



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49938 (13) C2
(51) 6 A61K31/47,9/20,A61P31/04МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ ОФЛОКСАЦИНУ І СПОСІБ ЙОГО ВИРОБНИЦТВА

1

2

(21) 99084721

(22) 18 08 1999

(24) 15 10 2002

(46) 15 10 2002, Бюл. № 10, 2002 р

(72) Загорій Володимир Антонович, Зиміна Олена
Анатоліївна(73) Закрите акціонерне товариство "Фармацев-
тична фірма "Дарниця"

(56) UA C1 19339 25 12 1997

RU C1 2101011 10 01 1998

EP A2 0230881 05 08 1987

RU C1 2131265 10 06 1999

(57) 1 Лікарський препарат на основі
офлоксацину, що включає діючу речовину офлок-
сацин і допоміжні компоненти, який відрізняється
тим, що як допоміжні компоненти уведений цукор
молочний, кальцію стеарат, крохмаль,
полівінілпіролідон при такому співвідношенні, г

офлоксацин	0,185 - 0,215
цукор молочний	0,0058 - 0,00678
крохмаль	0,03607 - 0,04192
кальцію стеарат	0,00185 - 0,00215
полівінілпіролідон	0,00249 - 0,0029

до одержання таблеток масою 0,25 г

2 Спосіб виробництва лікарського препарату на
основі офлоксацину, що включає змішування
діючої речовини з допоміжними компонентами
цукром, крохмалем, полівінілпіролідонем та зво-
ложення, сушіння, грануляцію, таблетування, об-
пудрювання таблеток, який відрізняється тим, що
як діючу речовину вводять офлоксацин, як до-
поміжні компоненти вводять цукор молочний,
кальцію стеарат, при цьому перед змішуванням
крохмаль просушують, а обпудрювання проводять
сумішшю сухого крохмалю і кальцію стеарату

3 Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що як
допоміжний компонент вводять крохмаль картоп-
ляний

4 Спосіб за одним з пп. 2-3, який відрізняється

тим, що допоміжні компоненти перед змішуванням
просівають і подрібнюють

5 Спосіб за одним з пп. 2 - 4, який відрізняється
тим, що після просівання відсів подрібнюють на
мікромлині

6 Спосіб за одним з пп. 2 - 5, який відрізняється
тим, що розчин полівінілпіролідону перед змішу-
ванням фільтрують

7 Спосіб за одним з пп. 2 - 6, який відрізняється
тим, що сушіння крохмалю проводять при темпе-
ратурі 40 - 50°C

8 Спосіб за одним з п. 2 - 7, який відрізняється
тим, що сушіння крохмалю проводять при вакуумі
0,06 - 0,08 МПа

9 Спосіб за одним з пп. 2 - 8, який відрізняється
тим, що суміш офлоксацину, крохмалю, цукру мо-
лочного перемішують протягом 8 - 10 хвилин

10 Спосіб за одним з пп. 2 - 9, який відрізняється
тим, що розчин полівінілпіролідону вводять у декі-
лька прийомів

11 Спосіб за одним з пп. 2 - 10, який
відрізняється тим, що сушіння проводять у за-
вислому шарі

12 Спосіб за одним з пп. 2 - 11, який
відрізняється тим, що сушіння таблеткової маси
проводять при температурі 55 - 65°C

13 Спосіб за одним з пп. 2 - 12, який
відрізняється тим, що сушіння таблеткової маси
проводять протягом 30 - 40 хвилин

14 Спосіб за одним з пп. 2 - 13, який
відрізняється тим, що під час сушіння таблеткову
масу періодично струшують

15 Спосіб за одним з пп. 2 - 14, який
відрізняється тим, що обпудрювання гранульо-
ваної маси проводять протягом 3 - 7 хвилин

16 Спосіб за одним з пп. 2 - 15, який відрізня-
ється тим, що при обпудрюванні в гранульовану
масу додають подрібнені некондиційні таблетки

Винахід, що заявляється, відноситься до фар-
мацевтичної промисловості, а саме, до створення
лікарського препарату і способу виробництва лі-
карського препарату на основі офлоксацину, який

має широкий антибактеріальний спектр дії і може
бути використаний у медичній практиці для ліку-
вання інфекційно-запальних захворювань

Відомий склад лікарського препарату «Тари-

(13) C2
(11) 49938
(19) UA

від» на основі офлоксацину, що випускається у вигляді таблеток. В одній таблетці «Таривід» міститься 200мг діючої речовини (див Довідник ВІДАЛЬ 1998, с 6-637)

Однак, даний лікарський препарат не має стабільного лікувального ефекту через нерівномірне вивільнення активної речовини.

Відомий спосіб одержання протизапального засобу на основі препарату прополісу, що включає змішування останнього з допоміжними речовинами, гранулювання суміші й таблетування, причому як допоміжні речовини використовують цукор, крохмаль, полівінілпіролідон, які змішують з аскорбіновою кислотою, додають етанольний розчин фенольного гідрофобного препарату прополісу, гранулювання проводять у дві стадії, причому діаметр отворів сит на другій стадії складає 30-6% від діаметра отворів сит на першій стадії, а отримані гранули обпудрюють магній стеаратом (див патент України № 19339, М кл А 61 К 9/20, від 25 12 1997 р.)

Недоліком його є недостатньо висока стабільність лікарського препарату через отримання неоднорідності структури таблетки шляхом проведення запропонованих послідовних дій.

В основу даного винаходу поставлено завдання створення лікарського препарату «ОФЛОКСАЦИН», а також способу його виробництва, що мав би підвищений стабільний лікувальний ефект завдяки створенню однорідної структури таблетки при запропонованому складі й співвідносності компонентів та запропонованих технологічних режимах, дотримання яких дозволить одержати лікарський препарат із протизапальною активністю.

Поставлене завдання вирішується тим, що в лікарському препараті, що включає діючу речовину офлоксацин і допоміжні речовини, згідно винаходу, як допоміжні речовини введені цукор молочний, крохмаль, кальцію стеарат, полівінілпіролідон при такому співвідношенні, г

офлоксацин	0,185-0,215
цукор молочний	0,0058-0,00678
крохмаль	0,03607-0,04192
кальцію стеарат	0,00185-0,00215
полівінілпіролідон	0,00249-0,0029

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі виробництва лікарського препарату, що включає змішування діючої речовини з допоміжними речовинами цукром, крохмалем, полівінілпіролідон та зволоження, сушіння, грануляцію, таблетування, обпудрювання таблеток, згідно винаходу як діючу речовину вводять офлоксацин, а до допоміжних компонентів додають цукор молочний, стеарат кальцію, при цьому, перед змішуванням крохмаль просушують, а обпудрювання проводять сумішшю сухого крохмалю і кальцію стеарату.

Сушіння крохмалю проводять при температурі 40-50°C при вакуумі 0,06-0,08Мпа. Діючу речовину і допоміжні компоненти перед змішуванням просівають.

Після просівання відсів подрібнюють на мікромлини.

Як зволожувач використовують попередньо відфільтрований розчин полівінілпіролідону, який вводять в декілька прийомів.

Суміш офлоксацину, крохмалю, цукру молочного перемішують протягом 8-10 хвилин. Зволоження проводять у декілька прийомів. Сушіння таблеткової маси проводять при температурі 55-65°C протягом 30-40 хвилин у завислому шарі.

Обпудрювання гранульованої маси проводять протягом 3-7 хвилин. При обпудрюванні у гранульовану масу додають подрібнені некондиційні таблетки. Після обпудрювання таблетки знепилюють.

Таким чином, використання в складі лікарського препарату молочного цукру забезпечує зв'язування компонентів у таблетці, забезпечує склеювання компонентів, при цьому він сприяє формуванню структури таблетки. Крохмаль є основною зв'язкою при одержанні таблетки. Просушування крохмалю перед змішуванням забезпечує сипучість маси, більше розпушування, що створює пористість структури, полегшує склеювання і покращує біологічну доступність лікарського препарату в цілому. Ці якості забезпечують високу розчинність таблетки та її розпадання. Стеарат кальцію бере участь у формуванні таблетки, надає грануляту гладкість та полегшує пресувальність. Уведення попередньо відфільтрованого зволожувача порціями забезпечує одержання щільної та однорідної таблеткової маси. Проведення сушіння при запропонованих умовах забезпечить м'який режим сушіння, який дозволяє лікарському препарату зберегти лікувальні властивості.

Запропонований склад лікарського препарату, отриманий в результаті запропонованої послідовності дій, має високу розчинність за рахунок стабільного вивільнення активної речовини, що забезпечує високий лікувальний ефект.

Технологічна схема виробництва лікарського препарату подана на кресленні.

Схема виробництва лікарського препарату складається зі збірників 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, призначених для зберігання компонентів, вібростата 11, мікромлина 12, ємності 13 для приготування розчину полівінілпіролідону, сушильної шафи для просушування крохмалю 14, змішувача 15, апарата для сушіння 16, гранулятора 17, змішувача 18 для обпудрювання.

Винахід, що заявляється, реалізують таким способом.

Для одержання запропонованого лікарського засобу компоненти повинні відповідати вимогам відповідних фармакопейних статей, державних стандартів і технологічних умов.

Лікарський препарат одержують таким чином.

Масу для таблетування, що містить офлоксацин, цукор молочний, крохмаль, зволожують розчином полівінілпіролідону, проводять вологу грануляцію, сушіння гранулята, суху грануляцію, обпудрювання гранулята і таблетування.

Приклад 1

При підготовці сировини до виробництва таблеток визначають мікробну контамінацію. На вагах зважують 95,79кг офлоксацину, 23,622кг крохмалю картопляного, 3,0122кг цукру молочного, 0,951кг кальцію стеариновикислого, 1,3392кг полівінілпіролідону і зберігають кожний з компонентів у ємностях 1, 2, 3, 4, 5. Потім сировину просівають на вібростаті 11. Перевірену сировину закривають у

ємностях 6, 7, 8, 9, 10 Відсіви сировини подрібнюють на мікромлині 12

Крохмаль картопляний попередньо сушать у вакуум-сушильний шафі 14 при температурі 40°C, при вакуумі 0,06Мпа Висушений крохмаль вивантажують у ємності

Відважену сировину завантажують у змішувач 15 і перемішують вміст протягом 8 хвилин Потім у змішувач 15 додають у декілька прийомів попередньо відфільтрований розчин полівінілпіролідону в кількості 47,4кг і продовжують перемішування протягом 13 хвилин до рівномірного розподілу вологи Відбирають отриману масу для контролю однорідності зволоження, тривкості

Потім отриману вологу масу подають в апарат для сушіння 16 Сушіння проводять при температурі 55°C протягом 40 хвилин Сушіння проводять у зваженому шарі

Висушену масу спрямовують на гранулятор 17

Отриманий гранулят подають у змішувач 18 Туди ж додають відважену кількість 7,70кг крохмалю картопляного сухого, 1,06кг кальцію стеариновокислого і 4,13кг маси подрібнених некондиційних таблеток Вміст перемішують протягом 3 хвилин, беруть пробу для контролю вмісту основної речовини, однорідності гранул Отриману масу для таблетування завантажують у ємності і спрямовують на стадію таблетування, яке здійснюють на ротаційній таблетковій машині Одержують таблетки плоскоциліндричної форми з фаскою Маса таблетки 0,25г, відхилення допускаються до 7,5% від середньої маси таблеток, діаметр таблеток 8,7-9,3мм, висота 3,2-4,0мм Проводять контроль таблеток на наявність відкопів, тріщин, вкраплень Таблетки не повинні шаруватися, повинні мати гладку поверхню Проводять контроль розпадання, розчинності, вмісту основної речовини, стираності, міцності на стискання

Склад на одну таблетку такий (г)	
офлоксацин	0,185
цукор молочний	0,0058
крохмаль	0,03607
кальцію стеарат	0,00185
полівінілпіролідон	0,00249

Некондиційні таблетки відправляють для подальшої переробки Відібрані таблетки, що пройшли контроль, подаються на знепилювання на сито Після формування серії таблеток відбирають середню пробу на аналіз

Приклад 2

При підготовці сировини до виробництва таблеток визначають мікробну контамінацію На вагах зважують 103,0кг офлоксацину, 25,4кг крохмалю картопляного, 3,24кг цукру молочного, 1,07кг кальцію стеариновокислого, 1,44кг полівінілпіролідону і зберігають у ємностях 1, 2, 3, 4, 5 Потім сировину просівають на віброситі 11 Перевірену сировину закривають у ємностях 6, 7, 8, 9, 10 Відсіви сировини подрібнюють на мікро млині 12

Для приготування цього розчину на вагах відважують 46,0кг знесоленої води в одну ємність, а в іншу ємність відважують 1,4 кг полівінілпіролідону Відважений полівінілпіролідон додають у ємність 13 зі знесоленою водою і перемішують до повного розчинення Крохмаль картопляний попередньо

сушать у вакуум-сушильний шафі 14 при температурі 40-50°C, при вакуумі 0,07Мпа Висушений крохмаль вивантажують у ємності

Потім на вагах відважують 102,2кг офлоксацину, 15,8кг крохмалю картопляного, 3,2кг цукру молочного Відважену сировину подають у змішувач 15 і перемішують вміст протягом 10 хвилин Потім у змішувач 15 додають у декілька прийомів розчин полівінілпіролідону в кількості 47,4кг і продовжують перемішування протягом 15 хвилин до рівномірного розподілу вологи Відбирають отриману масу для контролю

Потім отриману вологу масу спрямовують в апарат для сушіння 16 Сушіння проводять при температурі 60°C протягом 35 хвилин, виконуючи періодичні струшування

Висушену масу подають на гранулятор 17

Отриманий гранулят подають у змішувач 18 Туди ж додають відважену кількість 7,70кг крохмалю картопляного сухого, 1,06кг кальцію стеариновокислого і 4,13кг маси подрібнених некондиційних таблеток Вміст перемішують протягом 5 хвилин, беруть пробу для контролю вмісту основної речовини, однорідності гранул Отриману масу для таблетування завантажують у ємності і спрямовують на стадію таблетування, яке здійснюють на ротаційній таблетковій машині Таблетки одержують плоскоциліндричну форму з фаскою Маса таблетки 0,25г, відхилення допускаються до 7,5% від середньої маси таблеток, діаметр таблеток 8,7-9,3мм, висота 3,2-4,0мм Проводять контроль таблеток на наявність відкопів, тріщин, вкраплень Таблетки не повинні шаруватися, а повинні мати гладку поверхню Проводять контроль розпадання, розчинності, вмісту основної речовини, стираності, міцності на стискання Склад на одну таблетку, г

офлоксацин	0,2
цукор молочний	0,0063
крохмаль	0,039
кальцію стеарат	0,002
полівінілпіролідон	0,0027

Некондиційні таблетки відправляють на подальшу переробку Відібрані таблетки, що пройшли контроль, подають на знепилювання на сито Після формування серії таблеток відбирають середню пробу на аналіз

Приклад 3

При підготовці сировини до виробництва таблеток визначають мікробну контамінацію На вагах зважують 110,21кг офлоксацину, 27,178кг крохмалю картопляного, 3,4668кг цукру молочного, 1,1449кг кальцію стеариновокислого, 1,5408кг полівінілпіролідону і зберігають у ємностях 1, 2, 3, 4, 5 Потім сировину просівають на віброситі 11 Перевірену сировину закривають у ємностях 6, 7, 8, 9, 10 Відсіви сировини подрібнюють на мікромлині 12

Крохмаль картопляний попередньо сушать у вакуум-сушильний шафі 14 при температурі 50°C, при вакуумі 0,06Мпа Висушений крохмаль вивантажують у ємності

Потім на вагах відважують 102,2кг офлоксацину, 15,8кг крохмалю картопляного, 3,2 цукру молочного Відважену сировину спрямовують у змішувач 15 і перемішують вміст протягом 12 хвилин Потім у змішувач 15 додають у декілька прийомів

розчин полівінілпіролідону в кількості 47,4кг і продовжують перемішування протягом 17 хвилин до рівномірного розподілу вологи. Відбирають отриману масу для контролю.

Потім отриману вологу масу спрямовують в апарат для сушіння 16. Сушіння проводять при температурі 65°C протягом 30 хвилин, періодично струшуючи.

Висушену масу спрямовують на гранулятор 17.

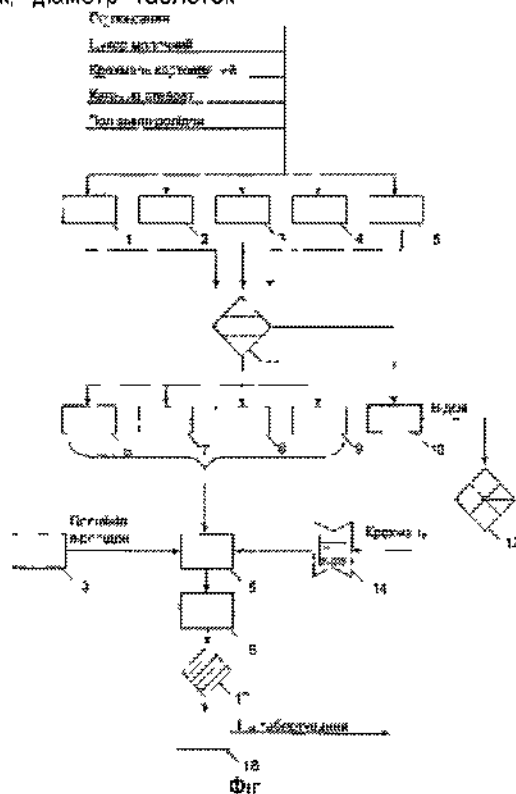
Отриманий гранулят подають у змішувач 18. Туди ж додають відважену кількість 7,70кг крохмалю картопляного сухого, 1,06кг кальцію стеариновокислого і 4,13кг маси подрібнених некондиційних таблеток. Вміст перемішують протягом 7 хвилин, проводять відбір проби для контролю вмісту основної речовини, однорідності гранул. Отриману масу для таблетування завантажують у ємності і подають на стадію таблетування, яке здійснюють на ротаційній таблетковій машині. Таблетки одержують плоскоциліндричної форми з фаскою. Маса таблеток 0,25г, відхилення допускається до 7,5% від середньої маси таблеток, діаметр таблеток

8,7-9,3мм, висота 3,2-4,0мм. Проводять контроль таблеток на наявність відколів, тріщин, вкраплень. Таблетки не повинні шаруватися, а повинні мати гладку поверхню. Проводять контроль розпадання, розчинності, вмісту основної речовини, стиратності, міцності на стискання. Склад на одну таблетку, г

офлоксацин	0,215
цукор молочний	0,00678
крохмаль	0,04192
кальцію стеарат	0,00215
полівінілпіролідон	0,0029

Некондиційні таблетки відправляють на подальшу переробку. Відібрані таблетки, що пройшли контроль, подаються на знепилювання на сито. Після формування серії таблеток відбирають середню пробу на аналіз. При відповідності таблеток вимогам, їх передають на стадію фасування та упаковування.

Таким чином, дотримання суворого технологічного режиму забезпечує одержання таблеток без дефектів, з рівними гранями, без вкраплень, однорідної структури.



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