



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39252 (13) A

(51) 6 A61K31/00

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

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАСПОКІЙЛИВОГО СУДИННОРОЗШИРЮЮЧОГО ПРЕПАРАТУ

(21) 98020958

(22) 24.02.1998

(24) 15.06.2001

(33) UA

(46) 15.06.2001, Бюл. № 5, 2001 р.

(72) Колотило Михайло Васильович, Страшенко  
Анатолій Вікторович(73) Закрите акціонерне товариство "Фармацевти-  
чна фірма "Дарниця"(57) 1. Спосіб одержання заспокійливого судино-  
розширювального препарату "валідол" на основі

ментолу та ментилового ефіру ізовалеріанової  
кислоти, який **відрізняється** тим, що ментол роз-  
чиняють у ментиловому ефірі ізовалеріанової кис-  
лоти при масовому співвідношенні компонентів  
1:(2,55-3,0), відповідно.

2. Спосіб за п. 1, **відрізняється** тим, що в розчин  
ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кис-  
лоти вводять наповнювач і в'язучу домішку з на-  
ступним таблетуванням відомим способом.

Винахід відноситься до області ліків та меди-  
каментів, які використовуються для підтримання,  
підсилення фізіологічних функцій організму, і може  
бути використаний для отримання препарату (ва-  
лідол), який заспокійливо впливає на центральну  
нервову систему і викликає розширення коронар-  
них судин.

Найбільш близьким до винаходу за технічною  
суттю та досягнутим ефектом є спосіб отримання  
субстанції (препарату) "валідол" - заспокійливого,  
судинорозширювального лікарського препарату,  
основаного на процесі етерифікації (ПР 64-  
0481197-05-97) [1]. Суть способу полягає у наступ-  
ному. В реактор поміщають ізовалеріанову кисло-  
ту та надлишок ментолу відносно до стехіометрії  
реакції етерифікації. Реакцію проводять при нагрі-  
ванні у присутності каталізатора - сірчаної кисло-  
ти. Воду, яка утворюється у процесі етерифікації,  
відганяють у вигляді азеотропної суміші з менто-  
лом. Продуктом реакції є ментильовий ефір ізова-  
леріанової кислоти, у котрому розчинений ментол,  
який не прореагував у реакторі. Цей розчин пере-  
ганяють у вакуумі і отримують субстанцію "валі-  
дол", у котрій вміст ментилового ефіру коливаєть-  
ся у межах 68-75% мас., ментолу - 23-28% мас.,  
домішок - 2-4% мас.

Із субстанції відомим способом виготовляють  
препарат "валідол" у формі таблеток. Нестабіль-  
ний склад субстанції, як відмічалось вище, приз-  
водить до отримання препарату у формі таблеток,  
характерного тим, що тільки 20-25% виготовлених  
таблеток відповідає вимогам ФС 42- 3006-93.

Таким чином, недоліками відомого способу  
отримання субстанції (препарату) "валідол" [1] є  
невисока якість, що характеризується нестабіль-

ним складом (вміст компонентів коливається у  
досить широких межах, 6-8% мас.) при великому  
вмісті домішок; це негативно відображається на  
медичній дії на організм.

Слід відмітити, що отримання якісної твердої  
форми препарату потребує значних затрат суб-  
станції. Окрім того, спосіб відрізняється складністю  
реалізації.

В основу винаходу поставлено задану вдоско-  
налити спосіб отримання субстанції (препарату)  
"валідол" для забезпечення високої якості лікарсь-  
кого препарату при значному спрощенні та здеше-  
вленні процесу його отримання.

Для вирішення поставленої задачі запропоно-  
вано спосіб отримання заспокійливого судинороз-  
ширювального препарату "валідол" на основі мен-  
толу та ментилового ефіру ізовалеріанової кисло-  
ти в котрому, згідно з винаходом, ментол розчи-  
няють у ефірі при масовому співвідношенні компо-  
нентів 1:(2,55-3,0), відповідно. Причому у розчин  
ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кис-  
лоти вводять наповнювач та в'язучу добавку із  
наступним таблетуванням відомим способом.

Встановлено, що використання індивідуальних  
компонентів - ментолу та ментилового ефіру ізо-  
валеріанової кислоти при співвідношенні за вина-  
ходом забезпечує високу якість отриманої субста-  
нції (препарату) "валідол": стабільний склад при  
мінімальному вмісті домішок. Така якість принци-  
пово не може бути досягнута при використанні  
процесу етерифікації, як це реалізоване у спосо-  
бі [1]. Вміст компонентів у субстанції коливається у  
вузьких межах: для ментолу - 24,9-28,0% мас.; для  
ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти -

71,65-74,8% мас. Вміст домішок складає 0,2-0,45% мас.

Спосіб реалізується наступним чином.

Попередньо хімічний посуд, який застосовується для отримання субстанції препарату "валідол", піддають обробці шляхом прогрівання при температурі 100...130°C протягом 1,5 год. Потім у тригорлий реактор марки "Р-1", об'ємом 250 см<sup>3</sup>, оснащений механічним перемішувачем і термометром, завантажують ментол у кількості 0,026 кг. В мірний циліндр ємністю 100 см<sup>3</sup> поміщають 0,082 дм<sup>3</sup> ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти, що відповідає 0,074 кг, і через воронку приливають у реактор "Р-1". Суміш при перемішуванні нагрівають до температури (30±2)°C та витримують при цій температурі (25±5) хв. Запропонований режим забезпечує повне розчинення ментолу у ефірі. Отриманий розчин ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти вакуумним насосом перекачують у проміжну ємність для передачі субстанції на фасування. Субстанція дозується у флаконі ємністю 100 см<sup>3</sup> за допомогою скляної воронки з капроною тканиною.

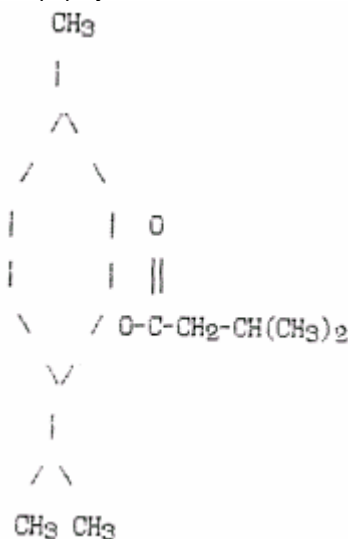
Отримана субстанція "валідол" містить ментолу - 25,9% мас.; ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти - 73,9% мас.; домішок - 0,2% мас. (див. табл. 2, приклад 4).

Для отримання препарату у твердій формі (таблетка) у субстанцію вводять наповнювач та в'язучу добавку. Як наповнювач використовують цукор за ГОСТ 22-78 чи ФС42-77-72; як добавку - кальцій стеариновокислий 1-водний (ТУ 6-09-4233-76).

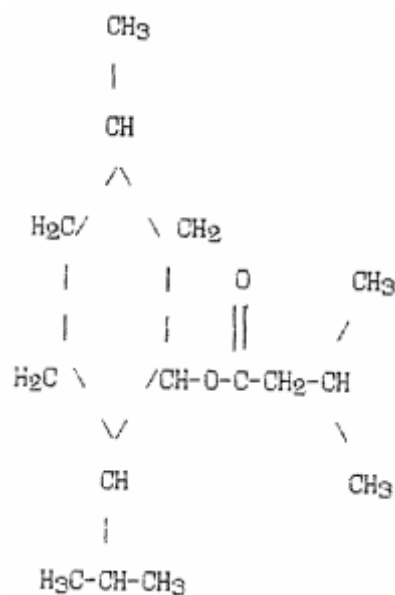
Як випливає з поданих даних табл. 2, приклад 4, таблетка препарату "валідол" характеризується розпаданням - 7 хв та розтиранням - 99,87%.

Характеристика речовин

1. Ментиловий ефір ізовалеріанової кислоти, структурна формула

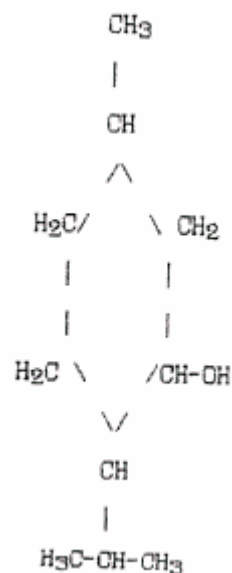


чи



рухлива безбарвна рідина зі специфічним ефірним запахом.

2. Ментол - структурна формула



- тверда речовина у вигляді безбарвних кристалів.

Аналогічно описаній технології були здійснені дослідні з використанням вихідних речовин, взятих у співвідношенні, що заявляється, а, також при позаграничних співвідношеннях.

Встановлено, що діапазон, згідно з винаходом, у співвідношенні ментолу та ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти, вибраний із умов, що забезпечують отримання субстанції "валідол" високої якості: стабільний склад субстанції при наявності мінімальних кількостей домішок (табл. 2, приклади 1-8), що забезпечує і високу якість препарату у твердій формі.

При значенні співвідношення ментол:ментиловий ефір ізовалеріанової кислоти (ментиловий ефір) нижче межі за винаходом, наприклад, 1:2,50, тобто в умовах підвищеного вмісту ментолу у субстанції, чи при значенні співвідношення ментол:ментиловий ефір вище межі за винаходом, наприклад, 1:3,05, тобто в умовах підвищеного вмісту ментилового ефіру у субстанції, отримують препа-

рат "валідол", тверда форма якого не відповідає вимогам до таблетованого продукту (табл. 2 приклад 9 і 10 відповідно).

Переваги запропонованого способу отримання заспокійливого судинорозширювального препарату "валідол", порівняно з відомим, підтверджуються даними, наведеними у табл. 2.

Як випливає з порівняльного аналізу ефективності способів і якості отриманих препаратів "валідол" у вигляді субстанції і таблеток, запропонований спосіб переважає відомий за такими показниками: за якістю лікарського препарату, яка забезпечується отриманням стабільного складу субстанції при мінімальному вмісті домішок: інтервал

коливань вмісту компонентів звужується в 6-8% до 3%, тобто в 2-2,7 раза при одночасному зменшенні домішок до 0,2 -0,45% мас., тобто приблизно в 10 разів; за розходом субстанції для отримання якісної таблетованої форми препарату; за простотою при створенні, тобто реалізація способу не потребує складного обладнання і не є трудомісткою.

Перевагою запропонованого способу є здешевлення отримуваного препарату за рахунок спрощення процесу його виготовлення і зменшення витрати вихідних компонентів при отриманні стабільного складу субстанції.

Таблиця 1

Склад однієї таблетки	г	% мас.
Субстанція	0,060	4,906
Цукор	1,158	94,685
Кальцій стеариновокислий 1-водний	0,005	0,409
Всього:	1,223	100,00

Таблиця 2

№ п/п	Склад субстанції препарату валідол, %			Співвідношення ментол/ментиловий ефір	Характеристика таблеток	
	ментол	ментиловий ефір	домішки		розпадання, хв	стирання, %
1	24,8	74,8	0,3	1:3,0	7	99,84
2	25,7	74,0	0,3	1:2,88	8	99,94
3	25,16	74,4	0,45	1:2,96	8	99,87
4	25,9	73,9	0,20	1:2,85	7	99,85
5	25,1	74,6	0,30	1:2,97	7	99,88
6	27,2	72,52	0,28	1:2,80	9	99,75
7	27,7	72,0	0,30	1:2,60	9	99,71
8	28,0	71,85	0,35	1:1,55	10	99,65
поза межні значення						
9	28,8	71,10	0,30	1:2,50	12-15	99,40
10	23,7	77,95	0,35	1:3,00	6-7	99,20
прототип						
11	23-28	68-75	2-4		8-15	99,1-99,4

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