



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37274 (13) C2

(51) 7 A61K9/20, A61K31/145,
A61K31/375, A61K31/616МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТОК ЗАСОБУ "АЦЕТРИН", ЩО МІСТИТЬ КИСЛОТУ

(21) 97115674

(22) 26.11.1997

(24) 15.05.2001

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Казарінов Микола Олександрович, Пашнєва Раїса Олександрівна, Шевченко Світлана Макарівна, Георгієвський Віктор Петрович, Гладченко Світлана Василівна, Бутенко Ірина Григорівна, Макаревич Іван Хомич, Дикань Лариса Миколаївна, Підпружников Юрій Васильович, Антипова Ольга Євгенівна, Лар'яновська Юлія Борисівна

(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(56) SU, 1572629, МПК A61K9/20, 23.09.1990 р.

RU, 2076700, МПК 6 A61K9/22, 31/195, 31/19, 10.04.1997 р.

US, 5200193, A, МПК 5 A61K9/72, 22.10.1990 р.

SU, 1748822, МПК A61K9/16, 23.07.1992 р.

(57) Спосіб одержання таблеток засобу, що містить кислоту, що складається із змішування вихідних компонентів, зволоження та гранулювання одержаної суміші, сушіння гранулята, сухого гранулювання з подальшим обпудрюванням гранул і таблетуванням, який **відрізняється** тим, що як вихідні компоненти використовують таурин, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу та цукор молочний, зволоження суміші проводять 5% крохмальним клейстером, обпудрювання здійснюють сумішшю ацетилсаліцилової кислоти, аскорбінової кислоти і кальцію стеариновокислого, а на таблетки, що одержали, наносять плівкове покриття.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до способів одержання таблеток кислотовмісних засобів.

Відомий спосіб одержання таблеток ацетилсаліцилової кислоти – аспіріну, відповідно до якого порошок аспіріну ретельно перемішують з сухим крохмалем (10:1), одержану суміш зволожують 5% крохмальним клейстером, пропускають через гранулятор і гранули висушують при температурі 50°C. Висушені гранули повторно зволожують 5% крохмальним клейстером, пропускають через гранулятор і гранули знову висушують при температурі 50°C. Процес гранулювання повторюють ще раз, після чого висушений матеріал пропускають через гранулятор і від сухих гранул відсіюють дрібні частки. Потім беруть гідрокарбонат натрію і три рази гранулюють вищеписаним способом. Одержані сухі гранули аспіріну і гідрокарбонату натрію об'єднують, додають тальк в межах 3%, перемішують і таблетують [1].

Відомий спосіб одержання таблеток кислотовмісних засобів з використанням роздільного гранулювання наркотичного анальгетика та нестероїдного протизапального засобу, у тому числі, аспіріну. При цьому для одержання гранул активну речовину змішують зі сполучною речови-

ною, яка вибрана з групи: целюлоза, крохмаль, ка-медь, полівінілпіролідон, желатин, а також з пластифікатором та ковзкою речовиною – аеросилом. Суміш зволожують, гранулюють та висушують, після чого одержані гранули об'єднують та таблетують відомим способом [2].

Найбільш близьким до винаходу, що заявляють, є спосіб одержання твердої лікарської форми засобу, що містить ацетилсаліцилову кислоту, аскорбінову кислоту, димедрол, кальція лак-тат. Спосіб здійснюється шляхом змішування кож-ної з активних речовин зі зв'язуючою речовиною (8–10% етанольний розчин шелаку) та пластифікатором (рицинова олія) в кількості 16–20% від маси полімеру з подальшим вологим гранулюванням одержаної суміші, висушуванням при 37–40°C, сухим гранулюванням та обпудрюванням грануляту аеросилом, після чого отримані гранули змішують, до суміші додають кальцію лактат та таблетують, додаючи антифрік-ційні речовини та наповнювачі для поліпшення технології таблетування [3].

До недоліків прототипу та аналогів треба віднести довготривалість та громіздкість техноло-гічних процесів, використання в процесі одержан-ня багатокомпонентних лікарських засобів великої кількості різноманітних допоміжних речовин (зв'я-

зуючі, пластифікатори, наповнювачі, ковзкі речовини, антифрікційні), що небайдужі для здоров'я людей.

В основу винаходу поставлено завдання створення способу одержання кислотомісного засобу "Ацетрин" шляхом підбору технологічних операцій в такій послідовності та взаємозв'язку і з такими режимами та параметрами, які змогли б забезпечити скорочення часу проведення та спрощення технології одержання лікарського засобу, що містить речовини, які проявляють фізико-хімічну несумісність, схильні до гідролізу та розкладу.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі одержання таблеток кислотомісного засобу, що складається зі змішування вихідних компонентів, зволоження та гранулювання одержаної суміші, сушіння грануляту, сухого гранулювання з подальшим обпудрюванням гранул і таблетуванням, відповідно до винаходу як вихідні компоненти використовують таурин, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу та цукор молочний, зволоження суміші проводять 5% крохмальним клейстером, обпудрювання здійснюють сумішшю ацетилсаліцилової кислоти, аскорбінової кислоти і кальція стеариновокислого, а на таблетки, що одержали, наносять плівкове покриття.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у спрощенні способу одержання багатокомпонентного лікарського засобу, скороченні часу його проведення, забезпеченні стабільності несумісних речовин, виключення необхідності застосування великої кількості допоміжних речовин, що небайдужі для здоров'я людей.

Способом, що заявляють, одержують лікарський засіб "Ацетрин", який застосовується для профілактики та лікування тромбоемболічних ускладнень при ішемічній хворобі серця, при інфаркті міокарда, атеросклерозі коронарних та мозкових судин, для лікування запальних хвороб судин (артеріїт, тромбофлебіт).

До складу "Ацетрину" входять таурин, ацетилсаліцилова кислота, які є активними діючими речовинами, а також мікрокристалічна целюлоза, цукор молочний, крохмаль і кальцій стеариновокислий – допоміжні речовини.

Таурин є сірковмісною амінокислотою (2-аміноетансульфонова кислота), що синтезується в організмі людини та тварини в процесі перетворення цистеїну, і яка приймає участь в створенні жовчних кислот, метаболізмі ліпідів, регулюванні нервової провідності, клітинної осморегуляції.

Ацетилсаліцилова кислота (саліциловий ефір оцтової кислоти) виявляє протизапальну, жарознижуючу, безпечну дію. Важливою особливістю ацетилсаліцилової кислоти є здатність виявляти антиагрегаційну дію, інгібувати спонтанну та індуквану агрегацію тромбоцитів.

Аскорбінова кислота (γ-лактон 2,3-дегідрол-гулонової кислоти) виявляє дуже виразні відновлюючі властивості, регулює окисно-відновлюючі процеси вуглеводного обміну, згортання крові, регенерацію тканин, утворення стероїдних гормонів.

На основі порівняльного аналізу залежності "доза-ефект" можна зробити висновок про потен-

ційовання дії компонентів, які входять до складу "Ацетрину".

Багатокомпонентний склад лікарського засобу зумовлює труднощі при створенні способу одержання цього засобу.

Наводимо конкретний приклад здійснення винаходу.

Приклад. В змішувач поміщають 1,560 кг таурину, 0,208 кг мікрокристалічної целюлози, 0,156 кг цукру молочного, 0,214 кг крохмалю картопляного і ретельно перемішують протягом 5–10 хвилин. Одержану суміш зволожують 0,465 кг 5% крохмального клейстеру і перемішують до рівномірного розподілу вологи по усій масі, яку піддають гранулюванню на ситі з діаметром отворів $(1,0 \pm 0,07)$ мм, потім обпудрюють сумішшю, яка містить 0,156 кг ацетилсаліцилової кислоти, 0,260 кг аскорбінової кислоти і 0,021 кг кальцію стеариновокислого. Масу ретельно перемішують протягом 5–10 хвилин для рівномірного розподілу обпудрюючих речовин, після чого таблетують і обезпилюють. Таблетки, що отримали, покривають захисною оболонкою у вигляді плівкового покриття.

Як видно з наведених вище даних, "Ацетрин" містить активні компоненти, що виявляють фізико-хімічну несумісність та нестабільність. Так, ацетилсаліцилова кислота і аскорбінова кислота в присутності вологи, не кажучи вже про водні розчини зв'язуючих речовин, схильні до гідролізу та розкладу. При цьому різко збільшується вміст саліцилової кислоти як продукту гідролізу ацетилсаліцилової кислоти та дикетогулонової кислоти як продукту розкладу аскорбінової кислоти.

В способі-прототипі (див. таблицю порівняльного аналізу) автори вирішують проблему створення багатокомпонентного лікарського засобу, який складається з несумісних та нестабільних інгредієнтів, шляхом роздільного гранулювання кожного з них. При цьому у складі лікарського засобу у вигляді таблеток застосовують допоміжні речовини: шелак, рицинову олію, аеросил, кальцію лактат, а при таблетуванні – антифрікційні матеріали та наповнювачі. Крім того, автори намагалися стабілізувати склади лікарських засобів шляхом застосування різних захисних оболонок, в тому числі плівкотвірних речовин. Однак при цій технології не забезпечувалось одержання стабільної суміші речовин навіть з застосуванням плівкових покриттів. Не дали результатів і інші покриття (МЦ, NaKMЦ, ПВС, АФЦ, ПВП).

При приготуванні таблеткової маси з кількістю структуроутворюючих компонентів (мікрокристалічної целюлози і цукру молочного) меншою, ніж було встановлено експериментально, маса утворюється неміцною, розсипається, внаслідок чого таблетки не відповідають вимогам НТД до міцності на стирання. При наявності структуроутворюючих елементів в кількості більшій, ніж визначено експериментально, таблетки одержують міцними, але вони не відповідають вимогам НТД по розпаданню.

При зміні кількісного вмісту крохмалю в таблетковій масі спостерігається зменшення розпадання таблеток (при недостатній кількості крохма-

лю) або погіршення міцності таблеток на стирання та пресування (при надмірності крохмалю).

При зміні порядку введення цих компонентів в масу також погіршується якість таблеток.

Таким чином, запропонований винахід цілком виконує завдання по створенню високопродук-

тивного та економічного способу одержання багатокомпонентного лікарського засобу "Ацетрин" за рахунок спрощення технологічного процесу, скорочення часу його проведення, виключення зі складу засобу небайдужих для людського організму речовин.

Порівняльний аналіз способу одержання лікарського засобу "Ацетрин", що заявляють, та способу-прототипу

Спосіб-прототип	Спосіб, що заявляють
<p>1. Приготування гранулятів ацетилсаліцилової кислоти, аскорбінової кислоти і димедролу шляхом їх роздільного гранулювання;</p> <p>1.2 Зволоження ацетилсаліцилової кислоти 8–10% етанольним розчином шелаку з додаванням рицинової олії (пластифікатора) в кількості 16–20% від маси полімеру;</p> <ul style="list-style-type: none"> – вологе гранулювання одержаної суміші; – сушіння грануляту при 37–40°C; – сухе гранулювання; – обпудрювання гранул аеросилом в кількості 4–6% від маси інгредієнтів; <p>1.3. Зволоження аскорбінової кислоти 8–10% етанольним розчином шелаку з додаванням рицинової олії (пластифікатора) в кількості 16–20% від маси полімеру;</p> <ul style="list-style-type: none"> – вологе гранулювання одержаної суміші; – сушіння грануляту при 37–40°C; – сухе гранулювання; – обпудрювання гранул аеросилом в кількості 4–6% від маси інгредієнтів; <p>1.4. Зволоження димедролу 8–10% етанольним розчином шелаку з додаванням рицинової олії (пластифікатора) в кількості 16–20% від маси полімеру;</p> <ul style="list-style-type: none"> – вологе гранулювання одержаної суміші; – сушіння грануляту при 37–40°C; – сухе гранулювання; – обпудрювання гранул аеросилом в кількості 4–6% від маси інгредієнтів; <p>2. Змішування одержаних гранулятів до однорідності.</p> <p>3. Додавання до суміші гранулятів кальцію лактату.</p> <p>4. Таблетування одержаної маси з додаванням антифрикційних речовин та наповнювачів.</p>	<p>1. Змішування таурину, крохмалю, мікрокристалічної целюлози та цукру молочного в змішувачі на протязі 5–10 хв.</p> <p>2. Зволоження одержаної суміші 5% крохмальним клейстером з наступним перемішуванням до рівномірного розподілу вологи по всій масі.</p> <p>3. Вологе гранулювання одержаної маси.</p> <p>4. Сушіння гранулята при 40–45°C до вмісту вологи 2–3%.</p> <p>5. Сухе гранулювання.</p> <p>6. Обпудрювання гранулята сумішшю ацетилсаліцилової кислоти, аскорбінової кислоти та кальцію стеариновокислого.</p> <p>7. Таблетування одержаного грануляту.</p> <p>8. Нанесення на таблетки-ядра плівкового покриття.</p>

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

37274

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
