



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83783** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**C07D 243/26** (2006.01)  
**A61K 31/00**  
**A61K 36/534** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2013 05129</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Редер Анатолій Семенович (UA),</b> <b>Кіріак Андрій Вікторович (UA),</b> <b>Кашуцький Сергій Миколаєвич (UA),</b> <b>Литвинюк Владислав Степанович (UA),</b> <b>Андронаті Кирило Сергійович (UA),</b> <b>Макошиба Людмила Анатоліївна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>22.04.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ТОВАРИСТВО З ДОДАТКОВОЮ</b> <b>ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ІНТЕРХІМ",</b> Львосторфська дорога, 86, м. Одеса, 65080 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.09.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Михайлова Тетяна Вікторівна, реєстр.</b> <b>№84</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.09.2013, Бюл.№ 18</b>	

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ СЕДАТИВНОЇ, СУДИНОРОЗШИРЮВАЛЬНОЇ ТА СПАЗМОЛІТИЧНОЇ ДІЇ У ТВЕРДІЙ ФОРМІ (ТАБЛЕТОК, СУБЛІНГВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК АБО КАПСУЛ)****(57) Реферат:**

Спосіб одержання лікарського засобу седативної, судинорозширювальної та спазмолітичної дії у твердій формі (таблеток, сублінгвальних таблеток або капсул) шляхом змішування активних речовин, до яких входять етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, олія м'яти перцевої та фенобарбітал з допоміжними речовинами, де як останні використовують наповнювачі, розпушувачі, коригенти смаку, ковзні речовини, при цьому спочатку готують комплекс активних речовин, який сушать, калібрують, додають фенобарбітал та допоміжні речовини, змішують, кінцеву суміш таблетують або капсулюють та фасують у блістери. Спочатку отримують комплекс  $\beta$ -циклодекстрину з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти у присутності кальцію гідрофосфату дигідрату (КГФД), потім отримують комплекс  $\beta$ -циклодекстрину з олією м'яти перцевої у присутності КГФД, після цього два отриманих твердих комплекси змішують з фенобарбіталом та допоміжними речовинами, а отриману таблетмасу переводять у форму одиничного дозування.

**UA 83783 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до лікарських препаратів, що містять органічні активні інгредієнти, а саме до способу отримання лікарського засобу, що проявляє седативну, судинорозширювальну і спазмолітичну дію.

Відомий спосіб одержання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії шляхом змішування активних речовин, до яких входить етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, фенобарбітал та олія м'яти перцевої з допоміжними речовинами, при цьому спочатку готують комплекс, для чого готують розчин етилового ефіру  $\alpha$ -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  $\beta$ -циклодекстрин спочатку водою очищеною, а потім - приготованим розчином етилового ефіру  $\alpha$ -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. Як наповнювачі використовують речовини, що вибрані з ряду: лактоза, глюкоза, цукор, кальцію дифосфат, сорбіт, маніт, мальтодекстрин, гліцин, лейцин, та/або їх суміші. Як розпушувачі використовують речовини, що вибрані з ряду: крохмаль та його похідні, мікрокристалічна целюлоза, кросповідон, кроскармелоза та/або їх суміші. Як коригенти смаку використовують речовини, що вибрані з ряду: цукор, глюкоза, продукти стевії, маніт, сорбіт, аспартам та/або їх суміші. Як ковзні речовини використовують речовини, що вибрані з ряду: магнію стеарат, кальцію стеарат, кислота стеаринова, тальк, аеросил та/або їх суміші (див. пат. UA № 81623 МПК (2006) A61K 31/21, A61K 36/534 опубл. 25.01.2008 р. Бюл. №2).

Відомий спосіб вибрано за найближчий аналог.

Найближчий аналог і спосіб, що заявляється, мають такі спільні ознаки:

- для утворення комплексу з активними речовинами використовують  $\beta$ -циклодекстрин, етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олію м'яти перцевої;
- таблетмасу готують шляхом змішування комплексу з активними речовинами та фенобарбіталом і допоміжними речовинами;
- як допоміжні речовини використовують наповнювачі, розпушувачі, коригенти смаку, ковзні речовини;
- твердий лікарський засіб отримують у формі таблеток або капсул;
- таблетки або капсули фасують у блістери на термофасувальній блістерній машині, упаковують за допомогою пакувальної машини.

Але відомий спосіб має ряд недоліків:

- спосіб отримання комплексу, шляхом додавання розчину, до складу якого одночасно входять обидва активних фармацевтичних інгредієнта (АФІ) - етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олія м'яти перцевої, накладає серйозні обмеження на кількісне дозування кожного з АФІ у складі твердого лікарського засобу. Логічно припустити, що субстанції, які мають різну хімічну структуру, розміри молекул, а також вступають у комплексоутворення у масовому співвідношенні ефір: масло 14:1, будуть з різною швидкістю зв'язуватись з  $\beta$ -циклодекстрином, а тому доцільним було би проводити роздільне комплексоутворення, для оптимізації параметрів процесу отримання кожного із комплексів, таких як тривалість та інтенсивність перемішування;

- у наведених у винаході прикладах 1 та 2 вказано склад лікарського засобу, з якого шляхом розрахунку випливає, що мольні співвідношення компонентів в одній дозованій одиниці складає 2,5: 1, для співвідношення етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти:  $\beta$ -циклодекстрин відповідно. На підставі відомих з літератури фактів про стехіометрію комплексоутворення циклодекстринів, доцільно припустити, що для повного зв'язування ефіру мольне співвідношення ефір:  $\beta$ -циклодекстрин має складати 1:1, чи  $\beta$ -циклодекстрин потрібно брати у надлишку. Зазначений у найближчому аналозі надлишок ефіру, та той факт, що в реакцію комплексоутворення додатково мають вступати ще й компоненти олії м'яти перцевої,

приведена кількість  $\beta$ -циклодекстрину може бути недостатньою для повного зв'язування двох АФІ у комплекси;

- зазначений у найближчому аналозі факт, що отриманий вологий комплекс сушать протягом 2-2,5 діб, вказує на те, що комплекс отримують, відомим з літератури, "способом пасти". Даний спосіб полягає у зволоженні  $\beta$ -циклодекстрину об'ємом води достатнім для отримання пастоподібної маси (звичайно у співвідношенні циклодекстрин: вода =1:1), яка містить значну частину рідкої фази, що представляє собою насичений водний розчин циклодекстрину. До такої "пасти" прибавляють інший компонент, який буде вступати в реакцію комплексоутворення. Зазначений спосіб має ряд недоліків, через те, що отриманий у зазначений спосіб комплекс містить значну кількість вологи, що потребує тривалого часу на сушку, окрім того пастоподібний комплекс є нетехнологічним продуктом, через в'язкість та липкість, і потребує спеціалізованого обладнання для ефективного перемішування на стадії виготовлення та подальшого вивантаження;

- сушка комплексу здійснюється протягом 2-2,5 діб, після якої комплекс калібрують та досушують не менше 12 годин, таким чином запропонований спосіб є довготривалим та містить додаткову стадію подрібнення;

- калібрація готової таблетмаси є додатковою операцією, яка збільшує технологічний час виготовлення препарату, при цьому додаткові калібрації вводять у технологічний процес, коли неможливо досягнути однорідності розподілення АФІ на попередніх стадіях, у зв'язку з їх неефективністю;

- двократне довготривале змішування компонентів таблетмаси, на стадії змішування АФІ з допоміжними компонентами (40-50 хв.), а також додаткове змішування після калібрації таблетмаси (30-40 хв.) може призводити до небажаних сегрегацій АФІ та допоміжних компонентів, неоднорідності розподілення АФІ, змінювати показники плинності та технологічності таблетмаси, що є критичним на стадії таблетування або капсулювання;

- використання нетехнологічного обладнання та способу проведення сушки комплексів.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити технологічний спосіб одержання лікарського засобу седативної, судинорозширювальної та спазмолітичної дії у твердій формі (таблеток, сублінгвальних таблеток або капсул) з оптимальною тривалістю технологічного процесу та допоміжних операцій, використанням ефективного сучасного обладнання та мінімальними трудовими затратами.

Поставлена задача вирішується тим, що спочатку отримують комплекс  $\beta$ -циклодекстрину з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти у присутності кальцію гідрофосфату дигідрату (КГФД), для чого в апараті для проведення вологої грануляції з лопастною мішалкою або в грануляторі з підвищеним зусиллям зсуву з мішалкою типу "крило", або в апаратах аналогічного типу змішують  $\beta$ -циклодекстрин та КГФД, отриману суміш зволожують регламентованою кількістю води та додають етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, перемішують, вивантажують, вологий комплекс калібрують на калібраторі осцилюючого типу або конічному ситовому калібраторі, сушать протягом 1-1,5 години у грануляторі-сушарці псевдорозрідженого шару при температурі вхідного повітря 22-25 °С та калібрують, далі отримують комплекс  $\beta$ -циклодекстрину з олією м'яти перцевої у присутності КГФД, для чого змішують  $\beta$ -циклодекстрин та КГФД, отриману суміш зволожують регламентованою кількістю води та додають олію м'яти перцевої, потім два отриманих твердих комплекси змішують з фенобарбіталом та допоміжними речовинами, а отриману таблетмасу переводять у форму одиничного дозування. При цьому, як наповнювач використовують StarLac - комбінований продукт на основі лактози та крохмалю, що призначений для прямого пресування, як розпушувачі використовують суміш, до складу якої входять солі поперечно-зшиті карбоксиметилцелюлози та різні типи поперечно-зшитого полівінілпірролідону, як коригенти смаку використовують манітол, калію ацесульфам, лимонну кислоту, цитрат натрію та/або їх суміші, як ковзні речовини використовують аеросил, крохмаль, у тому числі у складі комбінованих продуктів, як лубриканти використовують стеаринову кислоту та/або її солі.

Новим у корисній моделі, що заявляється є те, що спочатку отримують комплекс  $\beta$ -циклодекстрину з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти у присутності кальцію гідрофосфату дигідрату (КГФД), для чого в апараті для проведення вологої грануляції з лопастною мішалкою або в грануляторі з підвищеним зусиллям зсуву з мішалкою типу "крило", або в апаратах аналогічного типу змішують  $\beta$ -циклодекстрин та КГФД, отриману суміш зволожують регламентованою кількістю води та додають етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, перемішують, вивантажують, вологий комплекс калібрують на калібраторі осцилюючого типу або конічному ситовому калібраторі, сушать протягом 1-1,5 години у грануляторі-сушарці псевдорозрідженого шару при температурі вхідного повітря 22-25 °С та

калібрують, далі отримують комплекс  $\beta$ -циклодекстрину з олією м'яти перцевої у присутності КГФД, для чого змішують  $\beta$ -циклодекстрин та КГФД, отриману суміш зволожують регламентованою кількістю води та додають олію м'яти перцевої, перемішують, вивантажують, вологий комплекс калібрують, сушать протягом 1-1,5 години та калібрують, потім два отриманих твердих комплекси змішують з фенобарбіталом та допоміжними речовинами, а отриману таблетмасу переводять у форму одиничного дозування. При цьому, як наповнювач використовують StarLac - комбінований продукт на основі лактози та крохмалю, що призначений для прямого пресування, як розпушувачі використовують суміш, до складу якої входять солі поперечно-зшиті карбоксиметилцелюлози та різні типи поперечно-зшитого полівінілпіролідону, як коригенти смаку використовують манітол, калію ацесульфам, лимонну кислоту, цитрат натрію та/або їх суміші, як ковзні речовини використовують аеросил, крохмаль, у тому числі у складі комбінованих продуктів, як лубриканти використовують стеаринову кислоту та/або її солі.

Для виготовлення лікарського засобу седативної, судинорозширювальної та спазмолітичної дії у твердій формі (таблеток, сублінгвальних таблеток або капсул) застосовують наступне співвідношення компонентів (таблиця 1, 2):

Таблиця 1

Назва компонента	Склад, мас. %
Етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	3,690-4,510
Олія м'яти перцевої	0,290-0,350
Фенобарбітал	3,375-4,125
$\beta$ -циклодекстрин	27,721-37,670
КГФД	8,189-10,569
СтарЛак	44,950-32,622
Поліпласдон XL-10	3,000-5,000
Кроскармелоза натрію	3,000-5,000
Стеарат магнію	0,250-0,500
Колоїдний діоксид кремнію А-200	0,250-0,500

При виготовленні сублінгвальних таблеток склад наступний:

Таблиця 2

Назва компонента	Склад, %
Етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	3,690-4,510
Олія м'яти перцевої	0,290-0,350
Фенобарбітал	3,375-4,125
$\beta$ -циклодекстрин	27,721-37,670
КГФД	8,189-10,569
СтарЛак	32,650-20,322
Манітол	10,000-20,000
Ацесульфам К	0,500-1,000
Лимонна кислота	0,250-0,750
Цитрат натрію	0,500-1,000
Поліпласдон XL-10	3,000-5,000
Кроскармелоза натрію	3,000-5,000
Стеарат магнію	0,250-0,500
Колоїдний діоксид кремнію А-200	0,250-0,500

Комплекси  $\beta$ -циклодекстрину з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олією м'яти перцевої готують окремо один від одного.

До складу реакційної суміші вводять інертний, в умовах проведення реакції комплексоутворення, наповнювач - кальцію гідрофосфат дигідрат (КГФД). КГФД характеризується розвиненою поверхнею, його присутність дозволила не допустити утворення "пасти", що підвищує технологічність продукту та процесу.

Для покращення як способу отримання, так і технологічності комплексів експериментально встановлена мінімально необхідна кількість води, що забезпечує перебіг реакції

комплексоутворення без утворення пастоподібного продукту, який легко вивантажується та калібрується.

Для виготовлення комплексу  $\beta$ -циклодекстрину з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти компоненти беруть у масовому співвідношенні 5,5:1, відповідно (у перерахунку на масу безводного  $\beta$ -циклодекстрину). Для виготовлення комплексу  $\beta$ -циклодекстрину з олією м'яти перцевої компоненти беруть у масовому співвідношенні 7,5:1, відповідно (у перерахунку на масу безводного  $\beta$ -циклодекстрину). Надлишок  $\beta$ -циклодекстрину для комплексу олії м'яти перцевої пояснюється тим, що остання є сумішшю різних сполук, які будуть вступати в конкурентні реакції комплексоутворення з основним компонентом олії - ментолом, адже у всіх напівпродуктах при виготовленні дозованої форми препарату проводять визначення саме ментолу.

Комплекси отримують в апараті для проведення вологої грануляції з лопастною мішалкою або в грануляторі з підвищеним зусиллям зсуву з мішалкою типу "крило". Тверді сухі компоненти ( $\beta$ -циклодекстрин та КГФД) завантажують у відповідний апарат, перемішують, додають необхідну кількість очищеної води, перемішують для рівномірного зволоження, додають рідкий АФІ та перемішують. Загальний час операцій для приготування вологого комплексу складає не більше 15 хв.

Отриманий вологий комплекс калібрують на калібраторі осцилюючого типу або конічному ситовому калібраторі, та сушать в грануляторі-сушарці псевдорозрідженого шару при температурі вхідного повітря 22-25 °C протягом однієї години, до досягнення сталого показника "втрата маси при висушуванні". Вибраний спосіб сушки є більш технологічним, бо дозволяє суттєво скоротити як час проведення, так і підвищити ефективність процесу.

Сухий комплекс калібрують на калібраторі осцилюючого типу або конічному ситовому калібраторі. Слід зазначити, що суху калібрацію проводять одноразово, без додаткового досушування та подвійної калібрації, як зазначено у найближчому аналізі.

Отримані за таким способом комплекси зберігаються тривалий час без значних відхилень якісних та кількісних показників, що також підвищує технологічність процесу.

Кількості комплексів, відфакторизовані на основі фактичних результатів визначення кількісного вмісту АФІ, змішують тритураціями (загальним часом до 30 хв.) з фенобарбіталом, наповнювачами, розпушувачами, коригентами смаку (при виготовленні сублінгвальної форми лікарського засобу), ковзними речовинами та лубрикантами і одразу, без додаткових операцій, переводять отриману таблетмасу у форму одиничного дозування.

Таким чином запропонований спосіб за рахунок отримання напівпродуктів, які відрізняються від напівпродуктів найближчого аналога, зменшення часу проведення процесу, скорочення кількості операцій та використання ефективного обладнання дозволяє:

- скоротити загальний час технологічного процесу до 4,5 годин, як для основних операцій, так і допоміжних (очищення, мийка обладнання та поверхонь, підготовка приміщень, персоналу та ін.) тільки на одну робочу зміну;
- скоротити трудові затрати на виробництво умовної одиниці продукції;
- скоротити енергозатрати, що загалом дозволяє знизити загальну собівартість продукту при збереженні високих показників якості продукту.

Приклади конкретного одержання лікарського засобу:

Приклад 1.

В апарат для проведення вологої грануляції Lodige з лопастною мішалкою додають наважки  $\beta$ -циклодекстрину та кальцію гідрофосфату дигідрату. Вказані компоненти змішують 5 хв. при швидкості обертання мішалки 70 об/хв. Після чого, протягом ~1,5 хв. зволожують отриману суміш водою при швидкості обертання мішалки 65 об/хв. Потім одразу, протягом ~ 1 хв. додають етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти. Продовжують перемішування ~ 1,5 хв. при швидкості обертання мішалки 70 об/хв. Отриманий вологий продукт калібрують на осцилюючому калібраторі Frewitt через сітку з розміром отворів 1,6-2,0 мм.

Сушать комплекс протягом ~ 1 години в грануляторі псевдорозрідженого шару Huttlin, при температурі вхідного повітря 22-25 °C, до досягнення показника "втрата маси при висушуванні" в межах 8,5-12 %, який вимірюють на аналітичних вагах для визначення вологості OHAUS MB 45.

Висушений комплекс калібрують на осцилюючому калібраторі Frewitt спочатку через сітку 1 мм, а потім 0,5 мм.

Комплекс олії м'яти перцевої з  $\beta$ -циклодекстрином готують аналогічним чином.

Отримані комплекси, згідно з рецептурою, змішують тритураціями з наповнювачами (СтарЛак), дезінтегрантами (поліпласдон XL-10, кроскармелоза натрію), ковзними (колоїдний діоксид кремнію А-200) та лубрикантами (магнію стеарат) на гомогенізаторі Turbula® T2 F при швидкості обертання 23 об/хв., протягом 5 хв. для кожної тритурації.

Як наповнювач використано СтарЛак (комбінований продукт на основі лактози моногідрату та кукурудзяного крохмалю, отриманий способом розпилювального сушіння), який має функціональне призначення саме як компонент для прямого пресування, через його добрі показники плинності та пресованості. Цей наповнювач також покращує показники розпадання таблеток та не впливає на стабільність готового лікарського засобу на протязі терміну придатності.

Поліпласдон XL-10 та кроскармелоза натрію - це полімерні молекули, які мають неіонну та аніонну будову, і використовуються як дезінтегранти для твердих дозованих форм лікарських засобів. Їх комбінація у складі заявляемого лікарського засобу, який має седативну та спазмолітичну дію, а також є препаратом негайного вивільнення, значною мірою визначає характер розпаду таблеток, забезпечуючи повноту та швидкість вивільнення АФІ, тим самим прискорюючи всмоктування та досягнення фармакологічного ефекту.

Лікарський засіб у формі таблеток або капсул має склад (таблиця 3):

Таблиця 3

Назва компонента	Склад, мас. %
Етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	4,100
Олія м'яти перцевої	0,290
Фенобарбітал	3,750
$\beta$ -циклодекстрин	35,405
КГФД	9,915
СтарЛак	35,540
Поліпласдон XL-10	5,000
Кроскармелоза натрію	5,000
Стеарат магнію	0,500
Колоїдний діоксид кремнію А-200	0,500

Отримана таблетмаса характеризується наступними фармако-технологічними показниками (таблиця 4):

Таблиця 4

Параметр	Значення
Насипна густина без усадки, г/см <sup>3</sup>	0,590-0,630
Насипна густина після усадки, г/см <sup>3</sup>	0,715-0,740
Плинність, с (100 г):	
Ø 25 мм	2,0-2,3
Ø 15 мм	10,5-14,0
Ø 10 мм	28,5-31,0
Кут схилу, град	34-36

Далі таблетмассу переводять у форму одиничного дозування. Для виготовлення таблеток використовували одностанційний роторний таблетпрес Korsch EK0. Для виготовлення капсул таблетмасою заповнювали капсули відповідного розміру на капсульній машині MC-100. Таблетки або капсули фасували на напівавтоматичній блістерній машині O.M.A.R. Fantasy.

Таблетки характеризуються наступними фармако-технологічними показниками (таблиця 5):

Таблиця 5

Параметр	Значення
Стійкість до роздавлювання, Н	100-120
Розпадання, хв.	≤1
Стиранність, %	до 0,2

Приклад 2.

Отримання комплексів  $\beta$ -циклодекстрину з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олією м'яти перцевої проводили аналогічно описаному в прикладі 1.

Отримані комплекси, згідно з рецептурою, змішують тритураціями з наповнювачами (СтарЛак), підсолоджувачами (манітол, ацесульфам К), коригентами смаку (лимонна кислота, цитрат натрію), дезінтегрантами (поліпласдон XL-10, кроскармелоза натрію), ковзними (колоїдний діоксид кремнію А-200) та лубрикантами (магнію стеарат) на гомогенізаторі Turbula® T2 F при швидкості обертання 23 об/хв., протягом 5 хв. для кожної тритурації.

Для виготовлення сублінгвальної форми лікарського засобу седативної та спазмолітичної дії у його склад додатково ввели підсолоджувачі та коригенти смаку для маскуванню неприємного гіркогo смаку фенобарбіталу. Слід зазначити, що етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олія м'яти перцевої також мають специфічний смак, але через те, що ці АФІ входять до складу комплексу, їх смак маскується  $\beta$ -циклодекстрином.

Лікарський засіб у формі сублінгвальних таблеток має склад (таблиця 6):

Таблиця 6

Назва компонента	Склад, %
Етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	4,100
Олія м'яти перцевої	0,290
Фенобарбітал	3,750
$\beta$ -циклодекстрин	35,405
КГФД	9,915
СтарЛак	23,240
Манітол	10,000
Ацесульфам К	1,000
Лимонна кислота	0,500
Цитрат натрію	0,800
Поліпласдон XL-10	5,000
Кроскармелоза натрію	5,000
Стеарат магнію	0,500
Колоїдний діоксид кремнію А-200	0,500

Отримана таблетмаса характеризується наступними фармако-технологічними показниками (таблиця 7):

Таблиця 7

Параметр	Значення
Насипна густина без усадки, г/см <sup>3</sup>	0,60-0,63
Насипна густина після усадки, г/см <sup>3</sup>	0,72-0,76
Плинність, с (100 г):	
Ø 25 мм	2,0-2,3
Ø 15 мм	10,5-12,0
Ø 10 мм	28,0-30,5
Кут схилу, град	34,0-35,5

Таблетування проводили на одностанційному роторному таблетпресі Korsch ЕК0. Далі таблетки фасували на напівавтоматичній блістерній машині O.M.A.R. Fantasy.

Таблетки характеризуються наступними показниками фармако-технологічних випробувань (таблиця 8):

Таблиця 8

Параметр	Значення
Стійкість до роздавлювання, Н	90-105
Розпадання, хв.	≤1
Стиранність, %	до 0,2

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб одержання лікарського засобу седативної, судинорозширювальної та спазмолітичної дії у твердій формі (таблеток, сублінгвальних таблеток або капсул) шляхом змішування активних речовин, до яких входять етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, олія м'яти перцевої та фенобарбітал з допоміжними речовинами, де як останні використовують наповнювачі, розпушувачі, коригенти смаку, ковзні речовини при цьому спочатку готують комплекс активних речовин, який сушать, калібрують, додають фенобарбітал та допоміжні речовини, змішують, кінцеву суміш таблетують або капсулюють та фасують у блістери, який **відрізняється** тим, що спочатку отримують комплекс  $\beta$ -циклодекстрину з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти у присутності кальцію гідрофосфату дигідрату (КГФД), для чого змішують  $\beta$ -циклодекстрин та КГФД, отриману суміш зволожують регламентованою кількістю води та додають етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, перемішують, вивантажують, вологий комплекс калібрують, сушать протягом 1-1,5 години та калібрують, далі отримують комплекс  $\beta$ -циклодекстрину з олією м'яти перцевої у присутності КГФД, для чого змішують  $\beta$ -циклодекстрин та КГФД, отриману суміш зволожують регламентованою кількістю води та додають олію м'яти перцевої, перемішують, вивантажують, вологий комплекс калібрують, сушать протягом 1-1,5 години, потім два отриманих твердих комплекси змішують з фенобарбіталом та допоміжними речовинами, а отриману таблетмасу переводять у форму одиничного дозування.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як наповнювач використовують StarLac - комбінований продукт на основі лактози та крохмалю, що призначений для прямого пресування.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як розпушувачі використовують суміш, до складу якої входять солі поперечно-зшитої карбоксиметилцелюлози та різні типи поперечно-зшитого полівінілпіролідону.
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як коригенти смаку використовують манітол, калію ацесульфам, лимонну кислоту, цитрат натрію та/або їх суміші.
5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як ковзні речовини використовують аеросил, крохмаль, у тому числі у складі комбінованих продуктів.
6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як лубриканти використовують стеаринову кислоту та/або її солі.
7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що комплекси готують в апараті для проведення вологої грануляції з лопастною мішалкою або в грануляторі з підвищеним зусиллям зсуву з мішалкою типу "крило", або в апаратах аналогічного типу.
8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що отримані вологі комплекси калібрують на калібраторі осцилюючого типу або конічному ситовому калібраторі.
9. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що вологі комплекси сушать у грануляторі-сушарці псевдорозрідженого шару при температурі вхідного повітря 22-25 °С.
10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сухі комплекси калібрують на калібраторі осцилюючого типу або конічному ситовому калібраторі.

---

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