



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26460 (13) C1
(51)6 A 61 K 9/22, 31/415ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТКОВОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ МЕТРОНІДАЗОЛУ

1

(21) 95010249
(22) 17.01.95
(24) 30.08.99
(46) 30.08.99. Бюл. № 5
(56) Муравьев А.И. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1971.
(72) Штейнгарт Марк Вольфович, Скакун Нонна Миколаївна, Заболотний Вадим Олександрович, Георгієвський Віктор Петрович, Гончаров Микола Іванович, Третяк Сергій Миколайович, Васильченко Валерій Миколайович, Солодун Наталія Степанівна, Супрун Ольга Всеволодівна, Бочарова-Колісніченко Людмила Сергіївна
(73) Спільне українсько-єстонське підприємство ООО "ЮкрЕст Інтерком Лтд"
(57) Способ получения таблеточного препарата на основе метронидазола, включающий приготовление порошковой сме-

2

си активного вещества с крахмалом, увлажнение смеси до состояния комкования, гранулирование, сушку, смешивание гранул с порошкообразным смазывающим веществом, таблетирование смеси прессованием, отличающийся тем, что приготовление порошковой смеси активного вещества с крахмалом выполняют путем смешивания метронидазола с частью крахмала в количестве 40-70% от его общего содержания, увлажнение смеси осуществляют водным раствором метилцеллюлозы, а оставшуюся часть крахмала добавляют при смешивании гранул с порошкообразным смазывающим веществом.

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, в частности к способам получения твердых фармацевтических композиций, и может быть использовано в технологии изготовления таблеток метронидазола для перорального применения.

Известен способ получения таблетированных препаратов, в которых в качестве наполнителя используется крахмал. Способ включает подготовку сырья (измельчение, просеивание), подготовку смеси активного вещества с крахмалом в порошкообразном состоянии, приготовление связующего (гранулирующей жидкости) в виде крахмального клейстера, увлажне-

ние порошкообразной смеси крахмальным клейстером до состояния комкования, гранулирование увлажненной смеси, сушку гранул, смешивание сухих гранул со стеаратом щелочноземельного металла, таблетирование полученной смеси путем прессования.

Общими признаками для предлагаемого способа и прототипа являются: приготовление порошковой смеси активного вещества с крахмалом, увлажнение смеси до состояния комкования, гранулирование, сушку, смешивание гранул с порошкообразным смазывающим веществом, таблетирование смеси прессованием.

(19) UA (11) 26460 (13) C1

Способ-прототип не обеспечивает быструю распадаемость таблеток в пищеварительном тракте и высокую биодоступность активного вещества, в частности метронидазола.

В основу изобретения поставлена задача усовершенствования способа получения таблеточного препарата на основе метронидазола, в котором за счет режимов и формы введения компонентов в композицию обеспечиваются повышение распадаемости таблеток в пищеварительном тракте и повышение биодоступности активного вещества (метронидазола), чем достигается повышение эффективности применения лекарственного препарата.

Поставленная задача решается тем, что в способе получения таблеточного препарата на основе метронидазола, включающем приготовление порошковой смеси активного вещества с крахмалом, увлажнение смеси до состояния комкования, гранулирование, сушку, смешивание гранул с порошкообразным смазывающим веществом, таблетирование смеси прессованием, приготовление порошковой смеси активного вещества с крахмалом выполняют путем смешивания метронидазола с частью крахмала в количестве 40–70% от его общего содержания, увлажнение смеси осуществляют водным раствором метилцеллюлозы, а оставшуюся часть крахмала добавляют при смешивании гранул с порошкообразным смазывающим веществом.

Применение в композиции крахмала в качестве наполнителя и метилцеллюлозы в качестве связующего вещества при особой технологии получения таблеток, предусматривающей разделение навески крахмала на две части, одну из которых смешивают с активным веществом с последующим увлажнением водным раствором метилцеллюлозы и грануляцией, а вторую часть добавляют в композицию на стадии опудривания сухих гранул, позволяет обеспечить быструю распадаемость таблеток, повысить биологическую доступность активного вещества при достаточно высокой механической прочности таблеток. Механизм взаимодействия компонентов по указанной технологии получения их композиции достаточно сложный для объяснения. Наиболее вероятной причиной, обеспечивающей получение указанного технического результата, является введение части крахмала в композицию без его увлажнения. Экспериментально доказано, что увлажнение всего крахмала перед его введением в композицию

(введение в композицию в виде крахмального клейстера) повышает механическую прочность таблеток, но ухудшает их распадаемость. Введение крахмала в композицию в сухом виде позволяет получить высокую распадаемость, но не обеспечивает необходимой механической прочности таблеткам. Предлагаемое разделение крахмала на две части, увлажнение одной части крахмала, поэтапное введение увлажненной и сухой частей крахмала в композицию в указанном выше порядке обеспечивает более высокую распадаемость таблеток при достаточной их механической прочности. Распадаемость таблеток по сравнению с прототипом увеличилась в 1,8–2,5 раза, а биологическая доступность метронидазола увеличилась в 1,2 раза (концентрация метронидазола в крови через 2 ч после приема препарата повысилась в 1,2 раз).

Для получения 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 смесь метронидазола с 40–70% крахмала от его общего содержания в композиции путем перемешивания в подходящем смесителе до получения однородной смеси. Далее готовят 5–10%-ный водный раствор метилцеллюлозы, которым увлажняют полученную порошковую смесь при постоянном перемешивании до состояния комкования при сжатии смеси в ладони. Полученную массу подают на влажное гранулирование, которое выполняют путем продавливания увлажненной смеси через перфорированную поверхность в грануляторе. Технологические особенности влажного гранулирования являются общеизвестными. Эта технология широко применяется на практике. Гранулы сушат, предпочтительно в сушилке "кипящего слоя" при температуре $40 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Сухие гранулы смешивают в барабанном смесителе с порошкообразной стеариновой кислотой и с оставшейся частью крахмала в порошкообразном состоянии. Полученную массу прессуют на соответствующем таблеточном прессе.

Ниже приводятся конкретные примеры реализации изобретения, подтверждающие достижение поставленной задачи. Примеры отличаются распределением навески крахмала на приготовление увлажненной смеси и на опудривание сухих гранул. В других отношениях технология

получения таблеток для каждого примера не отличалась от вышеописанной с выдерживанием равенства условий и режимов операций для каждого примера. Для наглядности примеры и получаемые результаты представлены в таблице.

Для сравнения распадаемость таблеток и биодоступность активного вещества при получении аналогичных по составу таблеток по технологии, выбранной в 10

качестве прототипа, характеризуется следующим образом: распадаемость таблеток 13 мин; концентрация метронидазола в крови через 2 ч после приема 13,7 мкг/мл.

Таким образом, приведенные примеры и сопоставление с прототипом показывают достижение поставленной задачи и преимущества предложенного способа.

Параметры и показатели	Пример		
	1	2	3
Количество метронидазола, г/таблетку	0,25	0,25	0,25
Количество крахмала, г/таблетку	0,045	0,045	0,045
Количество метилцеллюлозы, г/таблетку	0,0025	0,0025	0,0025
Количество кислоты стеариновой, г/таблетку	0,003	0,003	0,003
Доля крахмала, используемая для приготовления порошковой смеси с метронидазолом, %	40	55	40
Распадаемость таблеток	5 мин	7 мин	6 мин
Концентрация метронидазола в крови через 2 ч после приема препарат	16,47 мкг/мл	16,6 мкг/мл	16,4 мкг/мл

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор О.Обручар

Замовлення 508

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
