



УКРАЇНА

(19) UA (11) 65257 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61K 31/00  
A61K 36/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ СЕДАТИВНОЇ І СПАЗМАЛІТИЧНОЇ ДІЇ У ФОРМІ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ ТАБЛЕТКИ

1

2

(21) u201107557

(22) 16.06.2011

(24) 25.11.2011

(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

(72) ЖЕБРОВСЬКА ФІЛЯ ІВАНІВНА, КОСТЮК ГРИГОРІЙ ВІКТОРОВИЧ, ВАНАТ МИХАЙЛО ДМИТРОВИЧ, БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІНІЧНА, БОРЩЕВСЬКИЙ ГЕННАДІЙ ІЛЛІЧ

(73) ЖЕБРОВСЬКА ФІЛЯ ІВАНІВНА, КОСТЮК ГРИГОРІЙ ВІКТОРОВИЧ, ВАНАТ МИХАЙЛО ДМИТРОВИЧ, БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІНІЧНА, БОРЩЕВСЬКИЙ ГЕННАДІЙ ІЛЛІЧ

(57) 1. Спосіб одержання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії у формі сублінгвальної таблетки, який характеризується тим, що включає приготування тритураційних сумішей: комплексу бета-циклодекстрину з етиловим ефіром альфа-бромізовалеріанової кислоти; комплексу бета-циклодекстрину з включенням олії м'яти; наповнювача з речовиною седативної дії, змішування тритураційних сумішей з рештою наповнювача, опудрювання та таблетування.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як речовину седативної дії використовують фенобарбітал або діазепам, або гідазепам, або їх похідні.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що на стадії одержання розчину бета-циклодекстрину з

етиловим ефіром альфа-бромізовалеріанової кислоти розчиняють наважку бета-циклодекстрину в суміші етанол-вода, перемішують, при кімнатній температурі, розчин прозорий без ополісценції, потім в розчин бета-циклодекстрину вводять етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти і перемішують.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що одержання мікрогранул альфа-бромізовалеріанової кислоти проводять із розчину, який заливають у колбу роторно-плівкового випаровувача і випаровують, при температурі до утворення на поверхні колби кристалів білого кольору, виключають вакуум і висушують, видаляючи залишкову вологу.

5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що мікрогранули бета-циклодекстрину з включенням олії м'яти одержують, розчиняючи наважку бета-циклодекстрину в суміші етанол-вода, перемішують при кімнатній температурі, в одержаний розчин бета-циклодекстрину вводять олію м'яти, перемішують, одержаний розчин відфільтровують, а одержані мікрогранули сушать.

6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що всі одержані в процесі тритураційні суміші вводять в наповнювач, опудрюють ковзкою речовиною, наприклад стеаратом магнію або стеариновою кислотою і таблетують.

Корисна модель належить до фармацевтичної промисловості, зокрема до лікувальних засобів седативної, судинорозширювальної і спазмолітичної дії та способів їх отримання. Лікувальний засіб може бути використаний для лікування неврозів, що супроводжуються підвищеною збудливістю, безсонням, при істерії, в комплексному лікуванні легких нападів стенокардії, гіпертонічної хвороби, тахікардії функціонального генезу, при спазмах шлунка та кишечника, метеоризмі.

Відомий «Заспокійливий та снодійний засіб» патент України № 77909 від 15.01.2007, опубл. Бюл. №1, 2007 рік. Заспокійливий та снодійний засіб, який містить етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти, олію м'яти, спирт етиловий, розчин ментолу в ментиловому ефірі,

олію хмелю, кислоту оцтову розведену та натрію ацетат тригідрат, в наступній кількості інгредієнтів, мас. %:

Етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти	1,8-2,8
Розчин ментолу в ментиловому ефірі кислоти ізовалеріанової	5,06-8,0
Олія м'яти	0,1-0,2
Олія хмелю	0,01-0,04
Натрію ацетату тригідрат	0,4 -0,8
Кислота оцтова розведена	0,1 -0,5
Спирт етиловий	60,00-80,00
Вода очищена	решта.

Недоліком аналога є те, що в екстрених випадках важко скористатися цим лікувальним засобом (краплі), для цього хотілося б мати зручнішу фор-

(13) U

(11) 65257

(19) UA

му з більш точним дозуванням, наприклад таблетку для перорального застосування з фіксованим вмістом діючих речовин або сублінгвальну таблетку.

Відомий також «Лікарський засіб седативної і спазмолітичної дії» патент України № 24955 (Штейнгарт, Рибчук)

Етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти	1,37-8,2
Фенобарбітал	1,25-7,5
Олія м'яти перцевої	0,16-0,58
Мікрокристалічна целюлоза	10- 25
Порошок з розвиненою поверхнею кристалів	1-6
Допоміжні речовини	решта.

Причому таблетки вкривають оболонкою, до складу якої входить бета-циклодекстрин або його похідні.

Недоліком аналога є те, що, враховуючи різні фізико-хімічні властивості етилового ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти, олії м'яти перцевої і фенобарбіталу - важко отримати стабільний комплекс з бета-циклодекстрином при одночасному змішуванні.

Спосіб одержання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії, патент № 81623 (Рибчук В.М.) шляхом змішування активних речовин з допоміжними речовинами, спочатку готують комплекс, для чого готують розчин етилового ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої за допомогою пропелерної мішалки при швидкості обертання 300-800 об/хв. протягом 2-5 хв. Після цього зволожують бета-циклодекстрин спочатку водою очищеною потім - приготованим розчином етилового ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої при швидкості обертання мішалки 10-100 об/хв. протягом 4-10 хв., отриманий вологий комплекс вивантажують та сушать на стелажі протягом 2-2,5 діб, контролюючи під час сушіння «втрату в масі при висушуванні» за допомогою аналізатора вологості, після висушування комплекс подрібнюють у діжці міксера при швидкості обертання мішалки 50-200 об/хв. протягом 20-300 с та досушують його не менше 12 год., далі комплекс калібрують за допомогою турбокалібратора крізь терку з розміром отворів 1,0 мм при швидкості обертання крильчатки 300-800 об/хв., одночасно готують допоміжні речовини - наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини, коригенти смаку, потім завантажують у бін приготований комплекс, фенобарбітал, наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини, коригенти смаку та змішують масу у змішувачі при швидкості обертання 6,0 об/хв., протягом 40-50 хв., далі отриману масу калібрують крізь сито з розміром отворів 0,8 мм та швидкості обертання крильчатки 400-500 об/хв., після цього масу знову змішують у змішувачі при швидкості обертання 6,0 об/хв. протягом 2-5 хв., а кінцеву суміш переводять у форму одиничного дозування.

Недоліками прототипу є довготривалий процес сушки 2-2,5 доби, висока енергоємність (багато стадій перемішування з високою швидкістю), необхідність калібрування, та той факт, що при одночасній загрузці в бін всіх діючих компонентів,

важко отримати таблетку з однорідністю дозування в усьому об'ємі таблетмаси.

Технічна задача - розробка способу одержання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії у формі сублінгвальної таблетки (зручної для вживання форми), шляхом спрощення технології, зменшення трудозатрат, зменшення енергозатрат, одержання розчинних у воді комплексів діючих речовин у формі мікрогранул з покращеною біодоступністю.

Запропонований спосіб одержання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії у формі сублінгвальної таблетки має ряд істотних переваг над іншим (найчастіше пероральним) способом застосування, найважливіший - це швидке введення діючих речовини, які не взаємодіють з несприятливим середовищем шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та проникають в кров в обхід ШКТ, одержання стійких комплексів не потребує покриття таблетки оболонкою, одержання практично розчинних у воді діючих речовин майже без запаху.

Поставлена технічна задача вирішується способом одержання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії у формі сублінгвальної таблетки, який включає одержання мікрогранул бета-циклодекстрину з включеним етиловим ефіром альфа-бромізовалеріанової кислоти, потім одержання мікрогранул бета-циклодекстрину з включенням олії м'яти, приготуванням тритураційних сумішей: 1) комплексу бета-циклодекстрину з альфа-бромізовалеріановою кислотою; 2) комплексу бета-циклодекстрину з олією м'яти; 3) наповнювача з речовиною седативної дії (фенобарбітал, або діазепам, або гідазепам, або їх похідні), змішування тритураційних сумішей з рештою наповнювача, опудрювання та таблетування. На стадії одержання розчину циклодекстрину з етиловим ефіром альфа-бромізовалеріанової кислоти розчиняють наважку (10 г в 100 мл) бета-циклодекстрину в суміші етанол-вода (співвідношення 2:1), перемішують протягом 15-20 хв. при кімнатній температурі (швидкість обертання 200-300 об/хв.), одержують прозорий розчин без ополісценції. Потім в розчин бета-циклодекстрину вводять етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти у співвідношенні 1:10 і перемішують протягом 15-20 хвилин. Розчин прозорий. Наступна стадія: одержання мікрогранул альфа-бромізовалеріанової кислоти: розчин із попередньої стадії заливають у колбу роторно-плівкового випаровувача і випаровують при наступних параметрах: температура бані 40 °С; швидкість обертання 60 об/хв., тиск 15 мВаг. На поверхні колби утворюються кристали білого кольору. Критерій закінчення процесу - температура парів 17 °С. Коли температура парів досягне 17 °С процес зупиняють. Виключають вакуум і висушують отриманий комплекс, видаляють залишкову вологу, в колбі при 40 °С протягом 40 хвилин. Мікрогранули комплексу бета-циклодекстрину з альфа-бромізовалеріановою кислотою видаляють із колби вручну. Визначають ступінь включення в бета-циклодекстрин. Потім одержують мікрогранули бета-циклодекстрину з включенням олії м'яти, для цього розчиняють наважку (10 г в 100мл) бета-

циклодекстрину в суміші етанол-вода (співвідношення 2:1), перемішують протягом 15-20 хв. при кімнатній температурі (швидкість обертання 200-300 об/хв.). Після розчинення - розчин прозорий.

В одержаний розчин бета-циклодекстрину вводять олію м'яти у співвідношенні 1:10 і перемішують протягом 15-20 хв. Розчин мутний. Одержаний розчин відфільтровують на нутч-фільтрі. Одержані мікрогранули комплексу бета-циклодекстрину з олією м'яти сушать при 40 °С. Визначають ступінь включення масла м'яти в бета-циклодекстрин.

Одержання тритураційних сумішей 1,2,3 (діючих речовин з наповнювачем).

Змішують мікрогранули 1 і 2 у відповідності з таблицею. Одержують тритураційну суміш фенобарбіталу, або діазепаму, або гідазепаму, або їх похідних в фармацевтично допустимій дозі із сумішшю 1,2 шляхом тритурації. Всі три суміші вводять в наповнювач (напр. лактозу), опудрюють стеаратом магнію або стеариновою кислотою і таблетують.

Склад таблетки в препараті Корвалол, таблетки

Складові речовини	Вміст в одній таблетці (доза 10 капель), мг	Вміст в одній таблетці (доза 15 капель), мг
Етилового ефіру α-бромізовалеріанової кислоти	7,87-8,69 мг	11,79-13,04 мг
Фенобарбітал, або діазепам, або гідазепам, або їх похідні	7,18-7,94мг	10,77-11,91мг
Олія м'яти	0,53-0,65мг	0,79-0,97 мг
Допоміжні речовини:		
(Лактоза, бета-циклодекстрин, магнію стеарат, або стеаринова кислота,)	Решта	Решта

Технічний результат - групою авторів розроблено спосіб одержання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії у формі сублінгвальної таблетки (зручної для вживання форми), шляхом, спрощення технології, зменшення трудозатрат, зниження енергозатрат, одержано розчинні у воді

комплекси діючих речовин у формі мікрогранул з покращеною біодоступністю.

Промислове застосування - авторами виготовлено кілька пробних партій сублінгвальної таблетки Корвалолу на базі виробничих потужностей ВАТ «ФАРМАК», підготовлена необхідна документація для промислового впровадження.