



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60012 (13) A

(51) 7 A61K35/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТОК СЕРЦЕВО-СУДИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

1

2

(21) 2003010296

(22) 14 01 2003

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Волков Валентин Георгійович, Комісаренко Сергій Миколайович, Сафонов Олександр Іванович, Волков Владислав Валентинович, Георгієвський Геннадій Вікторович, Сафонов Вадим Олександрович, Ковальчук Наталя Іванівна, Ковальова Алла Михайлівна, Сосницький В'ячеслав Борисович, Комісаренко Андрій Миколайович

(73) Комісаренко Андрій Миколайович

(57) 1 Спосіб одержання таблеток серцево-судинного лікарського препарату, що включає змішування лікарської речовини з наповнювачем, вологу грануляцію суміші, сушіння вологого грануляту, опудрювання грануляту, брикетування, сухе гранулювання і таблетування, який відрізняється тим, що, як лікарську речовину, використовують нітрогліцерин розведений, котрий попередньо змішують з олією м'яти перцевої, потім цю суміш у два етапи змішують із заздалегідь приготовленим наповнювачем, за який використовують суміш лактози і крохмалю, далі отриману суміш інгредієнтів перед вологою грануляцією воложать крохмальним клейстером при перемішуванні

2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як нітрогліцерин розведений використовують 10%-й розчин нітрогліцерину в етиловому спирті

3 Спосіб за п. 1 чи п. 2, який відрізняється тим, що нітрогліцерин розведений у перерахунку на 100% нітрогліцерину змішують з олією м'яти перцевої в співвідношенні 1 (8-50)

4 Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що як крохмаль, використовують крохмаль картопляний

5 Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що як крохмаль, використовують крохмаль кукурудзяний

6 Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який відрізняється тим, що при зволоженні суміші інгредієнтів перед вологою грануляцією використовують 7,5%-й крохмальний клейстер у кількості 10% від завантаженої маси інгредієнтів

7 Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який відрізняється тим, що опудрювання грануляту здійснюють сумішшю з магнію стеарату і тальку, узятим у співвідношенні 1:3

8 Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, який відрізняється тим, що інгредієнти вводять при наступному співвідношенні, мас. %

Нітрогліцерин, розведений у перерахунку на 100% нітрогліцерину	0,33
олія м'яти перцевої	3,0
лактоза	66,67
крохмаль	26,0
магній стеарат	1,0
тальк медичний	3,0

Винахід відноситься до медицини, до лікарських препаратів і може бути використаний в хіміко-фармацевтичній промисловості при виробництві таблеток серцево-судинного лікарського препарату на основі нітрогліцерину

Відомий спосіб одержання твердої лікарської форми протизапального препарату, що включає змішування активних лікарських речовин зі зв'язуючим і пластифікатором, наступне вологе гранулювання отриманої суміші, сушіння і змішування грануляту. У якості активних лікарських речовин використовують ацетилсаліцилову кислоту, димедрол і аскорбінову кислоту. Як сполучну речовину використовують 8-10%-й етанолний розчин

шелаку. Як пластифікатор використовують касторову олію в кількості 16-20% від маси полімеру. Сушіння здійснюють при 37-40°C. Після сушіння проводять сухе гранулювання й опудрювання аеросилом у кількості 4-6% від маси інгредієнтів, до отриманої суміші додають лактат кальцію (див. опис винаходу до авторського посвідчення №1748822, МПК А61К9/16, Бюл. №27, 23 07 92)

У об'єкта, що заявляється, і аналога збігаються наступні суттєві ознаки способи включають змішування активної лікарської речовини з допоміжними речовинами і гранулювання суміші

Аналіз технічних властивостей аналога, обумовлених його ознаками, показує, що одержанню

(11) 60012 (13) A

(19) UA

очікуваного технічного результату при його використанні перешкоджають такі причини

Відомий спосіб одержання твердої лікарської форми не забезпечує одержання серцево-судинного лікарського препарату на основі нітрогліцерину при постійному складі кінцевого продукту по цій активній лікарській речовині

Відомий так само спосіб одержання таблеток лікарського препарату "Ортофен" Цей спосіб включає змішування лікарської речовини з наповнювачем - лактозою і цукровою пудрою, зволоження суміші 3,7%-ним спиртовим розчином полівінілпіролідону, вологу грануляцію суміші, сушіння вологого грануляту, обпудрювання грануляту, брикетування, сухе гранулювання, таблетування і нанесення оболонки на таблетки-ядра Оболонку на таблетки-ядра наносять із суміші, що включає ойдрагит L-100, тальк медичний, поліетиленоксид-400, тропеолін-0 і антисипінвач при наступному їхньому співвідношенні на одну таблетку, мас % 72,50 14,50 7,20 3,60 2,20 (див опис винаходу до патенту Російської Федерації № 2135163, МПК А61К9/20, 31/195, публікація 27 08 99, Бюл №24)

В об'єкта, що заявляється, і вищезазначеного аналога збігаються такі суттєві ознаки способи включають змішування лікарської речовини з наповнювачем, що містить лактозу, зволоження суміші, вологу грануляцію суміші, сушіння вологого грануляту, обпудрювання грануляту, брикетування, сухе гранулювання і таблетування

Аналіз технічних властивостей цього аналога, обумовлених його ознаками, показує, що одержанню очікуваного технічного результату при його використанні перешкоджають наступні причини Відомий спосіб не забезпечує одержання таблеток серцево-судинного лікарського препарату на основі нітрогліцерину при постійному складі таблеток по цій активній лікарській речовині

Найбільш близьким по сукупності ознак до винаходу, що заявляється, є обраний як прототип спосіб одержання протизапального препарату, що включає змішування лікарської речовини з наповнювачем, вологу грануляцію суміші, сушіння вологого грануляту, обпудрювання грануляту, брикетування, сухе гранулювання і таблетування Допоміжні речовини - цукор, крохмаль, полівінілпіролідон змішують з аскорбіновою кислотою і як лікарську речовину додають етанольний розчин фенольного гідрофобного препарату прополісу Гранулювання проводять у дві стадії, причому діаметр отворів сит на другій стадії складає 30-60% від діаметра отворів на першій стадії, а отримані гранули опудрюють стеаратом магнію (див опис винаходу до Патенту України № 19339, МПК А61К9/20, 35/64, публікація 25 12 97, Бюл №6)

У об'єкта, що заявляється, і прототипу збігаються такі суттєві ознаки способи включають змішування лікарської речовини з наповнювачем, вологу грануляцію суміші, сушіння вологого грануляту, обпудрювання грануляту, брикетування, сухе гранулювання і таблетування

Аналіз технічних властивостей прототипу, обумовлених його ознаками, показує, що одержанню очікуваного технічного результату при використанні аналога перешкоджають наступні при-

чини Відомий спосіб не забезпечує одержання таблеток серцево-судинного лікарського препарату на основі нітрогліцерину при постійному складі таблеток по цій активній лікарській речовині

В основу винаходу поставлено задачу створити такий спосіб одержання таблеток серцево-судинного лікарського препарату, у якому удосконалення шляхом введення нової активної лікарської речовини, нових допоміжних речовин і нових операцій дозволило б при використанні винаходу забезпечити досягнення технічного результату, що полягає в одержанні таблеток серцево-судинного лікарського препарату на основі нітрогліцерину з тривалим терміном збереження при забезпеченні постійного складу таблеток по цій активній лікарській речовині

Винахід, що заявляється, характеризується наступними суттєвими ознаками, які виражені визначеними поняттями, достатніми для їхньої ідентифікації, спрямовані на рішення поставленої задачі і достатні для досягнення очікуваного технічного результату у всіх випадках, на яких поширюється обсяг правової охорони

Спосіб одержання таблеток серцево-судинного лікарського препарату, що заявляється, включає змішування лікарської речовини з наповнювачем, вологу грануляцію суміші, сушіння вологого грануляту, обпудрювання грануляту, брикетування, сухе гранулювання і таблетування Від прототипу спосіб відрізняється тим, що як лікарську речовину використовують нітрогліцерин розведений, котрий попередньо змішують з олією м'яти перцевої Потім суміш нітрогліцерину розведеного з олією м'яти перцевої в два етапи змішують із заздалегідь приготовленим наповнювачем Як нітрогліцерин розведений використовують 10%-й розчин нітрогліцерину в етиловому спирті У якості наповнювача використовують суміш лактози і крохмалю Далі отриману суміш інгредієнтів перед вологою грануляцією воложать крохмальним клейстером при перемішуванні

При використанні винаходу очікується досягнення технічного результату, що полягає в одержанні таблеток серцево-судинного лікарського препарату на основі нітрогліцерину з тривалим терміном збереження при забезпеченні постійного складу таблеток по цій активній лікарській речовині

Між викладеними у формулі винаходу суттєвими ознаками винаходу і технічним результатом, що досягається, існує такий причинно-наслідковий зв'язок

Проведені дослідження показали наступне Препарат нітрогліцерин належить до антиангінальних препаратів Субстанція нітрогліцерин являє собою тринітрат гліцерину Нітрогліцерин легко розчинний у 96% етиловому спирті, ефірі, хлороформі й оліях, практично не розчинний у воді У медичній практиці нітрогліцерин застосовується в кардіології у вигляді розчину нітрогліцерину 1% і розчину нітрогліцерину 1% в олії в капсулах, у вигляді аерозолі і твердої форми при різних серцево-судинній етіології Нітрогліцерину властива висока серцево-судинна активність, характерна для органічних нітратів Ці фармакологічні властивості нітрогліцерину не-

обхідно зберегти при одержанні таблеток на його основі. Спільне використання нитроглицерину й олії м'яти перцевої підсилює серцево-судинну активність лікарського препарату і поліпшує перенесення нитроглицерину для пацієнта, запобігаючи появи головного болю. При цьому необхідно забезпечити рівномірний і стабільний зміст заданої кількості нитроглицерину в кожній таблетці.

Використання на початковій стадії виробництва таблеток суміші нитроглицерину розведеного з олією м'яти перцевої в співвідношенні не менш ніж 1:8 сприяє (завдяки хорошій розчинності нитроглицерину в олії) більш рівномірному розподілу нитроглицерину по об'єму суміші. Присутність олії м'яти перцевої зменшує вибухонебезпечність суміші з нитроглицерином, сприяє наступному одержанню грануляту з необхідними фізико-механічними властивостями для таблетування і, крім того, сприяє збільшенню терміну збереження таблеток за рахунок запобігання окислювання нитроглицерину. Наступне змішування цієї суміші в два етапи з заздалегідь приготуванням наповнювачем, у якості якого використовують суміш лактози і крохмалю, забезпечує одержання однорідної суміші інгредієнтів з рівномірним розподілом нитроглицерину по обсязі суміші. Подальше зволоження отриманої суміші інгредієнтів при перемішуванні крохмальним клейстером перед вологою грануляцією сприяє більш рівномірному розподілу нитроглицерину в крохмальному середовищі по об'єму підготовленого до таблетування грануляту, що сприяє забезпеченню стабільного вмісту нитроглицерину в кожній таблетці.

Крім того, введення лактози до складу інгредієнтів сприяє підвищенню сіпкості суміші, що після зволоження крохмальним клейстером сприяє одержанню підготовленого до таблетування грануляту з необхідними фізико-механічними властивостями, що забезпечує задану міцність таблетки з нитроглицерином і, у наступному, її розпад.

Так забезпечується одержання таблеток серцево-судинного лікарського препарату на основі нитроглицерину з тривалим терміном збереження при стабільному рівномірному розподілі нитроглицерину в кожній таблетці.

Винахід, що заявляється, в окремих випадках використання характеризується наступними відмінними від прототипу ознаками:

- як нитроглицерин розведений використовують 10%-й розчин нитроглицерину в етиловому спирті,
- нитроглицерин розведений у перерахунку на 100 % нитроглицерину змішують з олією м'яти перцевої в співвідношенні не менш ніж 1:8, наприклад в діапазоні 1:8-1:50,
- у наповнювач, що містить лактозу, вводять крохмаль картопляний чи крохмаль кукурудзяний,
- при зволоженні суміші інгредієнтів перед вологою грануляцією використовують 7,5%-й крохмальний клейстер у кількості 10 % від завантаженої маси інгредієнтів,
- опудрювання грануляту здійснюють сумішшю з магнію стеарата і тальку в співвідношенні 1:3,

- при одержанні таблеток серцево-судинного лікарського препарату інгредієнти вводять при наступному співвідношенні, мас %

Нитроглицерин розведений у перерахунку на 100 %	0,33
Олія м'яти перцевої	3,0
Лактоза	66,67
Крохмаль	26,0
Магнію стеарат	1,0
Тальк медичний	3,0

Зазначені вище співвідношення інгредієнтів визначені експериментально і забезпечують рівномірний і стабільний розподіл нитроглицерину в підготовленому до таблетування грануляту, що ще в більшому ступені сприяє стабільному рівномірному розподілу нитроглицерину в кожній таблетці лікарського препарату при заданому вмісті нитроглицерину і необхідній міцності таблетки.

У конкретному прикладі спосіб одержання таблеток серцево-судинного лікарського препарату на основі нитроглицерину, що заявляється, реалізується таким чином:

Як вихідну сировину використовують наступні компоненти:

Нитроглицерин розведений	ВФС 42У-175-647-98
Олія м'яти перцевої	ГФХ, ст 477
Лактоза	ОСТ 43-63-85
Крохмаль картопляний	ДСТ 2699-68, сорт вищий
Магнію стеарат	ТУ 6-09-16-1533-90
Тальк медичний	ГФХ, ст 675
спирт етиловий рек-	
тифікат	ГФС 42У-001-97
вода очищена	ФС 42-2619-89

Одержання таблеток серцево-судинного лікарського препарату здійснюється по способу, що заявляється, наприклад, таким чином. У змішувач завантажують попередньо просіяні лактозу (4,170кг) і крохмаль картопляний (1,580кг). Суміш ретельно перемішують протягом 10 хвилин. З отриманої суміші відбирають близько 4кг, поміщають у іншу ємність і додають при ретельному перемішуванні заздалегідь приготувану суміш, що складається з 10% розчину нитроглицерину в етиловому спирті (0,208кг) і олії м'яти перцевої в кількості 0,1879кг. Отриману масу приєднують до суміші лактози і крохмалю, що залишилася в змішувачі, і все ретельно перемішують протягом 10 хвилин.

Потім у змішувач заливають тонким струменем зволожувач, у якості якого використовують 7,5%-й крохмальний клейстер (10% від маси завантажених інгредієнтів). Суміш інгредієнтів при зволоженні ретельно перемішують протягом 8-12 хвилин до одержання однорідної маси, що повинна комкуватися при стиску в руці. Потім здійснюють вологу грануляцію отриманої маси на грануляторі з розміром отворів 4мм. Вологий гранулят сушать при кімнатній температурі до залишкової вологості 2%.

Висушений гранулят опудрюють сумішшю з магнію стеарата (0,0632кг) і тальку медичного (0,1894кг). Дані про витрати і вміст інгредієнтів зведені в таблицю.

Таблиця

	Витрачено кг	Утрати кг	Залишок кг	Мас %	Склад на 1табл, г
10% розчин нітрогліцерину у спирті	0,208	0,188	0,0	-	-
Нітрогліцерин розведений у перерахуванні на 100%	0,02	0,0	0,02	0,33	0,0005
Олія м'яти перцевої	0,1879	0,0079	0,18	3,0	0,0045
Лактоза	4,210	0,210	4,0	66,67	0,1
Крохмаль	1,642	0,082	1,56	26,0	0,039
Магнію стеарат	0,0632	0,0032	0,06	1,0	0,0015
Тальк	0,1894	0,0094	0,18	3,0	0,0045
Разом	6,5005	0,5005	6,0	100	0,15

Гранулят з інгредієнтами для обпудрювання ретельно перемішують протягом 5-10 хвилин. Опудрену масу брикетують на таблетковому пресі. Брикети подрібнюють на грануляторі через робочий стакан з діаметром отворів 1мм. Для підвищення однорідності таблеткову масу просіюють через металеве сито №10. Отриману таблеткову масу (6,5кг) передають на стадію таблетування. Після таблетування на роторній таблетковій машині одержують таблетки серцево-судинного лікарського препарату, що містить нітрогліцерин. Таблетки подвійно опуклої форми мають діаметр $7 \pm 0,2$ мм при середній масі таблетки 0,15гр. Після обезпилювання і відбраковування отримані таблетки передають на стадію фасовки. З одного завантаження одержують 6,0кг або одну

тисячу упакувань № 40 таблеток нітрогліцерину - серцево-судинного лікарського препарату.

У даному прикладі одна таблетка серцево-судинного препарату містить 0,0005 г нітрогліцерину стабільно рівномірно розподіленого по обсязі кожної таблетки.

Проведені дослідження з вивчення гострої токсичності показали, що отримана по способу, що заявляється, нова лікарська форма у вигляді таблеток масою 0,15г, що містять по 0,0005г нітрогліцерину, зручна і безпечна для застосування. Експериментальні дослідження показали, що новий серцево-судинний препарат має високу активність і ефективний при різних типах серцево-судинних захворювань.