktivatus	107,0	17,5	28,5	2,33	12,0

З Таблиці 3 можна зробити висновок, що використання ксерогелю SiO₂ як зв'язуючого дає таблетки з набагато більшою сорбційною ємністю за основними маркерами (стандартний барвник метиленовий синій, низькомолекулярний водорозчинний метаболіт креатинін, середньомолекулярна сполука вітамін B₁₂, білок - зв'язаний метаболіт білірубін, високомолекулярний білок альбумін), ніж ті, що існують зараз на фармацевтичному ринку. Таким чином, запропонований спосіб не шкодить якості субстанції, в даному випадку - ємності вуглецевого сорбенту (активованого вугілля).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 Спосіб одержання твердої лікарської форми для екстемпорального суспендування або розчинення, що полягає в змішуванні субстанції та допоміжних речовин, якими є зв'язуюча речовина та розчинник, з подальшим формуванням та висушуванням, який **відрізняється** тим, що як субстанцію використовують активоване вугілля, як зв'язуючу речовину – пірогенний діоксид кремнію Аеросил, при цьому активоване вугілля у кількості 98-85 мас.% у розрахунку на суху масу суміші змішують із 2-15 мас.% Аеросилу, до суміші вводять дистильовану воду, як розчинник, у кількості, що достатня для утворення вологої маси, із наступним формуванням твердої лікарської форми, яку висушують до стану формування сухого гелю діоксиду кремнію (ксерогелю).
- 10

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

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