

Винахід відноситься до фармацевтичної промисловості, конкретно до способу одержання таблеткової лікарської форми тиреоїдних гормонів.

Відомий спосіб одержання таблеткових лікарських форм тиреоїдних гормонів, який полягає у змішуванні наповнювачів та тиреоїдних гормонів при певних умовах, гранулюванні, обпудрюванні грануляту та пресуванні таблеток (Патент США №3808332).

Але даний спосіб має значний недолік, який полягає у неоднорідності розподілення фармакологічно активних речовин внаслідок розташування компонентів з різною насипною щільністю.

За прототип винаходу взято патент України №8286. Суть цього методу полягає у змішуванні лактози та тиреоїдних гормонів методом тритурації, грануляції, обпудрюванні одержаних гранул стеаратом металу II групи та пресуванні, причому лактозу попередньо подрібнюють до досягнення насипної щільності 1010 - 1030 кг/м³, а перед грануляцією до одержаної суміші додають крохмаль в співвідношенні 1 : 0,5.

Однак і цей спосіб має недоліки, позаяк протягом технологічного процесу субстанції тиреоїдних гормонів піддаються впливу вологи на стадії зволоження, температури на стадії сушіння грануляту та світла протягом всього технологічного циклу, що може пришвидшити розклад субстанцій тиреоїдних гормонів та призвести до скорочення терміну придатності одержаних таблеток. Крім того, швидкість вивільнення діючих речовин з таблеткової лікарської форми можна підвищити за рахунок використання іншого зволожуючого розчину.

Задачею даного винаходу є створення такого способу одержання таблеткової лікарської форми тиреоїдних гормонів, у якому шляхом зміни послідовності операцій зменшується вплив вологи, температури та світла на субстанції тиреоїдних гормонів, та введення в склад таблетки полівініл-піролідону, що дозволяє пришвидшити вивільнення діючої речовини з таблетки.

Суть способу одержання таблеткової лікарської форми тиреоїдних гормонів полягає в змішуванні прийнятих наповнювачів, що забезпечують одержання доброякісних таблеток, вологому гранулюванні 5 - 20% розчином полівінілпіролідону, сушінні, обпудрюванні стеаратом кальцію або магнію та тритураційною сумішшю тиреоїдних гормонів на лактозі, або тритураційною сумішшю тиреоїдних гормонів та калія йодиду на лактозі безпосередньо перед пресуванням таблеток. Вміст кальцію стеарату або магнію стеарату не повинен перевищувати норми, встановлені Державною Фармакопеею XI.

Головною відмінністю способу, що пропонується, є зміна послідовності операцій, тобто введення субстанції тиреоїдних гормонів на стадії обпудрювання безпосередньо перед пресуванням таблеток, що дозволяє уникнути впливу на ці субстанції вологи, температури, світла та запобігти прискоренню розкладу субстанцій тиреоїдних гормонів. Крім того, введення в склад лікарської форми полівінілпіролідону як зволожувального розчину в даному діапазоні концентрацій (5 - 20%) замість крохмального клейстеру дозволяє пришвидшити вивільнення діючої речовини.

Спосіб здійснюється таким чином.

Крохмаль картопляний, магнію карбонат лужний, магнію стеарат, цукрова пудра просіюються крізь сито №38, лактоза - через сито №46.

Готується тритурація L-тироксину натрію (L-трийодтироніну натрію, суміш L-тироксину натрію та трийодтироніну натрію, або суміші L-тироксину натрію та трийодтироніну натрію та калія йодиду).

Приклад А. Таблетки, що вміщують L-тироксин натрію.

Зважують 0,231 кг L-тироксину натрію (в перерахунку на суху речовину) та в малому змішувачі (робочий об'єм - 2л) протягом 10хв змішують з 1,000 кг лактози. Потім додають ще 0,769 кг лактози та змішують ще 10хв. Одержану суміш перевантажують у середній змішувач (робочий об'єм - 30л). У цей же змішувач завантажують 21,09 кг лактози. Суміш змішують ще 15хв. Одержаної тритураційної суміші досить для одержання 300 кг таблеток L-тироксину.

Приклад Б. Таблетки, що вміщують L-трийодтиронін натрію.

Зважують 0,0462 кг L-трийодтироніну натрію (в перерахунку на суху речовину) та в малому змішувачі (робочий об'єм - 2л) протягом 10хв змішують з 1,000 кг лактози. Потім додають ще 0,9538 кг лактози та змішують ще 10хв. Одержану суміш перевантажують у середній змішувач (робочий об'єм - 30л). У цей же змішувач завантажують 21,09 кг лактози. Суміш змішують ще 15хв. Одержаної тритураційної суміші досить для одержання 300 кг таблеток.

Приклад В. Таблетки, що вміщують L-тироксин натрію та L-трийодтиронін натрію.

Зважують 0,1617 кг L-тироксину натрію та 0,0231 кг L-трийодтироніну натрію (в переліку на суху речовину) та в малому змішувачі (робочий об'єм - 2л) протягом 10хв, змішують з 1,000 кг лактози. Потім додають ще 0,8152 кг лактози та змішують ще 10хв. Одержану суміш перевантажують у середній змішувач (робочий об'єм - 30л). У цей же змішувач завантажують 21,09 кг лактози. Суміш змішують ще 15хв. Одержаної тритураційної суміші досить для одержання 300 кг таблеток.

Приклад Г. Таблетки, що вміщують L-тироксин натрію, L-трийодтиронін натрію та калію йодид.

Зважують 0,1617 кг L-тироксину натрію, 0,0231 кг L-трийодтироніну натрію та 0,3465 кг калію йодиду (в переліку на суху речовину) та в малому змішувачі (робочий об'єм - 2л) протягом 10хв змішують з 1,000 кг лактози. Потім додають ще 0,4687 кг лактози та змішують ще 10хв. Одержану суміш перевантажують у середній змішувач (робочий об'єм - 30л). У цей же змішувач завантажують 21,09 кг лактози. Суміш змішують ще 15хв. Одержаної тритураційної суміші досить для одержання 300 кг таблеток.

Подальші розрахунки приведені на 100 кг таблеток.

Готується зволожувальний розчин: 1,346 кг полівінілпіролідону розчиняють у 9,4 кг води очищеної (20% розчин).

Змішування та зволоження таблетної маси: Змішують 22,235 кг цукрової пудри, 62,260 кг крохмалю картопляного, 4,462 кг магнію карбонату лужного. Змішують масу 5хв та зволожують 20% розчином полівінілпіролідону. Перемішують масу 10хв, потім гранулюють її через сітку гранулятора з діаметром отворів 5 мм. Сушать гранулят при температурі 55 - 65°C до остаточної вологості 2 - 3%. Гранулюють сухий гранулят через сітку гранулятора діаметром отворів 2 мм.

Стадія обпудрювання: 91,303 кг одержаного сухого грануляту завантажують у обпудрювальний пристрій. Відважують 7,697 кг відповідної (згідно з прикладами А, Б, В, Г) тритураційної суміші та 1 кг просіяного стеарату магнію. Завантажують їх у обпудрювальний пристрій та обпудрюють його протягом 25 - 30хв.

Стадія таблетування: Обпудрена маса таблетується на пресінструменті з діаметром матриць 7 мм. Діаметр таблеток L-тироксину - 7 мм, висота - $2,4 \pm 0,4$ мм, середня маса - 0,13 г.

Оцінку вивільнення субстанцій тиреоїдних гормонів проводили методом високоефективної рідинної хроматографії. Визначення проводили у 200 мл 0,05 М буфера фосфатного, швидкість обертання 100 об/хв. Визначення вивільнення L-тироксину натрію відносно часу проводили шляхом відбирання зразків кожні 15хв. Дослідження показали збільшення швидкості вивільнення діючої речовини (для L-тироксину натрію).

Швидкість вивільнення L-тироксину натрію з таблеткової форми, що вміщує L-тироксин натрію, одержаної згідно запропонованим технологічним рішенням.

Час розчинення, хв	Кількість L-тироксину натрію, що перейшов у розчин, %
15	78,6
30	91,3
45	97,4

Швидкість вивільнення L-тироксину натрію з таблеткової форми, що вміщує L-тироксин натрію, одержана згідно з технологічним рішенням, запропонованим у патенті України №8286 А "Спосіб одержання таблеткової лікарської форми тиреоїдних гормонів" (прототип).

Час розчинення, хв	Кількість L-тироксину натрію, що перейшов у розчин, %
15	62,91
30	71,43
45	78,64

З наведених даних очевидно, що вивільнення L-тироксину натрію з таблеткової форми, що вміщує L-тироксин натрію, одержаної згідно з запропонованим технологічним рішенням, проходить швидше, ніж з форми, запропонованої у прототипі. Суміш наповнювачів підбирається таким чином, і щоб забезпечити одержання доброякісних таблеток.

Як приклади приводимо такі склади таблеток (склад на 1 таблетку):

Приклад А. Таблетки, що вміщують L-тироксин натрію

	г
L-Тироксин натрію	0,000100
Лактоза	0,009900
Крохмаль картопляний	0,080940
Магнію карбонат лужний	0,005800
Цукрова пудра	0,028910
Полівінілпіролідон низькомолекулярний	0,003050
Магнію стеарат	0,001300
Середня вага таблетки	0,130000

Приклад Б. Таблетки, що вміщують L-трийодтиронін натрію:

	г
L-Трийодтиронін натрію	0,000020
Лактоза	0,009980
Крохмаль картопляний	0,080940
Магнію карбонат лужний	0,005800
Цукрова пудра	0,028910
Полівінілпіролідон низькомолекулярний	0,003050
Магнію стеарат	0,001300
Середня вага таблетки	0,130000

Приклад В. Таблетки, що вміщують L-тироксин натрію та трийодтиронін натрію:

	г
L-Тироксин натрію	0,000070
L-Трийодтиронін натрію	0,000010
Лактоза	0,009930
Крохмаль картопляний	0,080940
Магнію карбонат лужний	0,005800
Цукрова пудра	0,028910
Полівінілпіролідон низькомолекулярний	0,003050
Магнію стеарат	0,001300
Середня вага таблетки	0,130000

Приклад Г. Таблетки, що вміщують L-тироксин натрію, трийодтиронін натрію та калію йодид:

	г
L-Тироксин натрію	0,000070
L-Трийодтиронін натрію	0,000010
Калію йодид	0,000150
Лактоза	0,009770
Крохмаль картопляний	0,080940
Магнію карбонат лужний	0,005800
Цукрова пудра	0,028910
Полівінілпіролідон низькомолекулярний	0,003050
Магнію стеарат	0,001300
Середня вага таблетки	0,130000

З вищевикладеного очевидно, що запропоноване технологічне рішення дозволяє уникнути впливу вологи та температури та зменшити вплив світла на субстанції тиреоїдних гормонів протягом технологічного процесу. Метод технологічний, легко відтворюється та забезпечує одержання доброякісних таблеток.