



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 31438

(13) C2

(51) 6 A61K9/20, A61K31/425, A61P1/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ "ФАМОТИДИН" У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

1

2

(21) 98094674

(22) 02.09.1998

(24) 15.04.2002

(46) 15.04.2002, Бюл. № 4, 2002 р.

(72) Штейнгарт Марк Вольфович, Гончаров Микола Іванович, Скакун Нонна Миколаївна, Заболотний Вадим Олександрович, Георгієвський Віктор Петрович, Нельзева Людмила Борисівна, Бочарова Людмила Сергіївна, Оболенцева Галина Володимирівна, Брюзгінова Людмила Петрівна, Супрун Ольга Всеволодівна, Серебрякова Ольга Володимирівна, Шульга Юрій Іванович, Шульга Світлана Григорівна

(73) Спільне українсько-естонське підприємство "ЮкрЕст ІнтерКом Лтд" у формі товариства з обмеженою відповідальністю

(56) EP, A1, 0 473 431, 04.03.1992 US, A, 5,785,995, 28.07.1998 US, A, 5,004,613, 02.04.1991 US, A,

5,720,974, 24.02.1998 EP, A2, 0 159 852, 30.10.1985

(57) Спосіб одержання лікарського засобу у формі таблеток, що включає змішування активної речовини з крохмалем та цукром молочним, зволоження та гранулювання одержаної суміші, сушіння вологих гранул, сухе гранулювання з подальшим опудрюванням гранул та таблетуванням, який відрізняється тим, що як активну речовину використовують фамотидин, при змішуванні додають цукрову пудру та/або аеросил, зволоження проводять 5-15% розчином полівінілпіролідону або 5-15% розчином полівінілпіролідону, змішаному з цукровою пудрою, сушать гранули при 35-50°C, опудрюють їх сумішшю кальцію стеарату та кислоти стеаринової у співвідношенні 1:1, а на отримані таблетки наносять захисне покриття.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до способів одержання таблеток лікарських засобів, що містять фамотидин.

Відомий спосіб одержання лікарського засобу у формі таблеток, що включає приготування таблеткової суміші шляхом змішування активної речовини (наприклад, теофілін), зв'язуючої (етилцелюлоза) та ковзної (стеарат кальцію або магнію та аморфний діоксид кремнію) речовин з подальшим пресуванням одержаної суміші [1].

Відомий засіб одержання лікарського засобу у формі таблеток, що включає змішування активної речовини (наприклад, ремантадин, теофілін, ацетилсаліцилова кислота, кальцитонін) зі зв'язуючою речовиною - сополімером, одержаним радикальною сополімеризацією акриламідів, етилакрилату та вінілпіролідону у водному середовищі при ваговому співвідношенні мономерів 3 : 1 : 1. Одержану суміш ретельно перемішують протягом двох годин, змінюючи напрямок обертання змішувача через кожні 20 хвилин, після чого таблетують на ротаційному пресі [2].

Відомий спосіб одержання таблеток кислото-вмішуючого засобу, який здійснюють таким чином:

розраховану кількість ацетилсаліцилової кислоти та сухого крохмалю ретельно перемішують, зволожують 5% крохмальним клейстером, гранулюють, після чого отримані гранули сушать при 50°C. Потім висушені гранули повторно зволожують 5% крохмальним клейстером, пропускають через гранулятор і гранули знову сушать при 50°C. Цей процес здійснюють ще 1 - 2 рази. Так само отримують гранули гідрокарбонату натрію, які потім об'єднують з гранулами ацетилсаліцилової кислоти, додають тальк в межах 3%, перемішують і таблетують [3].

Відомий спосіб одержання таблеток, який здійснюють таким чином: гранулювання проводять в псевдозрідженому шарі, активну речовину (наприклад, хлорпірамін - гідрохлорид, меліпрамін, бензциклан, нітрогліцерин, трилєбіт, теофілін) змішують з вінілпіролідон - вінілацетатом та поліакриловою кислотою при співвідношенні (5 : 1) - (1 : 5) в присутності 0,5 - 10 мас. % стеаринової кислоти та/або цетилстеаринового спирту в розчині ізопропанолу. Отримані гранули сушать, потім знову гранулюють, після чого гомогенізують з тальком та стеаратом магнію і таблетують [4].

Відомий спосіб одержання таблеток шляхом

(13) C2

(11) 31438

(19) UA

змішування активної речовини з сополімером та органічним розчинником з подальшим упарюванням розчинника, причому як активну речовину використовують переважно клонідін, як сополімер - акрилову та/або метакрилову кислоту та/або їх акрилові ефіри з розміром зерен 50 - 500 мкм, після упарювання розчинника сухий залишок подрібнюють в присутності інертного носія і таблетують з додаванням допоміжних речовин [5].

Відомий спосіб одержання таблеток нікоранділу, який здійснюють таким чином: маніт, подрібнений на струминному млині на частинки з середнім розміром 3 мкм, помішають в ємкість і змішують водою, потім пропускають через сито (35 меш) і висушують при 50°C на протязі 3 годин. Висушені частинки маніта гранулюють на ситі (35 меш), після чого змішують з нікоранділом, кальцію карбоксиметилцелюлозою та стеаратом магнію. Одержану суміш таблетують [6].

Найбільш близьким до заявляемого є спосіб одержання таблеток фенасалу, який здійснюють таким чином: розраховану кількість фенасалу, цукру молочного та крохмалю картопляного просіюють через капронове сито № 11, потім ретельно все перемішують і суміш зволожують 5% розчином крохмального клейстеру. Зволожену масу пропускають через гранулятор з діаметром отворів барабана 3 мм. Одержаний вологий гранулят сушать при температурі 70 - 80°C до залишкової вологості 3 - 4%, після чого проводять суху грануляцію на грануляторі з діаметром отворів барабана 2 мм. Сухий гранулят опудрюють сумішшю крохмалю картопляного, кальцію стеарату та аеросилу і таблетують на роторному пресі РТМ-41. Одержані таблетки сушать при 105 - 110°C [7].

До недоліків прототипу слід віднести те, що при його здійсненні неможливо забезпечити стабільність лікарського засобу "Фамотидин" в процесі його виробництва, зберігання та вживання, що проявляється у невідповідності цільового продукту основним фармакопейним вимогам: пресуємість, міцність на стирання, розпадаємість, розчинність, точність та однорідність дозування активної речовини, а також необхідний рівень фармакотерапевтичних властивостей.

В основу винаходу поставлено завдання створення способу одержання лікарського засобу "Фамотидин" шляхом підбору технологічних прийомів та комбінацій компонентів у такій послідовності та взаємозв'язку і з такими режимами та параметрами, які б забезпечили стабільність лікарського засобу "Фамотидин" в процесі його виробництва, зберігання та використання, відповідність його основним фармакопейним вимогам.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі одержання лікарського засобу у формі, який включає змішування активної речовини з крохмалем та цукром молочним, зволоження та гранулювання одержаної суміші, сушку вологих гранул, сухе гранулювання з подальшим опудрюванням гранул та таблетуванням, у відповідності з винаходом як активну речовину використовують фамотидин, при змішуванні додають цукрову пудру та/або аеросил, зволоження проводять 5 - 15% розчином полівінілпіролідону або 5 - 15% розчином полівінілпіролідону, змішаному з цукро-

вою пудрою, сушать гранули при 35 - 50°C, опудрюють їх сумішшю кальцію стеарату та кислоти стеаринової у співвідношенні 1 : 1, а на отримані таблетки наносять захисне покриття.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у забезпеченні стабільності лікарського засобу "Фамотидин" в процесі його виробництва, зберігання та використання, відповідності його основним фармакопейним вимогам до лікарської форми, а також забезпечення необхідного рівня фармако-терапевтичних властивостей.

Лікарський засіб "Фамотидин", який одержують по заявляемому способу, відноситься до III покоління H<sub>2</sub> гістамінблокаторів і має такі властивості: пригнічує продукцію соляної кислоти як базальної, так і стимульовану гістаміном, гастрином та ацетилхоліном, знижує активність пепсину. Застосовують при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у фазі загострення, при профілактиці загострень виразкової хвороби, при симптоматичних виразках, синдромі Золлінгера - Еллісона та інше. Тривалість дії засобу при одноразовому прийомі залежить від дози і складає від 12 до 24 годин.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1. В змішувач загрузають 8,0 кг фамотидину, 37,0 кг крохмалю, 36,0 кг цукру молочного, 0,4 кг цукрової пудри та 0,4 кг аеросилу, потім перемішують протягом 20 хвилин, після чого вводять при перемішуванні 14,0 кг 10% розчину полівінілпіролідону. Отриману масу гранулюють, потім сушать при 40°C до залишкової вологості 2 - 3%. Висушені гранули знову гранулюють, а потім опудрюють сумішшю кислоти стеаринової (0,4 кг) та кальцію стеарату (0,4 кг), після чого таблетують на ротаційному пресі РТМ-41. На знепилені таблетки-ядра наносять плівкове покриття.

Приклад 2. В змішувач загрузають 8,0 кг фамотидину, 37,0 кг крохмалю, 36,0 кг цукру молочного та 0,4 кг аеросилу, потім перемішують протягом 15 хвилин, після чого вводять при перемішуванні 14,4 кг суміші 10% розчину полівінілпіролідону (14,0 кг) з цукровою пудрою (0,4 кг). Отриману масу гранулюють, потім сушать при 45°C до залишкової вологості 2 - 3%. Висушені гранули знову гранулюють, а потім опудрюють сумішшю кислоти стеаринової (0,4 кг) та кальцію стеарату (0,4 кг), після чого таблетують на ротаційному пресі РТМ-41. На знепилені таблетки-ядра наносять плівкове покриття.

Приклад 3. В змішувач загрузають 8,0 кг фамотидину, 30,0 кг крохмалю, 40,0 кг цукру молочного, 0,4 кг цукрової пудри та 0,4 кг аеросилу, потім перемішують протягом 10 хвилин, після чого вводять при перемішуванні 14,0 кг 15% розчину полівінілпіролідону. Отриману масу гранулюють, потім сушать при 35°C до залишкової вологості 2 - 3%. Висушені гранули знову гранулюють, а потім опудрюють сумішшю кислоти стеаринової (0,4 кг) та кальцію стеарату (0,4 кг), після чого таблетують на ротаційному пресі РТМ-41. На знепилені таблетки-ядра наносять плівкове покриття.

Приклад 4. В змішувач загрузають 8,0 кг фамотидину, 40,0 кг крохмалю, 33,0 кг цукру молоч-

ного та 0,4 кг аеросилу, потім перемішують протягом 15 хвилин, після чого вводять при перемішуванні 14,4 кг суміші 5% розчину полівінілпіролідону (14,0 кг) з цукровою пудрою (0,4 кг). Отриману масу гранулюють, потім сушать при 50°C до залишкової вологості 2 - 3%. Висушені гранули знову гранулюють, а потім опудрюють сумішшю кислоти стеаринової (0,4 кг) та кальцію стеарату (0,4 кг), після чого таблетують на ротаційному пресі РТМ-41. На знепилені таблетки-ядра наносять плівкове покриття.

Взаємозв'язок та послідовність технологічних операцій заявляемого способу, підбір режимів та параметрів, а також комбінацій компонентів забезпечують виконання поставленого у винаході завдання.

Фамотидин - активна речовина об'єкта винаходу, по своїм фізико-хімічним характеристикам, фармако-терапевтичним та технологічним властивостям відноситься до речовин, що потребують захисного покриття. Але нанесіння покриття на таблетку-ядро, що містить фамотидин, не вирішує всі проблеми, які виникають в процесі його виробництва. Порошок фамотидину має малу пресуємість, при високих температурах та тривалому контакті з вологим середовищем він починає розкладатися, з'являються домішки у вигляді продуктів розкладу, що зрештою знижує його специфічну активність, погіршує властивості готової лікарської форми. Тому підбір решти компонентів, порядок та послідовність їх введення, режими та параметри технологічного процесу обумовлені цими обставинами.

Автори винаходу намагались ввести в склад лікарської форми як можна меншу кількість компонентів, що дозволило спростити технологічний процес, зробити його найбільш прийнятним для виробника, а кінцевий продукт - лікарський засіб, більш екологічним для споживача. Тому кожний з компонентів є поліфункціональним, виконує декілька завдань. Так, цукор молочний та крохмаль - наповнювачі та розрихлювачі, причому кожний з них не є інертний формоутворювач, а в значній мірі визначає повноту та швидкість всмоктування активної речовини, її стабільність.

При використанні цукрової пудри як формоутворювача для зміцнювання лікарської форми виконується ще і функція зв'язування вільної води, що небадуже для активної речовини фамотидину. А в комбінації з аеросилом, котрий вводять в таблеткову масу, а не в опудрювальну суміш, в лікарській формі досягається ефект підвищення міцності на стирання, яка для фамотидину повинна бути вище, ніж це обумовлено фармакопейними вимогами. Так, в заявляемому способі ця величина складає 99,7 - 99,9%, а в ГФ XI - 97,0%.

Особливу роль при здійсненні заявляемого способу виконує 5 - 15% розчин полівінілпіролідону

(ПВП). Водночас він виконує функцію зволожувача таблеткової маси та зв'язуючого компонента. Окрім того, він є солюбілізатором фамотидину в процесі розчинення таблетки, поліпшуючи його вивільнення: без ПВП вивільнюється менше 70% фамотидину, з ПВП - більше 80%. Додатково ПВП забезпечує зв'язування вільної води у процесі сушки. Концентрація розчину ПВП установлена експериментальне і визначне впливає на стабілізацію, розчинність та вивільнення активної речовини. Так, підвищувати концентрацію розчину ПВП більше 15% не можна, тому що виникає ефект вклеювання частинок компонентів, що негативно впливає на однорідність гранульованої маси. При концентрації менше 5% не виконуються всі вищезазначені функції цього компонента.

Необхідно мати на увазі, що в деяких випадках якість субстанції фамотидину коливається (в основному показник пресуємість). Тому для коригування таких обставин в заявляемому способі передбачені варіанти зволожувача, а саме комбінація розчину ПВП з цукровою пудрою. Використання комбінованого зволожувача забезпечує ефективне зв'язування компонентів, що "занадто" розпадаються, наприклад, при великій кількості крохмалю, який має малу пресуємість.

Як опудрювальний компонент використовують суміш однакових кількостей кальцію стеарату та кислоти стеаринової. Використання комбінації двох речовин, що "офіційно" виконують ту саму функцію при пресуванні (ковзні), обгрунтовано. При використанні одного кальцію стеарату збільшується час розпадаємість таблетки фамотидину, а отже і його біодоступність, зменшується міцність таблетки, тому що кальцію стеарат має достатньо високий рівень гідрофобних властивостей. При використанні тільки кислоти стеаринової не досягається необхідний у даному випадку рівень ковзних та змазуючих властивостей, що проявляється у наявності ефекту підвищеної адгезії, налипанні таблетованої маси на прес-інструменти. Це, в свою чергу, призводить до погіршення однорідності механічних та фізичних властивостей в обсязі пресування, збільшує брак таблеток по сколам та розшаруванням.

Температурні режими сушки необхідні і достатні для успішного здійснення заявляемого способу. При температурі вище 50°C спостерігається різке зростання домішок за рахунок розкладу субстанції фамотидину, що проявляється, зокрема, у зміні кольору таблеткової маси. При температурі нижче 35°C збільшується термін проведення технологічного процесу, з'являються сторонні домішки - продукти розкладу фамотидину, що знаходиться тривалий час у вологому середовищі.

Далі в таблиці наводиться порівняльний аналіз заявляемого способу та способу-прототипу.

Порівняльний аналіз заявляемого способу та способу – прототипу

| Спосіб - прототип |                                                                                              | Заявляємий спосіб |                                                                                                                                       |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.                | Змішування активної речовини (фенасал) з допоміжними речовинами (крохмаль, цукор молочний) . | 1.                | Змішування активної речовини (фамотидин) з допоміжними речовинами (крохмаль, цукор молочний цукрова пудра та/або аеросил).            |
| 2.                | Зволоження одержаної суміші 5% крохмальним клейстером.                                       | 2.                | Зволоження одержаної суміші 5 - 15% розчином полівінілпіролідону або 5-15% розчином полівінілпіролідону, змішаному з цукровою пудрою. |
| 3.                | Гранулювання вологої суміші.                                                                 |                   |                                                                                                                                       |
| 4.                | Сушка одержаних гранул при 70 - 80°C до залишкової вологості 3 – 4%.                         |                   |                                                                                                                                       |
| 5.                | Сухе гранулювання.                                                                           | 3.                | Гранулювання вологої суміші.                                                                                                          |
| 6.                | Опудрювання сухих гранул сумішшю крохмалю, кальцію стеарату та аеросилом (5 : 1 : 1).        | 4.                | Сушка одержаних гранул при 35 - 50°C до залишкової вологості 2 – 3%.                                                                  |
|                   |                                                                                              | 5.                | Сухе гранулювання.                                                                                                                    |
| 7.                | Таблетування (пресування) грануляту.                                                         | 6.                | Опудрювання сухих гранул сумішшю кальцію стеарату та кислоти стеаринової (1 : 1).                                                     |
| 8.                | Сушка одержаних таблеток при 105 - 110°C.                                                    | 7.                | Таблетування (пресування) грануляту.                                                                                                  |
|                   |                                                                                              | 8.                | Нанесення захисного покриття на таблетки - ядра.                                                                                      |

Таким чином, заявляємий винахід цілком вирішує завдання по створенню вискоєфективного та економічного способу одержання лікарського засобу "Фамотидин" у формі таблеток - стабільно-

го у процесі його виробництва, зберігання та застосування, відповідаючого основним фармакопейним вимогам, з необхідним рівнем фармако-терапевтичних властивостей.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сім'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ "Міжнародний науковий комітет"

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71