



УКРАЇНА

(19) UA (11) 31090 (13) A

(51) 6 A61K9/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК РАНІТИДИНУ

(21) 98073649

(22) 09.07.1998

(24) 15.12.2000

(33) UA

(46) 15.12.2000, Бюл. № 7, 2000 р.

(72) Заболотний Вадим Олександрович, Ємел'янов Віктор Іванович, Супрун Ольга Всеволодівна, Серебрякова Ольга Всеволодівна, Комісаренко Олена Пантелеївна, Броніна Олена Аркадіївна

(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА "ЗДОРОВ'Я"

(57) 1. Спосіб отримання таблеток, який включає змішування активного препарату з наповнювачем,

вологу грануляцію суміші, сушіння гранулята, сухе гранулювання, обпудрювання гранулята, та таблетування гранулята, що **відрізняється** тим, що після таблетування гранулята на таблетки наносять плівкове покриття із суміші метилцелюлози-8, титану двоокису та тропеоліну-0 при їх співвідношенні на одну таблетку, мас. %: 81:16:3.

2. Спосіб за п. 1, що **відрізняється** тим, що у суміш для обпудрювання гранулята вводять подрібнені некондиційні таблетки ранітидину у кількості 0,4-0,6% від маси активного препарату.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується отримання таблеток Ранітидину.

Відомо спосіб отримання таблеток антибіотиків, який включає висушування розчину поліміксину у суміші з крохмальним клейстером у псевдоскрапленому шарі допоміжних речовин, таких як крохмаль і цукор з утворенням гранульованих частинок, сушіння грануляту, обпудрювання грануляту сухим крохмалем, тальком, стеариновокислим кальцієм та пресування грануляту у таблетки. Всі операції, окрім пресування, суміщають в одному герметичному апараті (див.: Опис винаходу до патенту СРСР № 1805953, МКІ: 5 А61К9/20, опубл. 30.03.1993, Бюл. № 12).

У об'єкта, що пропонується, та аналога співпадають такі суттєві ознаки: змішування активного препарату з наповнювачем, волога грануляція суміші, сушіння грануляту, обпудрювання грануляту та таблетування грануляту. Отриманню очікуваного технічного результату при використанні аналога перешкоджають такі причини. Таблетки, отримані за відомим способом, не мають плівкового покриття, є недостатньо міцними, руйнуються у процесі фасування та зберігання, що призводить до зниження їх терміну придатності.

Відомо також спосіб отримання таблетованої форми препарату, який включає змішування активного препарату з розріджувачем, додавання наповнювача та формовку таблеток (див.: Опис винаходу до патенту СРСР № 1440327, МКІ 5 А61К9/20, опубл. 23.11.1988, Бюл. № 43).

У об'єкта, що пропонується, та цього аналога співпадають такі суттєві ознаки: здійснюють змішування активного препарату з наповнювачем та таблетування.

Отриманню очікуваного технічного результату при використанні цього аналога перешкоджають такі причини. Таблетки, отримані за відомим способом, не мають плівкового покриття, є недостатньо міцними, руйнуються у процесі фасування та зберігання, що призводить до зниження їх терміну придатності.

Найбільш близьким за сукупністю ознак до винаходу, що пропонується, є обраний як прототип спосіб отримання таблеток фенасалу, який включає змішування активного препарату з наповнювачем, за який використовують лактозу та крохмаль, вологу грануляцію суміші, сушіння грануляту, суху грануляцію, обпудрювання грануляту сумішшю крохмалю, кальцію стеарату та аеросилу і пресування грануляту у таблетки (див.: Опис винаходу до патенту СРСР № 1680182, МКІ 5 А61К9/20, опубл. 30.09.1991, бюл. № 36).

У об'єкта, що пропонується, та прототипу співпадають такі суттєві ознаки: способи включають змішування активного препарату з наповнювачем, вологу грануляцію суміші, сушіння грануляту, суху грануляцію, обпудрювання грануляту та таблетування грануляту (пресування грануляту у таблетки).

Аналіз технічних властивостей прототипу, обумовлених його ознаками, показує, що отриманню очікуваного технічного результату при використанні прототипу перешкоджають такі причини.

(19) UA (11) 31090 (13) A

Таблетки, отримані за відомим способом, не мають вираженого плівкового покриття, є недостатньо міцними, руйнуються у процесі фасування та зберігання, що призводить до зниження їх терміну придатності.

В основу винаходу поставлено задачу створити такий спосіб отримання таблеток Ранітидину, у якому удосконалення шляхом введення нової дії та використання нових реагентів дозволило б при використанні винаходу забезпечити досягнення технічного результату, який полягає у підвищенні міцності таблеток та їх терміну придатності.

Винахід, що пропонується, характеризується такими суттєвими ознаками, які висловлені певними поняттями, достатніми для їх ідентифікації, направленими на вирішення поставленої задачі і є достатніми для досягнення очікуваного технічного результату в усіх випадках, на які поширюється обсяг правової охорони.

Спосіб отримання таблеток Ранітидину, що пропонується, згідно з першим пунктом формули винаходу включає змішування активного препарату з наповнювачем, вологу грануляцію суміші, сушіння грануляту, сухе гранулювання, обпудрювання грануляту та таблетування грануляту. Від прототипу винахід, що пропонується, відрізняється тим, що після таблетування грануляту на таблетки наносять плівкове покриття із суміші метилцелюлози-8, титану двоокису та тропеоліну-0 при їх співвідношенні на одну таблетку, мас. %: 81:16:3.

При використанні винаходу очікується досягнення технічного результату, що полягає у підвищенні міцності таблеток та їх терміну придатності.

Між сукупністю суттєвих ознак винаходу за першим пунктом формули винаходу та технічним результатом, що досягається, є такий причинно-наслідковий зв'язок. Плівкове покриття із суміші метилцелюлози-8, титану двоокису та тропеоліну-0 при вказаному їх співвідношенні на одну таблетку утворює міцну оболонку, всередині якої знаходиться ядро з активним препаратом. Ця оболонка запобігає порушенню цілісності таблетки, підвищує міцність таблетки, перешкоджає доступу кисню повітря до активного препарату, що призводить до підвищення терміну придатності препарату. Співвідношення у суміші для отримання плівкового покриття метилцелюлози-8, титану двоокису та тропеоліну-0, при якому міцність оболонки для ядра таблетки Ранітидину виходить максимальною, визначено експериментально.

В окремих випадках використання винахід, що пропонується, характеризується такими суттєвими, відмінними від прототипу, ознаками.

За другим пунктом формули винаходу спосіб відрізняється тим, що у суміш для обпудрювання грануляту вводять подрібнені некондиційні таблетки Ранітидину у кількості 0,4-0,6% від маси активного препарату.

Між суттєвими ознаками цього пункту і технічним результатом, що досягається, існує такий причинно-наслідковий зв'язок. Введення в суміш для обпудрювання грануляту подрібнених некондиційних таблеток Ранітидину у кількості 0,4-0,6% від маси активного препарату забезпечує підвищення адгезії між ядром таблетки та плівковим покриттям, що наноситься на таблетки, що сприяє

дальшому підвищенню міцності таблетки та терміну придатності препарату.

Даний винахід забезпечує також досягнення другого технічного результату, який полягає в утилізації некондиційних таблеток препарату, що отримуються в процесі отримання таблетованої форми цього ж препарату.

У конкретному прикладі спосіб отримання таблеток Ранітидину, що пропонується згідно з формулою винаходу, реалізується таким чином. Вміст ранітидину гідрохлориду в одній таблетці повинен бути в середньому 0,1670 г (в перерахунку на ранітидин - 0,15 г).

Склад на одну таблетку:

Склад ядра:

Ранітидин гідрохлорид	0,1670 г	50,61%
в перерахунку на ранітидин	0,1500 г	
(Фармакопія США, XXII, 1990, с. 1208, фірма Anchem, Німеччина)		
Цукор молочний (ОСТ 496385)	0,1463 г	44,33%
Полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний (ФС 42-1194-78)	0,00334 г	1,01%
Кальцій стеариновокислий (ТУ 6-09-4233-76)	0,00334 г	1,01%
Тальк (ТУ 21-75-198-76)	0,01002 г	2,04%
Маса ядра	0,3300 г	100,00%.

Склад оболонки:

Метилцелюлоза-8 (ТУ 6-05-1857-78)	0,0081 г	81,00%
Титану двоокис (ГОСТ 9808-75)	0,0016 г	16,00%
Тропеолін-0 (ТУ 6-09-07-1651-81)	0,0003 г	3,00%
Маса оболонки	0,01 г	100,00%
Середня маса таблетки, покритої оболонкою	0,340 г	100,00%.

Таблетки Ранітидину, покриті оболонкою, застосовують як противиражковий засіб.

Технологічний процес виробництва таблеток Ранітидину складається з таких основних стадій: санітарна обробка виробництва, підготовка сировини, отримання маси для таблетування, таблетування, нанесення плівкового покриття, фасування та пакування таблеток, переробка використовуваних відходів.

В процесі підготовки сировини такі інгредієнти як цукор молочний, тальк і кальцій стеариновокислий просіюють крізь сита з відповідними номерами. Як зволожувач використовують спиртовий розчин полівінілпіролідону. В місткості для змішування змішують 0,80 кг полівінілпіролідону та 23,5 л спирту етилового. На медичних вагах відважують: ранітидину гідрохлориду (активний препарат) - 40,00 кг, цукру молочного - 35,042 кг. Змішування активного препарату з наповнювачем і зволоження компонентів здійснюють у змішувачі. Для зволоження отриманої суміші у змішувач заливають 19,835 кг спиртового розчину полівінілпіролідону і перемішують протягом 6-8 хвилин до рівномірного розподілу вологи. Потім здійснюють вологу грануляцію, отримуючи зерноподібний щільно збитий вологий гранулят. Сушіння вологого грануляту проводять на повітряній поличній сушарці у затем-

неному приміщенні при 25-30°C, до залишкової вологості 0,5%. Висушений гранулят транспортують на операцію сухого гранулювання та обпудрювання. Сухе гранулювання проводять у грануляторі. Маса продавлюється крізь отвори сітки діаметром 2-3 мм і надходить до місткості. Періодично частинами до робочої камери гранулятора додають обпудрюючу суміш, яка складається з кальцію стеариновоокислого - 0,8 кг та тальку - 2,400 кг.

В окремому випадку реалізації способу у суміш для обпудрювання грануляту вводять подрібнені некондиційні таблетки Ранітидину у кількості 0,200 кг (0,5% від 40,00 кг - маси активного препарату). Готову масу передають на стадію таблетування. Таблетування грануляту здійснюють на таблетковому пресі РТМ 41-М2В, пуансонами діаметром 10 мм. Маса ядра таблетки складає в середньому 0,330 г. Отримані таблетки просіюють від пилу крізь сито. Некондиційні таблетки збирають до приймального і транспортують на стадію переробки відходів для подальшого використання при обпудрюванні грануляту.

Після таблетування грануляту на таблетки наносять плівкове покриття з суміші метилцелюлози-8, титану двоокису і тропеоліну-0 при їх співвідношенні на одну таблетку, мас. %: 81:16:3. На вагах відважують у місткість 1,99 кг метилцелюлози-8, туди ж вливають 17,00 л води очищеної і залишають набухати на 20 годин. Отриманий розчин метилцелюлози фільтрують крізь сито № 58 з капронової тканини.

Для приготування суспензії для нанесення плівкового покриття на вагах відважують у місткість 1,99 кг метилцелюлози-8, туди ж вливають 17,00 л води очищеної. Отриманий розчин метилцелюлози фільтрують у резервуар зі швидкісною мішалкою для приготування незабарвленої суспензії. На вагах у місткість відважують 0,393 кг титану двоокису, просіюють крізь сито у місткість, додають з резервуару 2 л розчину метилцелюлози, перемішують, фільтрують крізь сито та додають у резервуар з рештою кількості розчину метилцелюлози і ретельно перемішують. Потім мірною місткістю відміряють у місткість 1,403 л очищеної води з температурою 85°C і додають до неї при перемішуванні 0,0735 кг тропеоліну-0 і перемішують до повного його розчинення. Після охолодження водний розчин тропеоліну-0 фільтрують крізь сито у резервуар з мішалкою. У місткість завантажують 48,275 кг спирту етилового і вливають у резервуар для приготування суспензії при увімкнутій мішалці та перемішують протягом 5 хви-

лин. Отриману суспензію передають на операцію нанесення плівкового покриття.

Нанесення плівкового покриття проводять на призначеній для цього установці. Приготовлену суспензію перекачують до місткості з мішалкою. Перед нанесенням покриття ядра таблеток завантажують у місткість, що обертається. Нанесення плівкового покриття на ядра таблеток здійснюють за допомогою форсунок при безперервному перемішуванні та безперервному сушінні. Процес нанесення плівкового покриття ведуть до досягнення середньої маси таблеток 0,34 г. У такий спосіб на таблетках утворюється плівкове покриття із суміші метилцелюлози-8, титану двоокису та тропеоліну-0 при їх співвідношенні на одну таблетку, мас. % 81:16:3.

Вивантаження готових таблеток з місткості, що обертається, відбувається при низькій швидкості обертання. Таблетки Ранітидину, покриті оболонкою, фасують по 10 штук у контурну коміркову упаковку.

В результаті використання винаходу досягається технічний результат, що полягає у підвищенні міцності таблеток та їх терміну придатності до 2 років.

Можливість досягнення вказаного технічного результату забезпечується тим, що в процесі отримання таблетованої форми Ранітидину кожна таблетка замикається у міцну оболонку із суміші метилцелюлози-8, титану двоокису та тропеоліну-0, яка захищає ядро таблетки з активним препаратом від механічних впливів у процесі пакування, транспортування та зберігання і перешкоджає контакту активного препарату з оточуючим середовищем.

Чисельні значення співвідношень, включених у формулу винаходу, отримані експериментально. Вихід за вказані граничні значення співвідношень масових відсотків метилцелюлози-8, титану двоокису та тропеоліну-0 у суміші для плівкового покриття таблеток призводить до зниження захисних властивостей покриття та зменшення терміну придатності таблеток. Введення в окремому випадку реалізації способу до суміші для обпудрювання грануляту подрібнених некондиційних таблеток Ранітидину в кількості 0,4-0,6% від маси активного препарату є оптимальним з точки зору забезпечення утилізації некондиційних таблеток та забезпечення підвищення адгезії між ядром таблетки і плівковим покриттям, яке наноситься на таблетки, що сприяє дальшому підвищенню міцності таблеток і терміну придатності препарату.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---