



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41305** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
C07D 209/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ВАЛСАРТАНУ З ГІДРОХЛОРТІАЗИДОМ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК**

1

2

(21) u200900386

(22) 19.01.2009

(24) 12.05.2009

(46) 12.05.2009, Бюл.№ 9, 2009 р.

(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, UA, ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ, UA

(73) ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ, UA

(57) Спосіб виготовлення комбінованого препарату валсартану з гідрохлортіазидом у формі таблеток, що включає змішування компонентів, пресування, покриття оболонкою на основі гідроксипропілметилцелюлозою, який **відрізняється** тим, що спочатку готують 4% клейстер з кукурудзяного крохм-

лю, розчиняють в ньому 10% натрію лаурилсульфату, розчин охолоджують і до нього додають 20% етилового спирту, після цього приготуванням клейстером зволожують суміш з валсартану, 66-77% мікрокристалічної целюлози, 68-82% натрію кроскармелози та крохмалю картопляного, сушать при температурі не вище 60°C, опудрюють гідрохлортіазидом, 23-34% мікрокристалічної целюлози, 18-32% натрію кроскармелози, тальком та аеросилом, перемішують 10-15 хвилин, додають стеарат магнію і знову перемішують 2-3 хвилини пресуванням.

Корисна модель належить до медицини, а саме, до кардіології, де як антигіпертензивні препарати вживаються тверді лікарські форми, які містять валсартан.

Валсартан - кристалічний порошок білого або майже білого кольору, добре розчиняється в 96% спирт та в метанолі, помірно розчиняється в етилацетаті, практично не розчиняється у воді. Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT<sub>1</sub>, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II, не має будь-якої часткової активності антагоністу відносно AT<sub>1</sub> рецепторів, має набагато більшу (приблизно у 20.000 разів) спорідненість з AT<sub>1</sub> рецепторами, ніж з AT<sub>2</sub> рецепторами,

Гідрохлортіазид - кристалічний порошок білого або майже білого кольору, практично нерозчинний у воді, але гігроскопічний на повітрі. Дисперсність: до 0,1мкм становить 1,5%, до 0,5мкм - до 10%, до 0,9мкм - до 95%.

Валсартан має асиметричний атом вуглецю, тому є оптично-активною речовиною, яка має два оптично активні ізомери.

Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців, де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до дії діуретиків і де відбувається пригнічення транспорту іонів Na<sup>+</sup> і Cl<sup>-</sup>. Механізм дії тіазидів пов'язаний з пригніченням насоса Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, що, оче-

видно, відбувається внаслідок конкуренції за місця транспорту Cl<sup>-</sup>. У результаті цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаковою мірою. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію в сироватці. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому призначення антагоністу рецепторів ангіотензину II зменшує втрату калію, пов'язану з застосуванням тіазидного діуретика.

Відомо спосіб виготовлення таблеток валсартану з гідрохлортіазидом, згідно з яким валсартан, гідрохлортіазид, мікрокристалічну целюлозу і кроповідон змішують, компактують методом сухого вальцювання на відповідному компакторі, гранулюють крізь сітку з діаметрами отворів 1-2мм, гранули змішують 10-15 хвилин з аеросилом і потім 2-3 хвилини з магнію стеаратом. Пресують таблетки визначеною масою та покривають їх плівковим покриттям на основі гідроксипропілметилцелюлози [US 6294197 ?A61/K31/54, A61/K9/20, A61/K31/41, 21.09.2001].

Таблетки, одержані даним способом, мають недостатню розчинність та міцність і легко руйнуються при фасуванні. До того ж, використовують сухе пресування.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення способу виготовлення комбінованого

(13) **U**  
(11) **41305**  
(19) **UA**

препарату валсартану з гідрохлортіазидом у формі таблеток, який би дозволив одержати таблетки більшої міцності.

Поставлену задачу вирішують тим, що в способі виготовлення комбінованого препарату валсартану з гідрохлортіазидом у формі таблеток, який включає змішування компонентів, пресування, покриття оболонкою на основі гідроксипропілметилцелюлозою, згідно з корисною моделлю, спочатку готують 4% клейстер з кукурудзяного крохмалю, розчиняють в ньому 10% натрію лаурилсульфату, розчин охолоджують і до нього додають 20% етилового спирту, після цього приготуванням клейстером зволожують суміш з валсартану, 66-77% мікрокристалічної целюлози, 68-82% натрію кроскармелози та крохмалю картопляного, сушать при температурі не вище 60°C, опудрюють гідрохлортіазидом, 23-34% мікрокристалічної целюлози, 18-32% натрію кроскармелози, тальком та аеросилом, перемішують 10-15 хвилин, додають стеарат магнію і знову перемішують 2-3 хвилини перед пресуванням.

Підвищення міцності таблеток при пресуванні досягається шляхом використання методу зволоження, яке виконує функції рідини, що гранулює, і зволожувача для обробки порошків розчином натрію лаурилсульфату у водно-спиртовому крохмальному клейстері. Для виготовлення крохмального клейстеру застосовано крохмаль кукурудзяний, який дозволяє отримати однорідну малов'язку рідину, яка не седиментується при додатку 15-25%, краще 20%, етилового спирту і 8-12% краще, 10% натрію, лаурилсульфату.

Для підвищення розчинності таблеток, що отримують цим способом, вводять аеросил та кросповідон, який може утворювати комплекси з лікарськими речовинами. Вибір як наповнювача мікрокристалічної целюлози сприяє утворенню достатньої капілярної структур таблетки, що, в свою чергу, сприяє разом з кросповідоном її розчинності.

Застосовані концентрації розчинів і кількість натрію лаурилсульфату забезпечують однакову розчинність при різних рН.

Кроскармелоза використовується в більших кількостях, ніж в звичайних технологіях, і в сукупності з тальком і мікрокристалічною целюлозою дає необхідну міцність, а разом з крохмалем і мікрокристалічною целюлозою дає необхідну розчинність.

Аеросил та магнію стеарат поліпшують плинність порошкової маси та зменшують її адгезивність до поверхні прес-інструменту, тобто вживаються за своїми відомими якостями.

Спосіб, що заявляється дозволяє одержати таблетку з бажаними властивостями -міцністю і розчинністю.

Спосіб здійснюють наступним чином.

1-ий етап: приготування розчину зволожувача.

Готують 4% крохмальний клейстер з кукурудзяного крохмалю, в якому розчиняють 10% натрію лаурилсульфат. Розчин охолоджують і до нього додають 20% етилового спирту.

2-ий етап: зволоження Валсартан 80

Валсартан, 66% мікрокристалічної целюлози, 82% натрію кроскармелози, крохмаль картопляний зволожують 4% крохмальним клейстером. Валсартан 160

Валсартан, 77% мікрокристалічної целюлози, 68% натрію кроскармелози, крохмаль картопляний зволожують клейстером кукурудзяним з натрію лаурилсульфатом та спиртом.

3-ій етап: висушування вологої маси при температурі не вище 60°C.

4-ий етап: калібровка та опудрювання Валсартан 80

Після грануляції та сушки масу колібрують та опудрюють гідрохлортіазидом, 34% мікрокристалічної целюлози, 18% натрію кроскармелози. Після змішування суміш опудрюють стеаратом магнію окремо. Валсартан 160

Після грануляції та сушки масу колібрують та опудрюють гідрохлортіазидом, 23% мікрокристалічної целюлози, 32% натрію кроскармелози. Після змішування суміш опудрюють стеаратом магнію окремо

5-ий етап: таблетування. Пресують таблетки-ядра вагою 219мг для Валсартану 80, 320мг для Валсартану 160.

6-ий етап: покриття оболонкою.

На поверхню таблеток наносять плівкову оболонку на основі гідроксипропілметилцелюлозою. Можуть використовувати готові плівкові суміші, які пропонуються різними виробниками. Суха маса покриття для Валсартану 80-6мг, для Валсартану 160-10мг.

Порівняльні дані фізико-механічних властивостей таблеток-ядер, виготовлених за способом, що заявляється, та таблеток, виготовлених за способом найближчого аналога наведені в таблиці 1 та таблиці 2.

Таблиця 1

Показники	Корисна модель	Найближчий аналог
Середня вага таблетки, мг	200- 240	160
Розчинність, % Валсартан	99,2-109,1	97-108
Гідрохлортіазид	91,4-98,8	92-97,6
Час розпаду, хвилини	3	3-4
Стирання, %	0,2	
Стійкість до роздавлювання, N	87-106	37-54
Висота, мм	4,2	
Діаметр, мм	8	

Таблиця 2

Показники	Корисна модель	Найближчий аналог
Середня вага таблетки, мг	300- 340	320
Розчинність, %		
Валсартан	99,72-109,1	97-108
гідрохлортіазид	91,4-98,8	92-97,6
Час розпаду, хвилини	3	3-4
Стирання, %	0,15	
Стійкість до роздавлювання	143	53-60
Висота, мм	4,4	
Діаметр, мм	10	

Одержані результати показують, що запропонований спосіб дозволяє отримати значно міцніші

таблетки, які можуть витримати навантаження під час покриття і фасування.