



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43321 (13) C2

(51) 7 A61K9/20, A61K9/22,  
A61K31/41, A61J3/10МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

## (54) ТАБЛЕТКОВИЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВІ ЛЕВАМІЗОЛУ І СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

(21) 95010248

(22) 17 01 1995

(24) 17 12 2001

(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р

(72) Штейнгарт Марк Вольфович, Скакун Нонна  
Миколаївна, Заболотний Вадим Олександрович,  
Георгієвський Віктор Петрович, Гончаров Микола  
Іванович, Третяк Сергій Миколайович, Гладченко  
Світлана Василівна, Солодун Наталія Степанів-  
на, Супрун Ольга Всеволодівна, Бочарова-  
Копіснченко Людмила Сергіївна(73) СПІЛЬНЕ УКРАЇНСЬКО-ЕСТОНСЬКЕ ПІДПРИ-  
ЄМСТВО "ЮКРЕСТ ІНТЕРКОМ ЛТД" У ФОРМІ ТО-  
ВАРИСТВА З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ  
(56) 1 «Vidal», "Solaskil", 1992, с 1249

2 Патент США № 4,499,086, кл. А 61 К 9/26, 9/32

(57) 1 Таблеточный препарат на основе левами-  
зола, содержащий левамизол гидрохлорид в каче-  
стве активного вещества, а также лактозу, крах-  
мал, поливинилпирролидон и смазывающее ве-  
щество в качестве вспомогательных веществ, **от-  
личающийся** тем, что он содержит крахмал кар-  
тофельный, а в качестве смазывающего вещества- стеариновую кислоту при следующем соотноше-  
нии компонентов, в г на 1 таблетку

левамизол гидрохлорид	0,1500
лактоза	0,0900-0,1100
крахмал картофельный	0,0400 - 0,0500
поливинилпирролидон	0,0027-0,0033
кислота стеариновая	0,0025 - 0,0030

2 Способ получения таблеточного препарата на  
основе левамизола, включающий приготовление  
влажной смеси вспомогательных веществ, грану-  
лирование указанной смеси, смешивание гранул с  
активным и смазывающим веществами в порош-  
кообразном состоянии с последующим прессова-  
нием таблеток из полученной смеси, **отличаю-  
щийся** тем, что приготовление влажной смеси  
вспомогательных веществ выполняют смешива-  
нием полного содержания лактозы с 70 - 90 %  
крахмала картофельного и увлажнением получен-  
ной смеси крахмальным клейстером, пригото-  
вленным из оставшейся части крахмала, а при  
смешивании гранул с активным и смазывающим  
веществами в смесь добавляют полное содержа-  
ние поливинилпирролидона в порошкообразном  
состоянии

Изобретение относится к химико-фар-  
мацевтической промышленности, в частности, к  
твердым фармацевтическим композициям и спо-  
собам их получения и может быть использовано в  
технологии изготовления таблеток левамизола  
для перорального применения

Широко известны твердые фармацевтиче-  
ские композиции, состоящие из активного веще-  
ства в смеси с вспомогательными веществами, ко-  
торые, как правило, включают вещества разбави-  
тели (наполнители), разрыхляющие вещества,  
связывающие вещества, вещества, способствую-  
щие скольжению (обеспечивающие смазку) при  
прессовании таблеток. В ряде случаев применяют  
вспомогательные вещества, объединяющие не-  
сколько из перечисленных функций. Наиболее  
совершенные композиции должны содержать ми-  
нимальное количество ингредиентов при обеспе-  
чении требуемых качеств лекарственного препа-  
рата

Технология получения таблеток связана с  
составом композиции и в большинстве случаев  
предусматривает приготовление порошковой сме-  
си активного вещества с вспомогательными веще-  
ствами, увлажнение порошковой смеси, гранули-  
рование смеси, сушку гранул, опудривание полу-  
ченных гранул смазывающим или скольз-  
ящим веществом с последующим прессованием табле-  
ток. Во многих случаях полученные таблетки по-  
крывают пленкой соответствующего состава

Важным обстоятельством является то, что  
качество таблеток (механические свойства, рас-  
падаемость и растворимость в желудочно-  
кишечном тракте, характер высвобождения актив-  
ного вещества и др.) определяется, как составом  
композиции, в которой при определенном сочета-  
нии компонентов проявляются свойства синергиз-  
ма, так и способом получения таблеток. При раз-  
работке новых лекарственных препаратов в та-  
блеточной форме изобретательский замысел реа-  
лизуется, как правило, подбором вспомогательных

компонентов композиции, т.е. порядком, формой и режимами введения компонентов в композиционную смесь

Технология препаратов левамизола определяется низкой стабильностью и высокой влажочувствительностью левамизола. Увлажнение порошковой смеси перед гранулированием водными растворами на практике не применяется. Для этой цели, как правило, используют органические растворители, например, изопропиловый спирт. При этом усложняется технология, так возникают проблемы улавливания и регенерации растворителя в процессе сушки гранул.

Известен таблеточный препарат на основе левамизола (1). Препарат содержит левамизол гидрохлорид в пересчете на основание 150 мг на одну таблетку и вспомогательные вещества: лактозу, поливинилпирролидон, стеарат магния – до 300 мг веса таблетки. Лактоза используется в качестве разбавителя, поливинилпирролидон – связывающее и разрыхляющее вещество, стеарат магния – смазывающее вещество.

Общими с заявляемым препаратом признаками является наличие в композиции левамизола гидрохлорида, лактозы, поливинилпирролидона, и смазывающего вещества.

Свойства указанного таблеточного препарата (прочность, распадаемость, растворимость) определяются в основном содержанием активного вещества, лактозы и поливинилпирролидона, так как стеарат магния, как смазывающее вещество, улучшает текучесть таблетлируемой массы, предотвращает налипание на пуансон и матрицу, обеспечивает выталкивание таблетки из матрицы, то есть в основном улучшает процесс прессования, уменьшая брак таблеток по причине сколов, расслоения и т.п. Известно, что композиция на основе лактозы и поливинилпирролидона позволяет получить высокую прочность таблеток, однако распадаемость таких таблеток низкая. Кроме того, технология получения таких таблеток предусматривает гранулирование смеси активного вещества с лактозой с увлажнением раствором поливинилпирролидона в органическом растворителе, что вызывает проблемы улавливания и регенерации растворителя. Прямое прессование без увлажнения и гранулирования смеси практически невозможно в связи с большим содержанием в композиции левамизола гидрохлорида.

Известен способ получения лекарственного препарата (2). Способ включает приготовление смеси в виде суспензии, содержащей 64% лактозы, 32% кукурузного крахмала, 4% поливинилпирролидона в метилхлориде, в котором предварительно растворяют метилакрилатметилметакрилат, последующее выпаривание суспензии под вакуумом, измельчение остатка до гранул, смешивание полученных гранул с активным веществом и стеаратом магния и прессование полученной смеси на таблеточном прессе. Характерной особенностью описанного способа является то, что в процессе приготовления гранул с увлажнением смеси активное вещество не вводится в состав гранулята и не взаимодействует с растворителем.

Общими с заявляемым способом признаками являются приготовление увлажненной растворителем смеси вспомогательных веществ

(разбавителя, связующего, разрыхлителя), получение сухих гранул из увлажненной смеси, смешивание гранул с активным веществом и смазывающим веществом и прессование таблеток из полученной смеси.

Качество получаемых таблеток по описанному способу определяется в первую очередь составом вспомогательных веществ, подлежащих грануляции, типом растворителя, которым увлажняется порошковая смесь, а также соотношением активного вещества и гранул вспомогательных веществ в прессуемой смеси.

Описанный способ с учетом используемых вспомогательных веществ не предназначен для получения быстрораспадающихся таблеток, в частности, левамизола, однако по совокупности операций и очередности из выполнения является наиболее близким к заявляемому способу.

В основу изобретения поставлена задача создания лекарственной композиции левамизола и способа получения таблеток на ее основе, которые за счет подбора компонентов композиции, порядка, режима и формы введения компонентов в композиционную смесь обеспечивают ускорение распадаемости таблетки при их достаточной механической прочности и исключения органических растворителей из технологического процесса, чем достигается более высокая эффективность применения лекарственного препарата и упрощается его технология.

Поставленная задача достигается тем, что в таблеточном препарате на основе левамизола, включающем левамизол гидрохлорид в качестве активного вещества, а также лактозу, поливинилпирролидон и смазывающее вещество в качестве вспомогательных веществ согласно изобретению препарат дополнительно содержит крахмал картофельный, а в качестве смазывающего вещества в нем использована стеариновая кислота при следующем соотношении компонентов, в г на одну таблетку:

левамизол гидрохлорид	0,1500
лактоза	0,900-0,1100
крахмал картофельный	0,0400-0,0500
поливинилпирролидон	0,0027-0,0033
кислота стеариновая	0,0025-0,0030

Поставленная задача достигается также способом получения таблеточного препарата на основе заявляемой композиции, включающем приготовление влажной смеси вспомогательных веществ, получение сухих гранул из указанной смеси, смешивание гранул с активным и смазывающим веществами в порошкообразном состоянии с последующим прессованием таблеток из полученной смеси, согласно изобретению приготовления влажной смеси вспомогательных веществ выполняют смешиванием полного содержания лактозы с 70-90% крахмала картофельного и увлажнением полученной смеси крахмальным клейстером, приготовленным из оставшейся части крахмала картофельного, а в процессе смешивания гранул с активным и смазывающим веществами в смесь добавляют полное содержание поливинилпирролидона в порошкообразном состоянии.

Дополнительное введение крахмала в композицию, содержащую левамизол гидрохлорид, лактозу и поливинилпирролидон, разделение пол-

ной навески крахмала на две части, одну из которых смешивают с вспомогательными веществами перед грануляцией, а вторую используют для приготовления увлажняющего указанную смесь крахмального клейстера, при условии, что полная навеска пирролидона вводится в композицию при смешивании активного вещества с гранулированной смесью других вспомогательных веществ, обеспечивает получение таблеток с более высокой распадаемостью при их достаточной механической прочности и исключении органических расщепителей из технологического процесса

Для получения заявляемого таблеточного препарата подготавливают исходные материалы в виде сухих порошковых компонентов, предварительно просеянных через сито. Отдельные компоненты взвешивают, обеспечивая их соотношение в соответствии с заявляемым составом. Готовят порошковую смесь, включающую полную навеску лактозы и 70-90% крахмала от его общего содержания в композиции. Смесь тщательно перемешивают до однородности. Перемешивание выполняют в подходящем смесителе. Из оставшейся части крахмала готовят крахмальный клейстер. Предпочтительная концентрация крахмального клейстера 5-10%. Крахмальным клейстером увлажняют полученную ранее порошковую смесь

при постоянном перемешивании до получения равномерно увлажненной массы. Увлажненную до состояния комкования массу гранулируют известным методом влажной грануляции. Гранулы сушат, желательно в сушке "кипящего слоя", при температуре  $40 \pm 5^\circ\text{C}$ . Остаточная влажность гранул должна быть  $1 \pm 0,5\%$ . Сухие гранулы смешивают (опудривают) с полными навесками левамизола, поливинилпирролидона и кислоты стеариновой, преимущественно в барабанном смесителе, после чего смесь таблетируют.

Ниже приводятся конкретные примеры реализации изобретения, подтверждающие достижение поставленной задачи. Примеры отличаются соотношением компонентов в композиции, а также распределением навески крахмала на приготовление порошковой смеси и на приготовление крахмального клейстера. В других отношениях технология получения таблетки для каждого примера не отличается от выше описанной с выдерживанием равенства условий и режимов операций для каждого примера.

Для наглядности примеры реализации с основными параметрами, а также показателями распадаемости и механической прочности таблеток представлены в табличной форме

Параметры, показатели	Пример			Прототип
	1	2	3	
Количество левамизола гидрохлорида в перерасчете на основание, г/таб	0,15	0,15	0,15	0,15
Количество лактозы, г/таб	0,0900	0,1000	0,1100	+
Количество крахмала картофельного, г/таб	0,0400	0,0440	0,0500	-
Количество поливинилпирролидона, г/таб	0,0027	0,0030	0,0033	+
Количество кислоты стеариновой, г/таб	0,0025	0,0030	0,0030	-
Доля крахмала от общей навески используемая для приготовления порошковой смеси	70%	80%	90%	-
Распадаемость таблетки, мин	6	7	6	10
Механическая прочность таблетки, $\text{кг/см}^2$	4	5	4	3

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03