



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35669 (13) A

(51) 6 A61K9/22, 31/405

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

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ КОМПОЗИЦІЇ ІНДОМЕТАЦИНУ

(21) 97010316

(22) 27.01.1997

(24) 16.04.2001

(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Штейнгарт Марк Вольфович, Георгієвський Віктор Петрович, Третяк Сергій Миколайович, Заболотний Вадим Олександрович, Скакун Нонна Миколаївна, Лібіна Вікторія Віталіївна, Супрун Ольга Всеволодівна, Рудзинська Ніна Євгеніївна, Чайка Леонід Олександрович, Нельзева Людмила Борисівна

(73) Спільне українсько-єстонське підприємство товариство з обмеженою відповідальністю "ЮКРЕСТІНТЕРКОМ ЛТД"

(57) Способ получения твердой лекарственной композиции индометацина, включающий приготовление порошковой смеси индометацина с лактозой, увлажнение полученной смеси, гранулирование увлажненной смеси, сушку гранул, смешивание гранул с крахмалом картофельным и стеаратом щелочноземельного металла, прессование полученной смеси в ядра и нанесение покрытия

на ядра, отличающийся тем, что увлажнение порошковой смеси индометацина с лактозой выполняют крахмальным клеестером, приготовленным из 5-40% крахмала картофельного от его общего содержания в композиции, а в качестве покрытия ядер используют композицию на основе ойдрагита, талька, полиэтиленоксида и тропеолина при весовом отношении покрытия к ядру равном 0,08:0,1.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что нанесение покрытия на ядра выполняют путем распыления водо-спиртовой суспензии ойдрагита, талька, полиэтиленоксида и тропеолина с добавлением в суспензию антивспенивателя при следующем соотношении компонентов покрытия, вес. %:

ойдрагит	72,5
тальк	14,5
полиэтиленоксид	7,2
тропеолин	3,6
антивспениватель	2,2

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, в частности, к способам получения твердых фармацевтических композиций, и может быть использовано в технологии изготовления таблеток индометацина для перорального применения.

Технология получения твердых лекарственных композиций в виде таблеток в большинстве случаев предусматривает приготовление порошковой смеси активного вещества с вспомогательными веществами, увлажнение порошковой смеси, гранулирование смеси, сушку гранул, опудривание полученных гранул смазывающими или скользящими веществами с последующим прессованием таблеток. Во многих случаях полученные таблетки покрывают пленкой соответствующего состава.

Важным обстоятельством является то, что качество таблеток (механические свойства, распадаемость и растворимость в желудочно-кишечном тракте, характер высвобождения активного вещества и др.) определяется как составом композиции, так и способом получения таблеток.

Препараты индометацина перорального применения в силу фармакологических свойств активного вещества должны обеспечивать особый режим высвобождения активного вещества: прохождение таблетки через желудок без высвобождения индометацина и быстрый распад и высвобождение активного вещества в кишечнике.

Известен способ получения таблеток на основе индометацина в виде твердых разовых доз с постоянной скоростью высвобождения активного вещества с применением в качестве наполнителей двухосновного фосфата кальция и кукурузного крахмала, в качестве гранулирующего вещества - раствора ацетатфталатцеллюлозы в смеси изопропилового спирта и метилхлорида и в качестве смазывающего вещества - стеарат магния (патент США № 4525345).

Технология изготовления препарата включает приготовление порошковой смеси индометацина (100 мг), двухосновного кальция фосфата (400 мг) и кукурузного крахмала (10 мг), увлажнение полученной порошковой смеси раствором ацетатфталатцеллюлозы (14 мг) в смеси изопропилового

(19) UA (11) 35669 (13) A

спирта (100 мг) и метиленхлорида (100 мг), влажную грануляцию смеси, сушку гранул, опудривание гранул стеаратом магния (4 мг) с последующим прессованием таблеток.

В том же патенте США описана технология получения таблеток индометацина с постоянной скоростью высвобождения активного вещества, предусматривающая применение в качестве наполнителей смеси двухосновного фосфата кальция и безводной лактозы, в качестве гранулирующего вещества - раствора ацетатфталатцеллюлозы и этилцеллюлозы в смеси изопропилового спирта и метиленхлорида и в качестве смазывающего вещества - стеарата магния.

Технология приготовления препарата включает смешивание индометацина (100 мг), двухосновного кальция фосфата (400 мг), безводной лактозы (10 мг), увлажнение полученной смеси раствором ацетатфталатцеллюлозы и этилцеллюлозы (10 мг и 4 мг) в смеси изопропилового спирта (100 мг) и метиленхлорида (100 мг), влажную грануляцию смеси, сушку гранул, опудривание гранул стеаратом магния (4 мг) с последующим прессованием таблеток.

Постоянная скорость высвобождения активного вещества в препаратах, полученных описанными способами, определяется применением в составе вспомогательных веществ, трудно растворимых в воде производных целлюлозы (ацетатфталатцеллюлозы, этилцеллюлозы), сочетанием вспомогательных веществ, а также способом введения компонентов в композицию.

Полученные такими способами препараты не обеспечивают прохождение таблетки через желудок без выделения активного вещества с последующим быстрым распадом в кишечнике. Постоянная скорость высвобождения активного вещества лишь частично решает задачу защиты слизистой оболочки желудка и локализации действия индометацина в кишечнике. Технология изготовления описанных препаратов предусматривает использование в качестве растворителей производных целлюлозы изопропилового спирта и метиленхлорида с последующим их испарением, что усложняет технологию в связи с необходимостью улавливания и регенерации растворителей, которые к тому же являются токсичными веществами.

Известны способы получения кишечнорастворимых твердых лекарственных форм, предусматривающие нанесение оболочек на ядро таблетки, которое содержит активный компонент. Состав ядра и оболочки, а также технологию изготовления выбирают из условий прохождения такой таблетки через желудок без выделения активного вещества с последующим распадом таблетки в кишечном тракте с высвобождением активного компонента. Технология таких таблеток должна обеспечить механические свойства ядра, позволяющие нанести оболочку (механическая прочность на раздавливание не менее $0,35 \text{ кН/м}^2$, на истирание не менее 99,8%), минимальную фильтрацию желудочного сока через оболочку, минимальную набухаемость ядра под воздействием желудочного сока, быстрый распад таблетки в кишечном тракте. Таким образом, свойства таблетки определяются сочетанием свойств ядра и его оболочки.

В качестве прототипа выбран способ получения твердого препарата индометацина, известного под названием "Метиндол", выпускаемый объединением фармпромышленности "Польфа" (ТУ 42-236-82 "Польфа").

Способ предусматривает изготовление ядра путем смешивания индометацина с наполнителем, в качестве которого используют смесь лактозы и крахмала картофельного, увлажнение полученной смеси раствором аравийской камеди, гранулирование увлажненной смеси, осушку гранул, опудривание сухих гранул смесью аэросила, силиконового талька, картофельного крахмала и стеарата магния, и последующее прессование ядра. На полученное таким образом ядро наносят пленку на основе фталатацетилцеллюлозы из спирто-ацетонового раствора. Вес пленки по отношению к весу таблетки составляет 12-14%. Далее, на покрытое пленкой ядро наращивают методом дражирования оболочку, включающую рафинадную кашку, силиконовый тальк, желатин, аравийскую камедь, твин-80, желтый краситель.

Общими признаками прототипа и данного решения являются: приготовление смеси индометацина с лактозой, последующее увлажнение и гранулирование смеси, сушка полученных гранул, смешивание высушенных гранул с картофельным крахмалом и стеаратом щелочноземельного металла, прессование полученной смеси в ядра и нанесение покрытия на ядра.

Описанный способ обеспечивает получение таблеток, удовлетворяющих требованиям к кишечно-растворимым таблеткам - нерастворимость в желудке более одного часа и растворимость в кишечнике до одного часа. Однако не позволяет получить однородное по внешнему виду покрытие ядер и требует последующего нанесения на ядра качественной по внешнему виду дражированной оболочки, так как неоднородность внешнего вида таблеток не допускается и является поводом для их выбраковки. Нанесение на ядра дополнительной дражированной оболочки усложняет технологию, увеличивает количество вспомогательных веществ в таблетке, повышает стоимость лекарственного препарата.

В основу изобретения поставлена задача усовершенствования способа получения твердой лекарственной композиции индометацина, в котором обеспечивается возможность получения однослойной однородной по внешнему виду оболочки ядра и тем самым достигается упрощение технологий и удешевление лекарственного препарата.

Поставленная задача решается тем, что в способе получения твердой лекарственной композиции индометацина, включающем приготовление смеси индометацина с лактозой, последующее увлажнение и гранулирование смеси, сушку полученных гранул, смешивание высушенных гранул с картофельным крахмалом и стеаратом щелочноземельного металла, прессование полученной смеси в ядра и нанесение покрытия на ядра, согласно изобретению, увлажнение смеси индометацина с лактозой выполняют крахмальным клеестером, приготовленным из 5-40% картофельного крахмала от его общего содержания в лекарственной композиции, а в качестве покрытия ядер используют композицию на основе оидрагита,

талька, полиэтиленоксида и тропеолина при весовом отношении покрытия к ядру равном 0,08:0,1.

Перечисленные признаки составляют сущность изобретения.

Предпочтительно покрытие на ядра наносят методом распыления водоспиртовой суспензии ойдрагита, талька, полиэтиленоксида и тропеолина с добавлением в суспензию антивспенивателя при следующем соотношении компонентов покрытия (в вес.%):

ойдрагит	72,5
тальк	14,5
полиэтиленоксид	7,2
тропеолин	3,6
антивспениватель	2,2

Как отмечалось выше, выполнение требований, предъявляемых к твердым лекарственным препаратам индометацина (нерастворимость в желудке более 1 часа и распадаемость в кишечнике в пределах 1 часа) определяется как свойствами ядра (достаточная механическая прочность и истираемость для нанесения покрытия, минимальная набухаемость ядра под действием желудочного сока, быстрый распад ядра в кишечном тракте), так и свойствами оболочки (минимальная фильтрация желудочного сока, быстрая растворимость в кишечнике, однородность внешнего вида). Данный способ, предусматривающий применение известных вспомогательных веществ, но характеризующийся особым порядком введения веществ в лекарственную композицию и соотношением веществ, позволяет получить требуемые качества лекарственного препарата индометацина. Так, приготовление порошковой смеси индометацина с лактозой, последующее увлажнение полученной смеси крахмальным клейстером, приготовленным из 5-40% крахмала картофельного от его общего содержания в композиции, гранулирование увлажненной смеси, сушка гранул, смешивание гранул с крахмалом картофельным и стеаратом щелочноземельного металла, прессование полученной смеси в ядра и нанесение покрытия на ядра на основе композиции ойдрагита, талька, полиэтиленоксида и тропеолина при соблюдении весового отношения покрытия к ядру равном 0,08:0,1 позволяет получить твердую лекарственную композицию индометацина в виде таблеток с однослойным покрытием ядра, однородным по внешнему виду, причем свойства ядра и оболочки обеспечивают нерастворимость таблетки более 1 часа в желудке и распадаемость таблетки в течение

1 часа в кишечнике. Таким образом, признаки, составляющие сущность изобретения, находятся в причинно-следственной связи с техническим результатом.

Ниже приводится подробное описание способа и примеры его конкретной реализации.

Приготавливают необходимое количество компонентов ядра, в частности берут из расчета на одну таблетку:

индометацин	0,0250 г
лактоза	0,0700-0,0850 г
крахмал картофельный	0,0045-0,0055 г
стеарат щелочноземельного металла	0,0009-0,0010 г

Все компоненты предварительно просеивают через сито, индометацин и лактозу смешивают в подходящем смесителе до получения однородной порошковой смеси. Из общего количества крахмала картофельного выделяют от 5 до 40% крахмала и готовят крахмальный клейстер. Концентрация крахмального клейстера 5-10%. Порошковую смесь индометацина и лактозы увлажняют крахмальным клейстером до получения равномерно увлажненной массы. Влажную массу гранулируют известным методом влажной грануляции, сушат в сушилке "кипящего слоя" при температуре $40 \pm 5^\circ\text{C}$ до остаточной влажности $1 \pm 0,5\%$. Высушенные гранулы смешивают с оставшейся частью крахмала картофельного и со стеаратом щелочноземельного металла. Полученную смесь прессуют в ядра на соответствующем прессовом оборудовании. На ядра наносят покрытие на основе ойдрагита, талька, полиэтиленоксида и тропеолина. Для нанесения покрытия готовят водо-спиртовую суспензию компонентов покрытия с добавлением антивспенивателя, содержащую (в вес.%):

ойдрагит	72,5
тальк	14,5
полиэтиленоксид	7,2
тропеолин	3,6
антивспениватель	2,2

Водо-спиртовую суспензию наносят на ядра известным способом распыления. Контролируют толщину покрытия, обеспечивая при этом в готовом лекарственном препарате весовое отношение покрытия к ядру таблетки, равное 0,08:0,1.

Полученные таким способом таблетки имеют однородное покрытие, которое обеспечивает необходимый режим высвобождения активного вещества в желудке и в кишечнике.

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

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

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