



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51253 (13) A

(51) B A61K9/20, A61K35/70

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СКЛАД ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ МЕЛАНІНУ ТА СПОСІБ ЇЇ
ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2002021030

(22) 08 02 2002

(24) 15 11 2002

(46) 15 11 2002, Бюл. №11, 2002 р.

(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
"ФАРМАК"(57) 1 Склад твердої лікарської форми препарату на основі меланіну, вилученого з біомаси, яка продукована штамом гриба *Cladosporium Cladosporioides* 396, який відрізняється тим, що додатково включає цукор молочний, крохмаль картопляний, аеросил, кальцій стеариновокислий 1-водний при їх співвідношенні, мас. %

меланін	27,140 - 30,000,
цукор молочний	27,414 - 30,300,
крохмаль картопляний	37,186 - 41,100,
аеросил	2,441 - 2,699,
кальцій стеариновокислий 1-водний	0,817 - 0,903

2 Спосіб одержання твердої лікарської форми препарату шляхом перемішування активної речовини з картопляним крохмалем, зволоження, гранулювання, сушіння, обробки сухих гранул сумішшю кальцію стеариновокислого 1-водного, з крохмалем та таблетування оброблених гранул пресуванням, який відрізняється тим, що як ак-

тивну речовину використовують меланін, вилучений з біомаси, що продукована штамом гриба *Cladosporium Cladosporioides* 396, попередньо готують 6,65-7,35 % клейстер крохмалю, а зволоження проводять одночасно з перемішуванням меланіну з крохмалем у вигляді клейстеру у співвідношенні 1 (2,9-3,1) та проводять вологе гранулювання одержаної суміші, вологий гранулят сушать при температурі 50-60°C до залишкової вологості 5-7 %, після чого додатково гранулюють, обробку сухих гранул проводять сумішшю, що додатково включає аеросил та цукор молочний при наступному співвідношенні компонентів суміші для обробки гранул, мас. %

цукор молочний	46,75 - 51,75,
крохмаль картопляний	43,00 - 47,50,
аеросил	4,08 - 4,30,
кальцій стеариновокислий 1-водний	1,39 - 1,46

у співвідношенні маси гранул та суміші 1 (1-1,06), після чого суміш зволожують попередньо приготвленим крохмальним клейстером 6,65 - 7,75 %, при співвідношенні мас грануляту та клейстеру (1,41-1,39) 1, гранулюють та сушать при 50-60°C до вмісту води 3-5 % перед пресуванням

Винахід належить до лікарських форм препаратів на основі активної речовини природного походження - меланіну, який виділяється з біомаси, що продукується штамом гриба *Cladosporium Cladosporioides* 396, та може бути використаний у якості ентеросорбенту при отруєннях промисловими токсинами, для знаття інтоксикації при хімотерапії, при гострих та хронічних гепатитах, переважно токсичної етіології. Розроблена промислова технологія виготовлення лікарської форми дозволяє застосувати її на підприємствах фармацевтичної промисловості.

Меланін, вилучений з біомаси, яка продукована штамом гриба *Cladosporium Cladosporioides* 396, являє собою речовину чорного кольору (чорний пігмент) полімерної природи, яка характеризується здатністю адсорбувати із кишкового тракту токсичні речовини ендогенного та екзогенного по-

ходження

Відомий спосіб одержання меланіну кислотним гідролізом біомаси гриба *Cladosporium Cladosporioides* 396 розчином сірчаної кислоти місткістю 50%, з наступною обробкою профільтованого меланіну, при перемішуванні та нагріванні до 100 - 110°C, оцтовою кислотою протягом 20-30 хвилин, промиванням його гарячою водою до pH 5,7 ± 0,4 та сушкою при 80°C [заявка на патент України № 97126128, від 18.12.97 р. МПК6 C12N1/20]. Одержаний меланін являє собою легкий гідрофобний порошок чорного кольору з адсорбційною ємністю 0,72 - 0,91 мг Zn на 100 мг.

Висока ємність меланіну у поєднанні з відсутністю токсичності вказує на можливість використання його в якості ентеросорбенту, але використання порошку, як лікарської форми, має значні недоліки. Порошок не змочується водою, налипає

(13) A

(11) 51253

(19) UA

на стінки посуду, його важко проковтнути, що знижує якість застосування меланіну, як лікарської форми. Ті самі причини не дозволяють одержати тверду лікарську форму простим пресуванням самого порошку.

Відомий спосіб одержання таблетованої форми лікарського препарату, який включає перемішування активної речовини з 30 - 70% від загального вмісту картопляного крохмалю в композиції, зволоження порошкової суміші, гранулювання, висушування вологих гранул та сухе гранулювання з наступним перемішуванням сухих гранул зі стеаратом кальцію і частиною крохмалю, що залишилася та таблетування одержаної суміші пресуванням [патент України № 27497, МПК6 А61К9/20, 31/47]. Відомий спосіб забезпечує одержання таблетованої форми активної речовини, яка має гідрофільну поверхню, наприклад норфлуксацин, але не може забезпечити якості, тобто достатньої механічної міцності таблеток з гідрофобної активної речовини, із-за недостатнього її змочування.

При розробці нових лікарських препаратів в твердій формі, наприклад таблетованій, винахідницький задум реалізується, як правило, підбором допоміжних компонентів композиції та їх співвідношенням, а також способом приготування композиції, а саме порядком формою та режимами введення компонентів в композиційну суміш, що повинно забезпечити достатні механічні характеристики, біодоступність активної речовини лікарської форми, тобто відповідність терміну розпадиння таблетки після її прийому, вимогам фармакопеї та технологічності переробки компонентів лікарської форми.

Задача винаходу полягає у створенні твердої лікарської форми препарату на основі меланіну, яка, за рахунок введення додаткових компонентів та встановлення оптимального кількісного їх співвідношення, забезпечує легкий прийом препарату, а тим самим підвищує якість його застосування.

Задача вирішується складом твердої лікарської форми препарату на основі меланіну, який вилучений з біомаси, що продукована штамом гриба *Cladosporium Cladosporioides* 396 який, відповідно до винаходу, додатково включає цукор молочний, крохмаль картопляний, аеросил, кальцій стеариновокислий 1-водний, при їх співвідношенні, мас %

меланін	27,140 - 30,000,
цукор молочний	27,414 - 30,300,
крохмаль картопляний	37,186 - 41,100,
аеросил	2,441 - 2,699,
кальцій стеариновокислий 1-водного	0,817 - 0,903

Поєднання якісного та кількісного складу допоміжних компонентів, забезпечує одержання твердої лікарської форми (таблетованої) легкої для вживання, що забезпечує якісне вживання форми. Ті самі фактори забезпечують збереження фармакологічних властивостей форми, що дозволяє одержати очікуваний терапевтичний ефект при дозі, що вибрана доклінічними дослідженнями. Параметри механічних характеристик таблетки відповідають фармакопейним нормам щодо подібних препаратів. Коливання вмісту активної речо-

вини та інших компонентів лікарської форми відповідає фармакопейним нормам Державної фармакопеї України (1 видання 2001р.)

В основу винаходу також поставлена задача розробки способу одержання твердої лікарської форми препарату, який, завдяки введенню додаткових операцій, іншої послідовності операцій, застосування іншої форми компонентів та введення додаткових компонентів, забезпечує якість твердої форми препарату на основі гідрофобної активної речовини - меланіну.

Задача вирішується способом одержання твердої лікарської форми препарату шляхом перемішування активної речовини з картопляним крохмалем, зволоженням, гранулюванням, сушкою, обробкою сухих гранул сумішшю кальцію стеариновокислого 1-водного, з крохмалем, та таблетування оброблених гранул пресуванням, в якому, відповідно до винаходу, в якості активної речовини використовують меланін, що виділений з біомаси продукованої грибом *Cladosporium Cladosporioides* 396, попередньо готують 6,65 - 7,35% клейстер крохмалю, а зволоження проводять одночасно з перемішуванням меланіну з крохмалем у вигляді крохмального клейстеру у співвідношенні 1 (2,9 - 3,1), сушку вологого грануляту проводять при температурі 50 - 60°C до залишкової вологості 5 - 7%, після чого проводять повторне гранулювання та обробку сухих гранул сумішшю, що додатково включає аеросил та цукор молочний, при наступному співвідношенні компонентів суміші для обробки гранул, мас %

цукор молочний	46,75 - 51,75,
крохмаль картопляний	43,00 - 47,50,
аеросил	4,08 - 4,30,
кальцій стеариновокислий 1-водний	1,39 - 1,46

у співвідношенні маси гранул та суміші 1 (1 - 1,06), після чого суміш зволожують попередньо приготованим крохмальним клейстером 6,65 - 7,75%, при співвідношенні мас грануляту та клейстеру (1,41 - 1,39) 1, гранулюють та сушать при 50 - 60°C до вмісту води 3 - 5%, перед пресуванням.

Подвійне вологе гранулювання меланіну у поєднанні з введенням крохмалю у формі клейстеру, завдяки подоланню гідрофобності меланіну, дозволяє забезпечити рівномірність розподілення активної гідрофобної речовини у твердій лікарській формі, а введення додаткових допоміжних речовин - цукру молочного та аеросилу, для обробки обпудрюванням, у поєднанні з точним витриманням вмісту води на стадіях гранулювання, яке забезпечується м'яким режимом сушки, дозволяє забезпечити наступне пресування без налипання. Застосування у якості допоміжної речовини та одночасно зволожувача - клейстеру крохмалю картопляного - водорозчинного полімеру, дозволяє усунути гідрофобність меланіну, а поєднання крохмалю з цукром молочним аеросилом та кальцієм стеариновокислим, дозволяє запобігти склеюванню гранул та усунути налипання суміші на прес-форму. Поєднання усіх ознак дозволяє поліпшити якість одержаної твердої форми лікарського препарату грибного меланіну.

В процесі розробки способу виготовлення таблетованої форми меланіну були випробувані різні відомі способи одержання таблеток медичних препаратів, в тому числі і способу за прототипом.

Приклад виготовлення таблеток препарату на основі меланіну відомим способом. Попередньо зважені 100,0г меланіну перемішували з 200,0 крохмалю картопляного, зволожували 300,0г води очищеної, масу перемішували 15 - 20 хвилин та гранулювали крізь сітку з діаметром отворів 3,0мм. Вологий гранулят сушили, повторно гранулювали крізь сітку з діаметром отворів 2,0мм. Гранули перемішували з 47,0г крохмалю та 3,0г кальцію стеариновоокислого 1-водного, гранулювали та таблетували одержану суміш пресуванням.

Технологія одержання 1000 таблеток препарату на основі меланіну способом, що заявляється. Попередньо зважені 100,0г меланіну зволожували 293,0г 7% крохмального клейстеру 20,51г крохмалю картопляного у 272,49г води очищеної. Масу перемішували 15 - 20 хвилин та гранулювали через сітку з діаметром отворів 3,0мм. Вологий гранулят сушили при температурі 50 - 60°C до залишкової вологості 5-7% та повторно гранулювали крізь сітку з діаметром отворів 2,0мм. Сухий гранулят змішували з попередньо зваженими 108,0г лактози, 9,0г аеросилу, 3,0г стеарату кальцію та 99,27г крохмалю картопляного та зволожували 246,0г 7% крохмального клейстеру 17,22г крохмалю в 228,78г води очищеної. Масу перемішували 15 - 20 хвилин та гранулювали через сітку з діаметром отворів 2,0мм. Вологий гранулят сушили при температурі 50 - 60°C до залишкової вологості 3 - 5% та повторно гранулювали крізь сітку з діаметром отворів 2,0мм, після чого пресували в пласко-

циліндричні таблетки з рискою, фаскою діаметром $11,0 \pm 0,3$ мм, висотою $3,6 \pm 0,4$ мм, середньою масою 0,35г.

Одержані таблетки мають темно-коричневий колір, легко вживаються звичайним для таблетованої форми способом. Дані, щодо одержаних таблеток надані в таблиці 1.

Дані порівняльної характеристики сорбційної ємності та механічних характеристик твердих форм наведені в таблиці 1.

Незмінність показників сорбційної ємності лікарських форм меланіну свідчить про збереження biodostupnosti меланіну у таблетованій лікарській формі, що заявляється. Спроба одержання таблетованої форми відомим способом не дала позитивного результату і практично усі таблетки виявилися бракованими. Показники терміну розпадання таблетованої форми після її вживання відповідають фармакопейним нормам та дозволяють одержати очікуваний терапевтичний результат.

Доклінічні випробовування ефективності твердої лікарської форми меланіну проводили на моделі гострого токсичного ураження печінки тетрахлорметаном, парацетомолом, на моделі субхронічного токсичного ураження печінки тетрахлорметаном, при отруєнні пацієнтів сульфатом кадмію, емібіноном. Вплив препарату, що заявляється, на деякі біохімічні показники печінки та сироватки крові пацієнтів при отруєнні сульфатом кадмію у порівнянні з впливом відомого ентеросорбенту "полісорб" показаний в таблиці 2.

Наведені дані свідчать про нормалізацію функцій печінки отруєної сіллю важкого металу, при введенні препарату, що заявляється в більшому ступеню, ніж при введенні "полісорбу".

Таблиця 1

Вид лікарської форми	Сорбційна ємність, мг Zn на 100мг препарату	Час розпадня таблеток, хв	% бракованих таблеток по механічним властивостям
1	2	3	4
Порошок меланіну	0,85	-	-
Таблетована форма меланіну одержана відомим способом	0,85	Не визначався	99,5
Таблетована форма меланіну одержана способом, що заявляється	0,85	3 - 5	3,7

Таблиця 2

Показники	Статистичні показники	Експериментальні групи			
		Інтактна	Контроль (CdSO ₄)	CdSO ₄ + Лікарська форма, що заявляється	CdSO ₄ + Полісорб
1	2	3	4	5	6
Швидкість утворення МДА в печінці, мкмоль/хв х мг білку	$M \pm m$ p_1 p_2	$0,621 \pm 0,02$	$0,816 \pm 0,04$ <0,001	$0,637 \pm 0,03$ >0,05 <0,01	$0,721 \pm 0,02$ >0,01 <0,05
Вміст відновленого глутатіону печінки, мкмоль/г тканини	$M \pm m$ p_1 p_2	$3,79 \pm 0,08$	$1,61 \pm 0,38$ <0,001	$2,62 \pm 0,24$ >0,05 <0,05	$2,85 \pm 0,22$ <0,01 <0,05

1	2	3	4	5	6
Вміст загального білірубіну в сироватці крові, ммоль/л	$M \pm m$ p_1 p_2	$1,3 \pm 0,21$	$8,78 \pm 0,78$ <0,001	$4,2 \pm 0,59$ <0,01 <0,001	$5 \pm 0,63$ <0,01 <0,05
Активність АсАТ сироватки крові, мкмоль/мл х ч	$M \pm m$ p_1 p_2	$1,03 \pm 0,009$	$0,52 \pm 0,07$ <0,01	$0,75 \pm 0,1$ >0,05 >0,05	$0,15 \pm 0,02$ <0,001 <0,001
Активність АсАТ сироватки крові, мкмоль/мл х ч	$M \pm m$ p_1 p_2	$2,53 \pm 0,18$	$3,1 \pm 0,23$ >0,05	$2,91 \pm 0,09$ >0,05 >0,05	$2,8 \pm 0,14$ >0,05 >0,05
Вміст білку сироватки крові, мг/мл	$M \pm m$ p_1 p_2	$67,7 \pm 0,88$	$46,4 \pm 5,27$ <0,001	$68,84 \pm 2,49$ <0,05 <0,05	$60,67 \pm 0,65$ <0,001 <0,05
Креатин сироватки крові, мкмоль/л	$M \pm m$ p_1 p_2	$68,6 \pm 2,62$	$88,4 \pm 5,87$ <0,05	$59,23 \pm 6,59$ >0,05 <0,05	$48,62 \pm 3,26$ <0,001 <0,001
Сечовина сироватки крові, мкмоль/л	$M \pm m$ p_1 p_2	$13,02 \pm 0,71$	$15,32 \pm 0,54$ <0,05	$12,22 \pm 0,25$ >0,05 <0,001	$14,63 \pm 0,27$ >0,05 >0,05

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