

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, конкретно к способу получения таблетированной лекарственной формы тиреоидных гормонов.

В настоящее время в связи с аварией на ЧАЭС увеличилось количество патологий щитовидной железы, связанных с ее гипофункцией. В терапии данной патологии важное значение имеют препараты тиреоидных гормонов. В Украине препараты тиреоидных гормонов не производятся, а импортные закупаются за валюту, что существенно сказывается на госбюджете, и кроме того на бюджете больных, многим из которых приходится применять данный препарат пожизненно.

За прототип изобретения взят патент США №3.808.332 "Фармацевтические формы, содержащие продукт реакции третичных фосфинов с тироксином".

Данным патентом защищена фармацевтическая форма, приведенная в примере 1, в состав которой входит лактоза (в качестве основного наполнителя) и смесь тиреоидных гормонов, полученная предлагаемым в патенте методом. Данную форму получают путем смешивания смеси тиреоидных гормонов и вспомогательных веществ, грануляции полученной смеси, ее высушиванием, опудриванием стеаратом металла II группы и последующим прессованием.

Лекарственную таблетированную форму тиреоидных гормонов из примера 1 получают простым смешиванием лактозы (200мг), микрокристаллической целлюлозы (30мг) и смеси тиреоидных гормонов (от 15 до 300мкг), полученной предлагаемым в патенте способом. Затем смесь гранулируют, высушенный гранулят опудривают стеаратом металла II группы, а опудренный гранулят прессуют в таблетки.

Обладая неоспоримыми достоинствами, данное технологическое решение обладает значительным недостатком, заключающимся в том, что в нем не учтена важнейшая проблема технологии дозированных лекарственных форм, содержащих фармакологически активные вещества в чрезвычайно малых дозах (средняя терапевтическая доза L-тироксина составляет 100мкг, а таковая L-трийодтиронина - 20мкг). Данная проблема заключается в неоднородности распределения фармакологически активных веществ в таких прописях вследствие расслаивания компонентов с различной насыпной массой в ходе некоторых процессов технологической обработки.

Задачей настоящего изобретения является создание такого способа получения таблетированных лекарственных форм тиреоидных гормонов, в которых посредством сочетания подобранных операций, их последовательности и количественных соотношений компонентов достигается равномерность распределения тиреоидных гормонов, заданная распадаемость в желудочно-кишечном тракте с сохранением достаточной прочности.

Суть изобретения в способе получения таблетированной лекарственной формы тиреоидных гормонов, который заключается в смешивании лактозы и тиреоидных гормонов, грануляции, опудривании полученных гранул

стеаратом металла II группы и последующим прессованием, причем лактозу предварительно измельчают до достижения ей насыпной плотности  $1010 - 1030 \text{ кг/м}^3$ , после чего осуществляют смешивание лактозы и тиреоидных гормонов посредством тритурации, затем перед грануляцией к полученной смеси добавляют крахмал в соотношении 1 : 0,5.

Главным отличием предлагаемого нами способа производства является подбор таких наполнителей, насыпная плотность которых была бы максимально близкой таковой тиреоидных гормонов.

В ходе проведенных исследований были измерены насыпные плотности наиболее употребимых в химико-фармацевтической промышленности вспомогательных веществ (данные приведены в таблице).

На основании измерений, анализа группы вспомогательных веществ, применяемых в мировой практике для получения твердых дозированных форм, содержащих тиреоидные гормоны, а также ввиду прекрасной технологичности оптимальным наполнителем была признана лактоза.

На стадии подготовки сырья лактоза измельчается до насыпной плотности  $1010 - 1030 \text{ кг/м}^3$ , а затем в лактозу методом тритурации вносятся тиреоидные гормоны. К полученной смеси добавляют половинное количество крахмала, а затем проводят грануляцию, высушивание, опудривание и прессование таблеток.

Способ осуществляется следующим образом; (Цифровые данные приведены из расчета на 10000 таблеток).

Готовится тритурация L-тироксина натрия на истертом на шаровой мельнице сахаре молочном:

Для примера 1а: 1 грамм L-тироксина натрия смешивается с 2 граммами истертой лактозы с насыпной плотностью  $1010 - 1030 \text{ кг/м}^3$ .

Для примера 1б: 0,5 грамма L-тироксина натрия смешивается с 2,5 граммами истертой лактозы с насыпной плотностью  $1010 - 1030 \text{ кг/м}^3$ .

Для примера 1в: 0,2 грамма L-трийодтиронина натрия смешивается с 2,8 граммами истертой лактозы с насыпной плотностью  $1010 - 1030 \text{ кг/м}^3$ .

Для примера 1г: 0,1 грамма L-трийодтиронина натрия и 0,5 грамма L-тироксина натрия смешивается с 2,4 граммами истертой лактозы с насыпной плотностью  $1010 - 1030 \text{ кг/м}^3$ .

Дальнейшие технологические процессы полностью идентичны для всех приведенных примеров.

Полученная смесь тщательно перемешивается с 7 граммами истертой лактозы с насыпной плотностью  $1010 - 1030 \text{ кг/м}^3$ . К полученным 10 граммам тритурации добавляют 20 грамм той же лактозы. После тщательного перемешивания добавляют еще 70 грамм той же лактозы, тщательно перемешивают и пересыпают в емкость из нержавеющей стали. Объем полученной смеси 82мл, масса - 100 грамм. Качество смеси проверяется по тиреоидным гормонам количественно спектрофотометрически.

Смешение и увлажнение таблетлируемой массы: отвешивают 1,25кг просеянной на стадии подготовки сырья истертой до насыпной плотности  $1010 - 1030 \text{ кг/м}^3$  лактозы и загружают в смеситель, затем к массе в смесителе добавляют ранее

приготовленную тритурацию L-тироксина натрия на сахаре молочном. Включают смеситель и через определенное время останавливают смеситель и добавляют приготовленную ранее тритурацию тиреоидных гормонов на лактозе. Включают смеситель и через определенное время снова его останавливают и добавляют 0,577кг высушенного на стадии подготовки сырья крахмала картофельного, снова включают смеситель и через определенное время отдельными порциями загружают 0,63кг 10% крахмального клейстера, при загрузке каждой порции останавливая смеситель. Общее время перемешивания смеси с момента загрузки первой порции увлажнителя - 20 минут. Однородность смешения определяют оценкой распределения тиреоидных гормонов в смеси методом спектрофотометрии. Затем увлажненная масса переносится, в емкость из нержавеющей стали и из емкости - в гранулятор. Гранулируют массу через сетку с диаметром отверстий 2мм, входящую в комплект гранулятора. Увлажненная масса должна быть пластичной, но не липкой. Сушка полученного гранулята осуществляется при комнатной температуре, влажность таблеточной массы должна составлять 3%.

После получения гранулята оптимальной влажности (сухие гранулы должны быть достаточно твердыми, оказывающими заметное сопротивление при сжатии), процесс останавливают, гранулят засыпают в резервуар из нержавеющей стали. В тот же резервуар засыпают 0,01кг кальция стеарата. Производят тщательное перемешивание смеси в течение 5 минут, осуществляя таким образом операцию опудривания. Сыпучесть должна быть не менее 10г/с. Затем осуществляют процесс прессования таблеток на роторной таблеточной машине при давлении 120МПа. В процессе прессования отбраковывают таблетки с неровными краями и не проходящие по норме массы. Таблетки должны иметь правильную форму, цельные края, без выщербленных мест, гладкую и однородную поверхность, определенное ОСТом отношение высоты к диаметру (таблетки должны соответствовать ОСТ 64 - 7 - 170 - 75). Таблетки проверяют на сжатие, на истирание, на распадаемость (прочность таблеток, полученных данным способом составляет не менее 3,0кг, распадаемость - не более 10 минут).

Количественный анализ тиреоидных гормонов проводили методом спектрофотометрии: точно взвешенную навеску истертых таблеток (0,5 грамма), отвешивали на торзионных весах, растворяли в 100мл смеси спирта этилового и воды (1 : 2) и подщелачивали одной каплей 1N раствора NaOH. Измеряли оптическую плотность полученного раствора на СФ-46 при 325нм для L-тироксина натрия и при 320нм для L-трийодтиронина. Из результатов измерений по L-тироксину натрия следует, что при применении истертой лактозы насыпной плотностью 1010 - 1020кг/м<sup>3</sup> очевидно значительное улучшение однородности распределения тиреоидных гормонов в предлагаемых таблетированных лекарственных формах.

Затем таблетки передаются на стадию фасовки и упаковки, где пакуются в контурную ячейковую упаковку.

Способ иллюстрируется следующими

примерами:

Пример 1.

Таблетированные лекарственные формы, содержащие тиреоидные гормоны:

а)

Одна таблетка L-тироксина натрия содержит:

<b>L-тироксина натрия</b>	<b>0,0001 грамма</b>
<b>Сахара молочного</b>	<b>0,1349 грамма</b>
<b>Крахмала картофельного</b>	<b>0,0640 грамм</b>
<b>Кальция стеарата</b>	<b>0,0010 грамма</b>

б)

Одна таблетка L-тироксина натрия содержит:

<b>L-тироксина натрия</b>	<b>0,00005 грамма</b>
<b>Сахара молочного</b>	<b>0,13495 грамма</b>
<b>Крахмала картофельного</b>	<b>0,06400 грамма</b>
<b>Кальция стеарата</b>	<b>0,00100 грамма</b>

в)

Одна таблетка L-трийодтиронина натрия содержит:

<b>L-трийодтиронина натрия</b>	<b>0,00002 грамма</b>
<b>Сахара молочного</b>	<b>0,13498 грамма</b>
<b>Крахмала картофельного</b>	<b>0,06400 грамма</b>
<b>Кальция стеарата</b>	<b>0,00100 грамма</b>

г) Одна таблетка комбинации L-тироксина натрия и L-трийодтиронина натрия содержит:

<b>L-тироксина натрия</b>	<b>0,00005 грамма</b>
<b>L-трийодтиронина натрия</b>	<b>0,00001 грамма</b>
<b>Сахара молочного</b>	<b>0,13494 грамма</b>
<b>Крахмала картофельного</b>	<b>0,06400 грамма</b>
<b>Кальция стеарата</b>	<b>0,00100 грамма</b>

В настоящее время в Украине налаживается производство таблетированной лекарственной формы, содержащей L-тироксин натрия. В связи с огромным дефицитом в Украине лекарственных препаратов, содержащих L-тироксин натрия, проблема скорейшего создания отечественной таблетированной лекарственной формы приобретает огромное значение.

Из вышеизложенного очевидно, что предлагаемый технологический метод легко воспроизводим, прост и позволяет достичь достаточной однородности обрабатываемой массы и избежать ее расслаивания в процессе обработки.

Таблица

Насыпные плотности исследованных вспомогательных веществ, наиболее употребляемых в химико-фармацевтической промышленности.

Наименование вспомогательного вещества	Насыпная плотность (кг/м <sup>3</sup> )
L-тироксин натрия	1020
L-трийодтиронин натрия	1020
Крахмал картофельный	943
Кальция карбонат	1540
Микrokристаллическая целлюлоза	802
Глюкоза	814
Фракция лактозы с диаметром частиц не более 0,25 мм	1030
Фракция лактозы с диаметром частиц не более 0,5 мм	906
Фракция лактозы с диаметром частиц 0,5-1,0 мм	810
Лактоза, непросеянная сквозь сито	905