



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 48373

(13) A

(51) 6 A61K9/20

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

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ "ТОНОРМА - ДАРНИЦЯ" І СПОСІБ ЙОГО ВИРОБНИЦТВА

1

2

(21) 2001042872

(22) 26 04 2001

(24) 15 08 2002

(46) 15 08 2002, Бюл. № 8, 2002 р.

(72) Пуртов Олексій Вікторович, Загорій Гліб Володимирович

(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО  
"ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА "ДАРНИЦЯ"

(57) 1 Лікарський препарат у вигляді таблеток, вкритих плівкою, що включає як діючі речовини атенолол, хлорталідон і допоміжні речовини, який відрізняється тим, що містить додатково як діючу речовину ніфедипін

2 Лікарський препарат за п. 1, який відрізняється тим, що як допоміжні речовини містить магнію карбонат основний, крохмаль, аеросил, тальк, натрію лаурилсульфат, оксипропілметилцелюлозу, стеарат магнію

3 Лікарський препарат за п. 1, який відрізняється тим, що плівкове покриття містить оксипропілметилцелюлозу

4 Лікарський препарат за пп. 1-3, який відрізняється тим, що містить всі компоненти у співвідношенні (мас. %)

Атенолол	12,24-24,48
Хлорталідон	3,06-6,12
Ніфедипін	1,225-2,45
Магнію карбонат основний	36,8-48,14
Крохмаль картопляний	17,98-21,64
Аеросил	2,95-3,91

Тальк 2,95-3,92

Натрію лаурилсульфат 1,97-2,94

Оксипропілметилцелюлоза 2,55-3,035

Магнію стеарат 0,985

Поліетиленгліколь 0,31

Титану двоокис 0,59

Барвник харчовий 0,005

5 Спосіб отримання таблетованої форми препарату, який включає змішування активних речовин з наповнювачем, грануляцію суміші, висушування грануляту, облудрювання грануляту та його пресування в таблетку-ядро з подальшим нанесенням плівкового покриття, який відрізняється тим, що як активні речовини вводять атенолол, хлорталідон, ніфедипін, як зволожувач вводять оксиметилпропілцелюлозу, при цьому вказані діючі речовини змішують з магнію карбонатом основним, аеросилом, перемішують та зволожують

6 Спосіб отримання таблетованої форми препарату за п. 5, який відрізняється тим, що зволожену масу перемішують 20-30 хвилин

7 Спосіб отримання таблетованої форми препарату за одним з пп. 5-6, який відрізняється тим, що сушіння маси проводять при температурі 60-70°C

8 Спосіб отримання таблетованої форми препарату за одним з пп. 5-7, який відрізняється тим, що гранулят облудрюють сумішню аеросилу, тальку, натрію лаурилсульфату, магнію стеарату

Винахід, що заявляється, відноситься до фармацевтичної промисловості, а саме до створення лікарського препарату, під торговою маркою "Тонорма - Дарниця", його складу, що може бути використаний у медичній практиці як антигіпертензивний та протиаритмічний засіб при лікуванні артеріальної гіпертензії та порушень серцевого ритму.

Відомий склад лікарського препарату під торговою маркою "Тенорик" фірми "Ірса" (Індія), до складу 1 таблетки якого входить 100мг атенололу та 25мг хлорталідону та інші інгредієнти, що включають крохмаль, лактозу, ізопропіловий спирт,

метил-, пропілпарабен, натрію лаурилсульфат полівінілпіролідон, магнію стеарат, тальк, аеросил, магнію карбонат, а плівкове покриття має склад ацетилфталат целюлози, ацетон, касторове масло, метиленхлорид, ізопропіловий спирт, віск, карнаубський віск, тетрахлорид вуглецю (Матеріали відкритого реєстраційного доосьє на препарат фірми - виробника, 1990р). До складу препарату введено дві діючі речовини, тому препарат не дає стійкої фармакологічної дії та має ряд небажаних побічних ефектів, а склад плівкового покриття не дає бажаного ступеня біодоступності та містить речовини, залишкова кількість яких є шкідливою

(13) A

(11) 48373

(19) UA

для людського організму Крім того, використання у виробництві органічних розчинників утруднює технологічний процес, вимагає застосування спеціального обладнання у вибухозахищеному виконанні, а також додаткових затрат на уловлювання парів розчинників

Відомий також склад лікарського препарату "Атенолол-Н", виробництва фірми Brachma Drug (Індія), до складу 1 таблетки входить 100мг атенололу, 25мг хлорталідону (Довідник "Компендиум", 1999/2000, стор Л-1 - Л-908) До складу препарату введено дві діючі речовини у кількостях, які можуть спричинити ряд небажаних побічних ефектів (уповільнення серцевого ритму, брадикардія і препарат не дає стійкої фармакологічної дії

Відомий також спосіб отримання таблетованої форми препарату, який включає змішування активних речовин з наповнювачем, грануляцію суміші, висушування грануляту, обпудрювання грануляту та його пресування в таблетку-ядро з подальшим нанесенням плівкового покриття Гранулят обпудрюють під час сухого гранулювання сумішшю кислоти стеаринової, подрібнених некондиційних таблеток, а активні компоненти змішують з наповнювачем, що складається з суміші цукру молочного, крохмалю картопляного (Патент України №22546А М кл А61К9/20 БІ №3 від 17 03 98р) Таблетки, отримані за вказаним способом, мають недостатню міцність, руйнуються в процесі фасування і зберігання, що призводить до зниження споживацьких якостей та скорочення терміну придатності

Метою даного винаходу поставлено завдання створення лікарського препарату на основі атенололу та хлорталідону з таким співвідношенням компонентів та складом плівкового покриття, яке б забезпечило можливість запобігти небажаних ефектів та підвищити специфічну активність і біологічну доступність його При цьому запропонувати такий спосіб виготовлення препарату у вигляді таблеток, у якому удосконалення шляхом введення нової дії і використання інших речовин, дозволило б при використанні даного винаходу досягти технічного результату, що полягає у підвищенні міцності таблеток та продовження терміну придатності

Поставлене завдання вирішується тим, що в лікарський препарат, який включає діючі речовини атенолол, хлорталідон та допоміжні речовини крохмаль картопляний, аеросил, тальк, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, магнію карбонат основний, у відповідності з винаходом додатково введено діючий компонент - ніфедипін, як нові допоміжні речовини (в ядро таблетки) оксипропілметилцелюлоза (ОПМЦ), а в плівкове покриття - оксипропілметилцелюлоза (ОПМЦ), поліетиленгліколь, титану двоокис та харчовий барвник у наступному співвідношенні (мас %)

Атенолол	12,24 - 24,48
Хлорталідон	3,06 - 6,12
Ніфедипін	1,225 - 2,45
Магнію карбонат основний	36,8 - 46,14
Крохмаль картопляний	17,98 - 21,64
Аеросил	2,95 - 3,91
Тальк	2,95 - 3,92
Натрію лаурилсульфат	1,97 - 2,94

Оксипропіл метил целюлоза	2,55 - 3,035
Магнію стеарат	0,985
Поліетиленгліколь	0,31
Титану двоокис	0,59
Барвник харчовий	0,005

Поставлене завдання вирішується тим, що спосіб, який заявляється, включає змішування, зволоження, перемішування, сушіння, суху грануляцію, обпудрювання, та нанесення плівкового покриття відповідно до заявленого винаходу, як діючі речовини вводять атенолол, хлорталідон, ніфедипін, як зволожувач вводять оксипропілметилцелюлозу, при цьому вказані діючі речовини змішують з магнію карбонатом основним, аеросилом, перемішують та зволожують Перемішування проводять на протязі 20 - 30 хвилин Сушіння маси проводять при температурі 60 - 70°C до залишкової вологості 5 - 6%, гранулюють Гранулят обпудрюють сумішшю аеросилу тальку, натрію лаурилсульфату, стеарату магнію Ядро таблетки отримують пресуванням і піддають покриттю плівкою

Таким чином, введення як зволожувача оксипропілметилцелюлози забезпечує необхідний ступінь міцності, крихкості Уведення ОПМЦ у вигляді розчину дає можливість одержати необхідну однорідність дозування, якісну масу для таблетування, покращити розпадання таблетки і біодоступність Введення лаурилсульфату як обпудрювача дозволяє знизити вміст магнію стеарату нижче 2,5%, у відповідності до основних фармакопеї світу (USP, DAB, Eu ph )

Винахід, що заявляється, здійснюється наступним способом

Для одержання запропонованого лікарського препарату, всі компоненти повинні відповідати вимогам затверджених аналітично-нормативних документів, державних стандартів України, технічних умов України

Одержання препарату за винаходом

Приклад 1

Отриману сировину, що відповідає вимогам аналітичної нормативної документації за вмістом та мікробіологічною чистотою, попередньо просіюють і відважують на вагах 50г атенололу, 12,5г хлорталідону, 5г ніфедипіну, змішують з 188,5г магнію карбонату основного, 80г крохмалю, 8г аеросилу і зволожують розчином ОПМЦ в кількості 300г Перемішують 35 хвилин і сушать при температурі 60°C на протязі 3,5 годин до залишкової вологості 5,5% Масу піддають сухому гранулюванню Гранулят опудрюють сумішшю крохмалю 8,5г, натрію лаурилсульфату 12г, тальку 16г, магнію стеарату 4г, аеросилу 8г Опудрена маса таблетується Підготовлений розчин плівкового покриття з таким складом 6,8г ОПМЦ, поліетиленгліколь 1,28г, титану двоокису 2,4г, барвника 0,02г, води достатня кількість, наносять на таблетки - ядра до отримання середньої ваги таблетки 0,4085 ± 5% Склад, (мас %)

Атенолол	12,24
Хлорталідон	3,08
Ніфедипін	1,225
Магнію карбонат основний	36,8
Крохмаль картопляний	17,98
Аеросил	2,95

Тальк	2,95
Натрію лаурилсульфат	1,97
Оксипропілметилцелюлоза	2,55
Магнію стеарат	0,985
Поліетиленгліколь	0,31
Титану двоокис	0,59
Барвник харчовий	0,005

## Приклад 2

Отриману сировину, що відповідає вимогам аналітичної нормативної документації за вмістом та мікробіологічною чистотою, попередньо просіюють і відважують на вагах 100г атенололу, 25г хлорталідону, 10г нифедипіну, змішують з 150г магнію карбонату основного, 70г крохмалю, 4г аеросилу і зволожують розчином ОПМЦ в кількості 280г. Перемішують 40 хвилин і сушать при температурі 65°C на протязі 3 годин до залишкової вологості 6%. Масу піддають сухому гранулюванню. Гранулянт опудрюють сумішшю крохмалю 3,4г, натрію лаурилсульфату 8г, тальку 12г, магнію стеарату 4г, аеросилу 8г. Опудрена маса таблетується. Підготовлений розчин плівкового покриття з таким складом: 4,8г ОПМЦ, поліетиленгліколь 1,28г, титану двоокису 2,4г, барвника 0,02г, води до достатньої кількості, наносять на таблетки - ядра до отримання середньої ваги таблетки 0,4085 ± 5%.

Склад(мас %)	
Атенолол	24,48
Хлорталідон	6,12
Нифедипін	2,45
Магнію карбонат основний	36,8
Крохмаль картопляний	17,98
Аеросил	2,95
Тальк	2,95
Натрію лаурилсульфат	1,97
Оксипропілметилцелюлоза	2,55
Магнію стеарат	0,985

Поліетиленгліколь	0,31
Титану двоокис	0,59
Барвник харчовий	0,005

Приклад 3 Отриману сировину, що відповідає вимогам аналітичної нормативної документації за вмістом та мікробіологічною чистотою, попередньо просіюють і відважують на вагах 100г атенололу, 25г хлорталідону, 5г нифедипіну, змішують з 155г магнію карбонату основного, 70,4г крохмалю, 8г аеросилу і зволожують розчином ОПМЦ в кількості 280г. Перемішують 35 хвилин і сушать при температурі 70°C на протязі 3,5 годин до залишкової вологості 5,0%. Масу піддають сухому гранулюванню. Гранулянт опудрюють сумішшю крохмалю 3г, натрію лаурилсульфату 8г, тальку 12г, магнію стеарату 4г, аеросилу 8г. Опудрена маса таблетується. Підготовлений розчин плівкового покриття з таким складом: 4,8г ОПМЦ, поліетиленгліколь 1,28г, титану двоокису 2,4г, барвника 0,02г, води до достатньої кількості, наносять на таблетки - ядра до отримання середньої ваги таблетки 0,4085 ± 5%.

Склад(мас %)	
Атенолол	24,48
Хлорталідон	6,12
Нифедипін	1,225
Магнію карбонат основний	36,925
Крохмаль картопляний	17,98
Аеросил	3,91
Тальк	2,95
Натрію лаурилсульфат	1,97
Оксипропілметилцелюлоза	2,55
Магнію стеарат	0,985
Поліетиленгліколь	0,31
Титану двоокис	0,59
Барвник харчовий	0,005