



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **49937** (13) **C2**
(51) **6 A61K31/19,31/40,9/20, A61P9/02**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ "КАПТОПРЕС" І СПОСІБ ЙОГО ВИРОБНИЦТВА**

1

(21) 99084720
(22) 18 08 1999
(24) 15 10 2002
(46) 15 10 2002, Бюл. № 10, 2002р
(72) Загорій Володимир Антонович, Зиміна Олена
Анатоліївна
(73) Закрите акціонерне товариство "Фармацев-
тична фірма"Дарниця"
(56) RU C 2123330 02 04 1997 US A 5158777
27 10 1992 WO A 9810753 19 03 1998 US A
4820522 11 04 1989
(57) 1 Лікарський препарат, що включає діючі ре-
човини каптоприл, гідрохлоротіазид і допоміжні
компоненти крохмаль, цукор молочний, магнію
стеарат, який відрізняється тим, що як допоміжні
компоненти уведено полівінілпіролідон, аеросил
при наступному співвідношенні компонентів, г
Каптоприл 0,04625-0,05375
Гідрохлоротіазид 0,0231-0,0269
Молочний цукор 0,0749-0,0871
Магнію стеарат 0,00185-0,00215
Крохмаль 0,037-0,043
Аеросил 0,0004625-0,0005375
Полівінілпіролідон 0,0013875-0,0016125
2 Спосіб виробництва лікарського препарату, що
включає змішування діючої речовини з допоміж-
ними компонентами, які включають крохмаль, цу-
кор молочний, зволоження, вологу грануляцію,
сушіння гранулята, суше гранулювання, облудрю-
вання гранулята, таблетування, який відрізняєть-
ся тим, що як діючі речовини вводять каптоприл,
гідрохлоротіазид, як зволожувач вводять полівініл-
піролідон, при цьому каптоприл змішують з аеро-

2

силом, гідрохлоротіазидом, а потім масу зволожу-
ють
3 Спосіб за п 2, який відрізняється тим, що пе-
ред змішуванням компоненти просівають
4 Спосіб за будь-яким з пп 2-3, який відрізняєть-
ся тим, що просівання при цьому здійснюють обе-
ртально-вібраційним способом
5 Спосіб за будь-яким з пп 2-4, який відрізняєть-
ся тим, що перед зволоженням компоненти пере-
мішують протягом 8-12 хвилин
6 Спосіб за будь-яким з пп 2-5, який відрізняєть-
ся тим, що зволожену масу перемішують протягом
5-15 хвилин
7 Спосіб за будь-яким з пп 2-6, який відрізняєть-
ся тим, що сушіння гранулята проводять при тем-
пературі 40-45°C
8 Спосіб за будь-яким з пп 2-7, який відрізняєть-
ся тим, що сушіння гранулята проводять протягом
30-40 хвилин
9 Спосіб за будь-яким з пп 2-8, який відрізняєть-
ся тим, що сушіння гранулята проводять у завис-
лому шарі
10 Спосіб за будь-яким з пп 2-9, який відрізня-
ється тим, що гранулят облудрюють сумішшю
магнію стеарату і подрібнених некондиційних таб-
леток
11 Спосіб за будь-яким з пп 2-10, який відрізня-
ється тим, що при сухому гранулюванні й облуд-
рюванні вміст перемішують протягом 8-12 хвилин
12 Спосіб за будь-яким з пп 2-11, який відрізня-
ється тим, що після таблетування таблетки зне-
пиплюють

Винахід, що заявляється, відноситься до фар-
мацевтичної промисловості, а саме до створення
лікарського препарату, способу виробництва лі-
карського препарату під торговою назвою «Капто-
прес», його складу, що може бути використаний у
медичній практиці як антигіпертензивний препарат
при лікуванні гіпертонії та серцевої недостатності

Відомий також склад лікарського препарату під
торговою маркою «Капотен» фірми Брістол-
Майерс Сквібб, США, до складу 1 таблетки якого

входить 25мг каптоприлу, 50мг інших інгредієнтів,
що включають лактозу, кукурудзяний крохмаль,
мікрокристалічну целюлозу, стеаринову кислоту
(Довідник «Видаль 1998» с 6 - 286)

У даний препарат уведена одна діюча речови-
на, тому він малоефективний

Відомий склад лікарського препарату під тор-
говою маркою «Капозид» фірми Брістол-Майерс
Сквібб, США, до складу 1 таблетки якого входить
50мг каптоприлу, 25мг гідрохлоротіазиду та інші

(13) **C2**(11) **49937**(19) **UA**

інгредієнти, як-от целюлоза, кукурудзяний крохмаль, стеаринова кислота, лактоза, магнію стеарат (Довідник «Видаль 1998» с 6 - 285)

В даний препарат введені дві діючі речовини, тому він довше ефективний за своєю дією. Проте він має багато допоміжних компонентів, що погіршує біологічну доступність препарату. Також даний препарат не має стабільного лікувального ефекту.

Відомий спосіб одержання таблетованої форми препарату, що включає змішування активного препарату з наповнювачем, вологу грануляцію суміші, сушіння гранулята, суху грануляцію, обпудрювання гранулята і пресування гранулята в таблетки, з нанесенням плівкового покриття. При цьому обпудрювання здійснюють під час сухого гранулювання. Гранулят обпудрюють сумішшю кислоти стеаринової і подрібнених некондиційних таблеток, а активний препарат змішують з наповнювачем, що складається із суміші цукру молочно-го і крохмалю картопляного (див патент України №22546А, М кл А61К9/20, БІ №3 від 17 03 1998р)

Таблетки, отримані за відомим способом, мають недостатню міцність, руйнуються в процесі фасування і зберігання, що призводить до зниження їхнього терміну придатності.

В основу даного винаходу поставлено завдання створення складу лікарського препарату «Каптопрес» на основі каптоприлу з таким співвідношенням компонентів, яке мало б стабільний лікувальний ефект. При цьому створити такий спосіб виготовлення лікарського препарату у вигляді таблеток, у якому нове удосконалення шляхом введення нової дії і використання нових речовин дозволило б при використанні винаходу забезпечити досягнення технічного результату, що полягає в підвищенні міцності таблеток та їхнього терміну придатності.

Поставлене завдання вирішується тим, що в лікарський препарат, який включає діючі речовини каптоприл, гідрохлортiazид і допоміжні компоненти крохмаль, магнію стеарат, цукор молочний, відповідно до винаходу як допоміжні компоненти введені полівінілпіролідон, аеросил при наступному співвідношенні компонентів, г

Каптоприл	0,04625 - 0,0537 5
Гідрохлортiazид	0,0231 - 0,0269
Цукор молочний	0,0749 - 0,0871
Магнію стеарат	0,00185 - 0,00215
Крохмаль	0,037 - 0,043
Аеросил	0,0004625 -
	0,0005375
	0,0013875 -
Полівінілпіролідон	0,0016125

Поставлене завдання вирішується тим, що спосіб, який заявляється, включає змішування діючої речовини з допоміжними компонентами, що включають крохмаль, цукор молочний, магнію стеарат, зволоження, вологу грануляцію, сушіння гранулята, сухе гранулювання, обпудрювання гранулята, таблетування, згідно винаходу як діючі речовини вводять каптоприл і гідрохлортiazид, як зволожувач вводять полівінілпіролідон, при цьому каптоприл змішують з аеросилом, гідрохлортiazидом, а потім масу зволожують

Перед зволоженням компоненти перемішують протягом 8 - 12 хвилин. Зволожену масу перемішують протягом 18 - 22 хвилин. Сушіння гранулята проводять при температурі 40 - 45°C протягом 30 - 40 хвилин. Гранулят обпудрюють сумішшю магнію стеарату і подрібнених некондиційних таблеток. При сухому гранулюванні та обпудрюванні вміст перемішують протягом 8 - 12 хвилин. Після таблетування таблетки знепилюють.

Таким чином, введення в лікарський препарат аеросилу забезпечує розпадання, а в подальшому - кращу біологічну доступність. Уведення полівінілпіролідону у вигляді розчину дозволяє одержати якісну таблеткову масу, поліпшити розпадання таблетки, одержати однорідність за зовнішнім виглядом. Обпудрювання магнію стеаратом дозволяє відійти від зайвої кількості допоміжних речовин у таблетці і водночас одержати таблетку, що відповідає НТД за зовнішнім виглядом і стабільністю препарату.

Технологічна схема виробництва лікарського препарату подана на кресленні (Фіг.) Схема виробництва лікарського препарату складається зі змішувача 1, мірника 2, лотків 3, сушильної установки 4, гранулятора 5 і змішувача 6.

Винахід, що заявляється, здійснюють наступним способом. Для одержання запропонованого лікарського засобу компоненти повинні відповідати вимогам відповідних фармакопейних статей, державних стандартів і технологічних умов.

Лікарський препарат одержують наступним чином.

Масу для таблетування, що містить просіяні каптоприл, хлортiazид, цукор молочний, крохмаль і аеросил, завантажують у змішувач 1, перемішують, потім додають у декілька прийомів розчину полівінілпіролідону до рівномірного розподілу зволожувача у масі, потім роблять вологу грануляцію. Після цього здійснюють сушіння гранулята на установці 4 і сухе гранулювання в грануляторі 5. Далі здійснюють у змішувачі 6 обпудрювання магнію стеаратом і масою з подрібнених некондиційних таблеток. Потім масу подають на таблетування.

Приклад 1

Отриману сировину, що відповідає нормам НТД за мікробіологічною чистотою, відважують, попередньо просівають і відважують на вагах у ємності 150,000кг каптоприлу, 25,000кг гідрохлортiazиду, 81,000кг цукру молочного, 50,000кг крохмалю картопляного, 0,500кг аеросилу, 2,000кг магнію стеарату, 1,500кг полівінілпіролідону.

Просівання при цьому здійснюють обертально-вібраційним способом.

Просіяну сировину завантажують у змішувач в кількості 50,000кг каптоприлу, 25,000кг гідрохлортiazиду, 81,000кг цукру молочного, 50,000кг крохмалю картопляного, 0,500кг аеросилу. Перемішують вміст змішувача 3 протягом 8 хвилин. Потім додають у декілька прийомів 40-кілограмовий розчин полівінілпіролідону і продовжують перемішувати протягом 18 хвилин до рівномірного розподілу зволожувача в масі. Проводять контроль якості отриманої маси.

Вологу масу спрямовують на гранулювання. Потім проводять сушіння гранулята. Сушіння гра-

нулята здійснюють у завислому стані з періодичним струшуванням через 10 хвилин. Сушіння здійснюють при температурі 40°C протягом 30 хвилин. Потім проводять сухе гранулювання.

У змішувачі 6 проводять обпудрювання гранулята, у який завантажують сухі гранули, 2,000кг магнію стеарату і 2,000кг маси з подрібнених некондиційних таблеток із попередніх завантажень. Вміст змішувача 6 перемішують протягом 8 хвилин. Проводять контроль середньої проби.

Таблетну масу спрямовують на прес РТМ-41. Маса таблеток складає $0,20 \pm 0,015$ г, діаметр $8,0 \pm 0,2$ мм, висота $2,8 \pm 0,4$ мм. Середню масу таблеток перевіряють кожні 10 хвилин. Зовнішній вигляд таблеток перевіряють кожні 20 хвилин. На таблетках не повинно бути тріщин, відколів, вкраплень, і таблетка не повинна колотися.

Отримані таблетки спрямовують на знепилювання, яке проводять шляхом струшування на ситі. Склад на одну таблетку, г

Каптоприл	0,04625
Гідрохлортiazид	0,0231
Молочний цукор	0,0749
Магнію стеарат	0,00185
Крохмаль	0,037
Аеросил	0,0004625
Полівінілпіролідон	0,0013875

Після знепилювання в таблетках контролюють вміст каптоприлу, гідрохлортiazиду, проводять тести на стираність, розпламування, розчинення, розпадання до пакування.

Приклад 2

Отриману сировину, що відповідає нормам НТД за мікробіологічною чистотою, попередньо просівають, відважують на вагах у ємності 150,000кг каптоприлу, 25,000кг гідрохлортiazиду, 81,000кг цукру молочного, 50,000кг крохмалю картопляного, 0,500кг аеросилу, 2,000кг магнію стеарату, 1,500кг полівінілпіролідону.

Просівання при цьому проводять обертально-вібраційним способом.

Просіяну сировину завантажують у змішувач у кількості 50,000кг каптоприлу, 25,000кг гідрохлортiazиду, 81,000кг цукру молочного, 50,000кг крохмалю картопляного, 0,500кг аеросилу. Перемішують вміст змішувача 3 протягом 10 хвилин. Потім додають у декілька прийомів 40-кілограмовий розчин полівінілпіролідону і продовжують перемішувати протягом 20 хвилин до рівномірного розподілу зволожувача в масі. Проводять контроль якості отриманої маси.

Вологу масу спрямовують на гранулювання. Розмір гранул відповідає 4 - 5мм. Потім здійснюють сушіння гранулята. Сушіння гранулята проводять у завислому стані з періодичним струшуванням через 12 хвилин. Сушіння здійснюють при температурі 43°C протягом 38 хвилин.

У змішувачі 6 проводять обпудрювання гранулята, в який завантажують сухі гранули, 2,000кг магнію стеарату і 2,000кг маси з подрібнених некондиційних таблеток із попередніх завантажень. Вміст змішувача 6 перемішують протягом 10 хвилин. Проводять контроль середньої проби.

Таблетну масу подають на прес РТМ-41. Маса таблеток складає $0,20 \pm 0,015$ г, діаметр $8,0 \pm 0,2$ мм, висота $2,8 \pm 0,4$ мм. Середню масу таблеток

перевіряють кожні 15 хвилин. Зовнішній вигляд таблеток перевіряють кожні 15 хвилин. На таблетках не повинно бути тріщин, відколів, вкраплень, таблетка не повинна колотися.

Отримані таблетки спрямовують на знепилювання, яке проводять шляхом струшування на ситі.

Склад на одну таблетку, г

Каптоприл	0,0500
Гідрохлортiazид	0,0250
Цукор молочний	0,081
Магнію стеарат	0,0020
Крохмаль	0,040
Аеросил	0,0005
Полівінілпіролідон	0,0015

Приклад 3

Отриману сировину, що відповідає нормам НТД за мікробіологічною чистотою, відважують, попередньо просівають і відважують на вагах у ємності 150,000кг каптоприлу, 25,000кг гідрохлортiazиду, 81,000кг цукру молочного, 50,000кг крохмалю картопляного, 0,500кг аеросилу, 2,000кг магнію стеарату, 1,500кг полівінілпіролідону. Просівання при цьому здійснюють обертально-вібраційним способом.

Просіяну сировину завантажують у змішувач у кількості 50,000кг каптоприлу, 25,000кг гідрохлортiazиду, 81,000кг цукру молочного, 50,000кг крохмалю картопляного, 0,500кг аеросилу. Перемішують вміст змішувача 3 протягом 12 хвилин. Потім додають у декілька прийомів 40-кілограмовий розчин полівінілпіролідону і продовжують перемішувати протягом 22 хвилин до рівномірного розподілу зволожувача у масі. Проводять контроль якості отриманої маси.

Вологу масу подають на гранулювання. Розмір гранул відповідає 4 - 5мм. Потім здійснюють сушіння гранулята. Сушіння гранулята проводять у завислому стані з періодичним струшуванням через 15 хвилин. Сушіння здійснюють при температурі 45°C протягом 40 хвилин.

У змішувачі 6 проводять обпудрювання гранулята, у який завантажують сухі гранули, 2,000кг магнію стеарату і 2,000кг маси з подрібнених некондиційних таблеток із попередніх завантажень. Вміст змішувача 6 перемішують протягом 12 хвилин. Проводять контроль середньої проби.

Таблетну масу подають на прес РТМ-41. Маса таблеток складає $0,20 \pm 0,015$ г, діаметр $8,0 \pm 0,2$ мм, висота $2,8 \pm 0,4$ мм. Середню масу таблеток перевіряють кожні 15 хвилин. Зовнішній вигляд таблеток перевіряють кожні 20 хвилин. На таблетках не повинно бути тріщин, відколів, вкраплень, і таблетка не повинна колотися.

Отримані таблетки подають на знепилювання, яке проводять шляхом струшування на ситі.

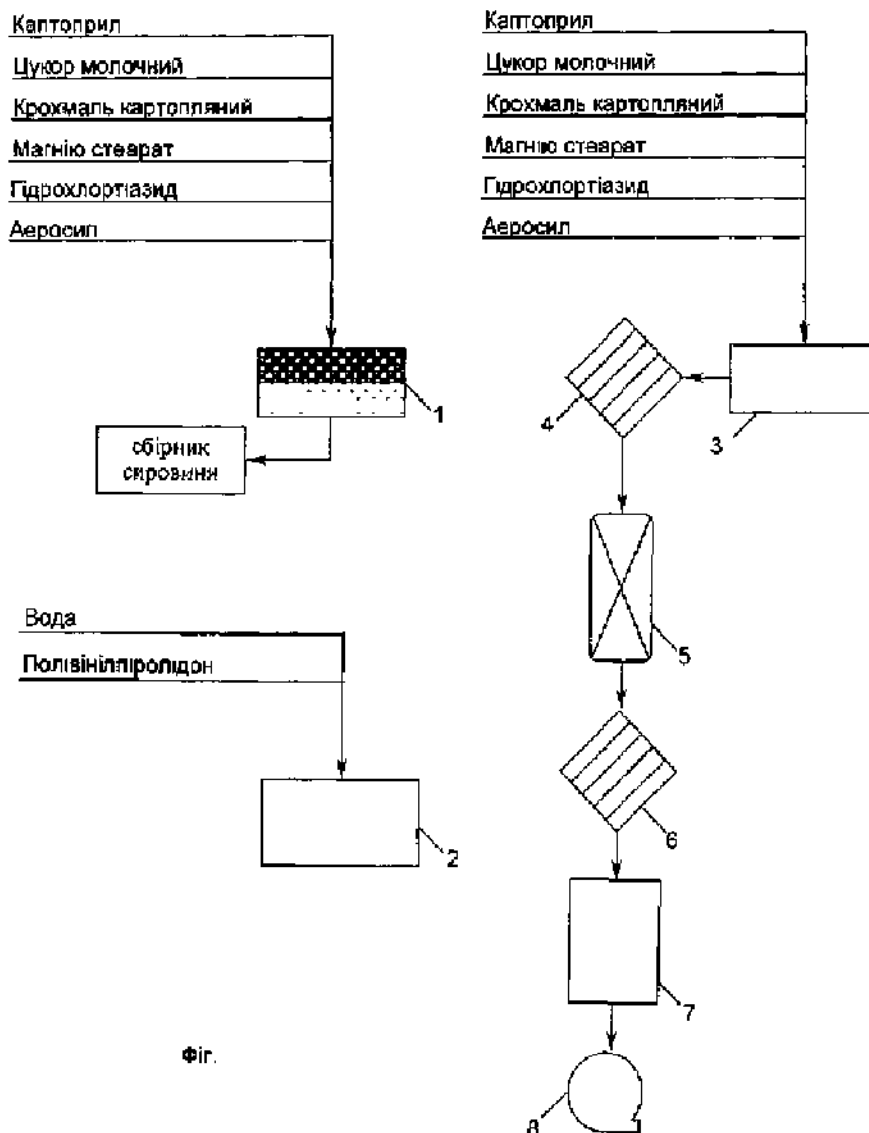
Склад на одну таблетку, г

Каптоприл	0,05375
Гідрохлортiazид	0,0269
Магнію стеарат	0,00215
Крохмаль	0,043
Аеросил	0,0005375
Полівінілпіролідон	0,0018125
Молочний цукор	0,0871

Таким чином, ретельний контроль на кожному етапі виробництва лікарського препарату, дотримання суворого технологічного режиму забезпечує

одержання таблеток без дефектів, з рівними гра-

нями, без вкраплень, однорідної структури



Фіг.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'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