



УКРАЇНА

(19) UA (11) 33566 (13) U

(51) МПК

A61K 31/4045 (2008.01)

A61K 9/32 (2008.01)

A61P 9/12 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) ПРОЦЕС ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО СКЛАДУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ У ВИГЛЯДІ ТАБЛЕТКИ ДЛЯ  
ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

1

2

(21) u200803104

(22) 11.03.2008

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) ТКАЧ ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, UA, АВІДЗ-  
БА ЮЛІЯ НАЛІКОВНА, UA, КОМІСАРЕНКО СЕР-  
ГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, UA, КОВАЛЬОВА АЛЛА МИ-  
ХАЙЛІВНА, UA, ДМИТРИЄВСЬКИЙ ДМИТРО  
ІВАНОВИЧ, UA, ГОЛОВКО НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИ-  
РІВНА, UA, КОМІСАРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙО-  
ВИЧ, UA

(73) КОМІСАРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, UA

(57) 1. Процес одержання лікарського складу про-  
лонгованої дії у вигляді таблетки для лікування  
артеріальної гіпертензії, який полягає в змішуванні  
індапаміду з рівнооб'ємною частиною лактози, апотім з кількістю лактози, що залишилася, зволо-  
женні отриманої суміші, наступній вологій грану-  
ляції, сушінні отриманих гранул, опудрюванні сте-  
аратом магнію або кальцію, пресуванні гранул і  
одержанні матричних таблеток, який **відрізняєть-  
ся** тим, що зволоження проводять водним розчи-  
ном полівінілпіролідону з низькою молекулярною  
масою, після першого гранулювання одержаний  
вологий гранулят додають у сухий полімер, пере-  
мішують суміш і проводять наступне повторне  
гранулювання.2. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що як  
полімер використовують гідроксипропілметилце-  
люлозу.

Корисна модель відноситься до області меди-  
цини, зокрема до фармації, може бути використа-  
на у виробництві твердих лікарських форм препа-  
ратів, що підсилюють видільну функцію нирок і  
застосовуватися при лікуванні артеріальної гіпер-  
тензії і хронічної серцевої недостатності, що су-  
проводжується затримкою в організмі натрію і во-  
ди.

Відома таблетка з тривалим вивільненням ді-  
ючого інгредієнта [патент США №5650169, 1997].  
Склад включає верхній шар для швидкого виді-  
лення ліків, проміжний захисний шар, що повільно  
руйнується при контакті з водним середовищем і  
не утримує діючої речовини, і внутрішній шар,  
що містить той же або інший активний інгредієнт і  
ті ж допоміжні експієнти. Таблетка має плівкове  
полімерне покриття, непроникне для водних рідин,  
за винятком центральної круглої площадки на зов-  
нішній поверхні верхнього шару. Лікарська форма  
характеризується дуже складною технологією ви-  
готовлення.

У [Європейському патенті №0519820, 1992р].  
запропоновані матричні таблетки індапаміду, що  
включають від 1,0 до 2,5мг діючої речовини, оксі-  
а-клілметилцеллюлозу, полівінілпіролідон (ПВП) і  
інші допоміжні інгредієнти - сахарид, колоїдний

двоокис кремнію і лубрикант. Спосіб одержання  
таблеток включає зволоження суміші індапаміду,  
полівінілпіролідону й інших інгредієнтів (сахари-  
да, колоїдного двоокису кремнію) водним спиртом,  
гранулювання, змішування гранулята з оксіалкіл-  
метилцеллюлозою, додавання лубриканта і пресу-  
вання остаточної суміші. Відомий склад характе-  
ризується низькою стабільністю і, відповідно,  
малим терміном придатності.

Відома таблетована лікарська форма, що во-  
лодіє діуретичною і антигіпертензивною дією, що  
складається з ядра, що містить індапамід, крох-  
маль, стеарат магнію, ПВП і молочний цукор і по-  
критого оболонкою, що включає Твін-80, двоокис  
титану й оксіпропілцеллюлозу [RU 2191572, опуб.  
27.10.2002]. Спосіб виготовлення даної форми,  
включає змішування індапаміду з молочним цук-  
ром, потім з картопляним крохмалем і з частиною  
молочного цукру, що залишилася, зволоження  
отриманої суміші водним розчином ПВП і вологу  
грануляцію, потім гранулят сушать і повторно гра-  
нулюють, змішують зі стеаратом магнію і таблету-  
ють. Змішують розчин Твін-80 і розчин оксіпропіл-  
целлюлози, додають суспензію двоокису титану,  
отриманий склад наносять на таблетки шляхом  
розпилення.

(13) U

(11) 33566

(19) UA

Існує спосіб одержання нового складу [RU, №2288713], що включає змішування індапаміду і допоміжних інгредієнтів, наступне формування отриманої суміші з утворенням ядра заданої конфігурації і розміру і нанесення плівкової оболонки. Змішування інгредієнтів у пропорціях, що вказуються, забезпечує також задовільну міцність ядра таблетки (7-8кгс). Для досягнення однорідності змісту діючої речовини в лікарській формі доцільно попередньо змішувати індапамід з частиною інших допоміжних речовин, переважно з аеросилом. На жаль завдяки способу не досягається рівномірний розподіл діючої речовини та низький показник міцності.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу одержання лікарського складу пролонгованої дії у вигляді таблетки для лікування артеріальної гіпертензії шляхом подвійної грануляції, завдяки чому досягається рівномірний розподіл діючої речовини у таблетковій суміші, зниження швидкості вивільнення діючої субстанції до 10-12 годин, таблетки мають високий показник міцності, низькі значення стираності та довгий термін придатності.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі виготовлення таблетованої лікарської форми, що полягає в змішуванні індапаміду з рівнооб'ємною частиною лактози, а потім з кількістю лактози, що залишилася, зволоженні отриманої суміші, наступної вологої грануляції, сушінні отриманих гранул, опудрюванні стеаратом магнію або кальцію, пресуванні гранул і одержанні матричних таблеток, згідно з корисною моделлю зволоження проводять водним розчином полівинілпірролідону (ПВП) низькомолекулярного (ММ 12600±2700), після першого гранулювання додають вологий гранулят в сухий полімер (гідроксіпропілметилцелюлозу), перемішують суміш і проводять наступне повторне гранулювання.

Сукупність і послідовність операцій у способі та їх режими забезпечують простоту виготовлення лікарських форм і найменші витрати.

Корисна модель здійснюється наступним чином.

У змішувач завантажують індапамід та багатоатомні спирти (лактози моногідрат). Для оптимального перемішування спочатку проводять змішування індапаміду в частині лактози з наступним додаванням лактози, що залишилася. Можливі також і інші варіанти змішування сухих компонентів. Суміш ретельно перемішують протягом 10 хвилин.

Отриману суху суміш звожують водним розчином полівинілпірролідону (ПВП) низькомолекулярного, перемішують до рівномірного розподілу вологи і гранулюють. Проводять гранулювання через сито з діаметром отворів 2,0-4,0мм.

Зволожений гранулят додають до гідроксіпропілметилцелюлози. Суміш перемішують і проводять повторне гранулювання. Отримані гранули сушать, опудрюють стеаратом магнію або кальцію. Проводять пресування гранул з одержанням матричних таблеток вагою  $0,15\text{г} \pm 5\%$ , геометричними параметрами  $D=7,0 \pm 0,3\text{мм}$ ,  $H=3,2 \pm 0,4\text{мм}$ . міцністю 55-70Н.

#### Приклад 1.

Одержували таблетки пролонгованої дії 1,5мг.

У змішувач завантажували просіяні порошки лактози (2,18кг) і індапаміду (0,7кг) і перемішували протягом 90с. Потім завантажували ще 5кг лактози і перемішували протягом 60с. До отриманої суміші додавали всю кількість лактози, що залишилася. Отриману суху суміш звожують водним розчином ПВП у кількості 7,4, перемішують до рівномірного розподілу вологи і проводять гранулювання через сито з діаметром отворів 4,0мм.

Одержані вологі гранули додавали до сухої гідроксіпропілметилцелюлози, змішували та повторно гранулювали на грануляторі з діаметром отворів 2мм. Після висушування гранули опудрювали 0,75кг магнію стеарату та таблетували.

#### Приклад 2.

У змішувач завантажували просіяні порошки лактози (4,24кг) і індапаміду (0,72кг) і перемішували протягом 90с. Потім завантажували залишок лактози і ретельно перемішували ще раз. Отриману суху суміш звожують водним розчином ПВП, перемішують до рівномірного розподілу вологи і гранулюють через сито з діаметром отворів 3,0мм.

Одержані вологі гранули додавали до гідроксіпропілметилцелюлози, змішували та повторно гранулювали на грануляторі з діаметром отворів 1мм. Після висушування гранули опудрювали 0,500кг кальцію стеарату та таблетували.

Одержані лікарські форми відповідали всім вимогам, які висуваються до таблетованих форм, мали високу міцність, низькі значення старанності, забезпечували подовження вивільнення діючої речовини з таблетки, характеризувалися високою стабільністю при зберіганні.

Згідно способу, що заявляється склад таблетки яку отримують захищено патентом на корисну модель [№25118 від 25.07.2007р. Бюл. №11] і він складається з індапаміду, багатоатомних спиртів (лактози), ПВП, гідроксіпропілметилцелюлози, антифрикційних речовин (стеарата магнію або кальцію).

Поступове вивільнення діючої речовини на протязі 10-12 годин дозволяє підтримувати в крові постійну, терапевтично ефективну концентрацію препарату забезпечуючи зниження артеріального тиску та підтримання його на досягнутому рівні. Пролонгована лікарська форма індапаміду забезпечує оптимальний терапевтичний ефект на протязі 24-26 годин, зменшуючи до мінімуму несприятливий побічний вплив на організм хворого.

Таким чином заявлена корисна модель дозволяє досягти пролонгованої дії цього засобу для лікування артеріальної гіпертензії, сповільнити вивільнення діючої речовини до 12 годин і значно продовжити фармакологічний ефект, також завдяки способу досягається поліпшення розподілу речовин у лікарській формі, висока міцність таблеток, низька стираність та збільшення терміну придатності таблетованого засобу.

