

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до виробництва таблетованих тиреотропних засобів.

Відомо, що щитовидна залоза продукує гормони тироксин і трийодтиронін. Обидва гормони багатогранно діють на організм людини: підвищують потребу тканин у кисні, підсилюють енергетичні процеси, стимулюють ріст та диференціювання тканин, впливають на функціональний стан нервової та серцево-судинної систем, печінки, нирок та інших органів. У медичній практиці використовують синтетичні тироксин натрію (левотироксин натрію) та трийодтиронін (ліотиронін) (Регистр лекарственных средств России. - Энциклопедия лекарств, вып.10, 2003, стр.1439).

Враховуючи сильний вплив гормонів на організм людини та малі дози, у яких вони призначаються (в середньому від 2,5 до 200мкг на добу), надзвичайного значення у виробництві таблетованих лікарських форм тиреоїдних гормонів набувають однорідність вмісту діючої речовини в дозованій одиниці лікарського засобу, межі її кількісного вмісту, однорідність маси лікарського засобу, розпадаємість, розчинність та термін зберігання лікарського засобу [Державна фармакопея України (далі - ДФУ), перше видання, 2001р., гл.2.9, стор.531].

Відомий "Спосіб одержання таблетованої лікарської форми тиреоїдних гормонів" (патент України №8286, 1996 рік, кл. А61К9/20). Згідно з цим способом лактозу змішують з тиреоїдними гормонами шляхом тритурації, потім отриману масу гранулюють, додають картопляний крохмаль, опудрюють стеаратом металів групи ІІ і пресують. Одержують таблетку такого складу, г/таблетку: левотироксин натрію - 0,0001, цукор молочний - 0,1349, крохмаль картопляний - 0,064, кальцію стеарат - 0,001.

Найбільш близькою за складом до фармацевтичної композиції та до способу її одержання, що заявляються, є фармацевтична композиція і спосіб її одержання, описані у патенті України №26206, 1998 року, кл. А61К9/20, 38/24 "Спосіб одержання таблеткової лікарської форми тиреоїдних гормонів". Лікарську форму згідно з цим патентом одержують шляхом змішування вихідних компонентів, вологої грануляції отриманої суміші з розчином полівінілпіролідону низькомолекулярного, сушіння грануляту та опудрювання сумішшю стеарату кальцію або магнію і тритураційною сумішшю лактози з одним або декількома тиреоїдними гормонами. Таблетка згідно з наведеним у патенті прикладом має такий склад, г/таблетку: левотироксин натрію - 0,0001, лактоза - 0,0099, крохмаль картопляний - 0,8094, карбонат магнію - 0,0058, пудра цукрова - 0,02891, полівінілпіролідон низькомолекулярний - 0,00305, магнію стеарат - 0,0013.

Фармацевтичні композиції та способи їх одержання як в аналогу, так і в прототипі мають практично однакові недоліки. До недоліків способів можна віднести тритураційне введення гормонів в таблеткову масу. Відомо, що якщо таблеткова маса одержується гомогенізацією твердих порошків, то вміст діючої речовини в одній таблетці визначається цілим числом часток діючої речовини в ній. При цьому величина часток діючої речовини співмірна з терапевтичною дозою. Це призводить до того, що в одній таблетці може бути, наприклад, одна частка діючої речовини, в інших таблетках - жодної або більше терапевтичної дози, тобто, дані способи одержання лікарської форми не забезпечують однорідності вмісту діючої речовини в дозованій одиниці лікарського засобу. Окрім того, згідно з наведеними прикладами, таблетки, які одержуються цими способами, містять велику загальну кількість допоміжних речовин на 1г левотироксину натрію - від 1999г до 2699г в аналогу та 8583г у прототипі. Відомо, що для таблеток з високим розведенням діючих речовин особливе значення має вибір якісного та кількісного складу допоміжних речовин та їх фізична взаємодія (Технология и стандартизация лекарств, под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева, стр.539-604). Процеси розпадаємість та кінетики вивільнення діючих речовин залежать від механізмів сорбції та десорбції в середовищі розчинення для даної таблетки, які можна передбачити, вивчивши сорбційну ємність (Технология и стандартизация лекарств, стр.186-189). Так, сорбційна ємність, яка визначалася за сорбцією цинку із розчину цинку оцтовокислого, всіх допоміжних речовин в таблетках прототипу складає 78% (проти 15% в таблетках згідно з винаходом). Із цього витікає, що процеси десорбції у середовищі розчинення для таблеток, одержуваних за способом-прототипом, набагато слабкіші, ніж для таблеток, що заявляються, а це негативно впливає на швидкість вивільнення діючої речовини та кількісний вміст гормонів у таблетці. Ще одним недоліком таблеток за аналогом і прототипом є високий вміст крохмалю картопляного (0,064г в таблетках аналогу та 0,8094г в таблетках прототипу), який містить 15-20% води, що не дозволяє отримати таблетки з низькою залишковою вологістю (8-12% в таблетках прототипу проти 4-5% в таблетках згідно з винаходом) і цим скорочує термін їх зберігання.

Завданням винаходу є створення фармацевтичної композиції тиреоїдних гормонів та способу її одержання, які б забезпечували відповідність лікарських форм вимогам ДФУ та провідних фармакопей світу (The United States Pharmacopeia, 2003 - USP26, British Pharmacopeia, 2001) за головними показниками - однорідність вмісту діючої речовини в дозованих лікарських засобах, однорідність маси лікарського засобу, кількісний вміст діючої речовини, розпадаємість, розчинність та термін зберігання.

Поставлене завдання вирішується тим, що таблетована фармацевтична композиція тиреоїдних гормонів, яка містить як діючу речовину один або декілька тиреоїдних гормонів, як наповнювач лактозу, як наповнювач та розпушувач крохмаль, як зв'язуючий компонент полівінілпіролідон низькомолекулярний, як ковзний компонент стеарат магнію, згідно з винаходом додатково містить натрію гідроксид як речовину, яка сприяє розчиненню тиреоїдних гормонів, як наповнювач та розпушувач крохмаль кукурудзяний або модифікований, а як зв'язуючий компонент полівінілпіролідон низькомолекулярний або желатин, при наступному співвідношенні компонентів, мг/таблетку: тиреоїдні гормони - 0,01-0,1; натрію гідроксид - 0,00083-0,0125; лактоза - 55-160; крохмаль кукурудзяний або модифікований - 36,48-43,89; полівінілпіролідон низькомолекулярний або желатин - 0,6-2,0; магнію стеарат - 0,5-1,5, а при одержанні таблетованої фармацевтичної композиції тиреоїдних гормонів шляхом змішування допоміжних речовин, вологої грануляції суміші, сушіння грануляту, його опудрювання та пресування, гормони згідно з винаходом розчиняють у розбавленому водному розчині натрію гідроксиду, окремо готують водний розчин полівінілпіролідону низькомолекулярного або желатину, змішують лактозу з кукурудзяним або з модифікованим крохмалем, гранулюють отриману суміш за безперервного перемішування з розчином гормонів та зв'язуючого компонента і опудрюють висушений гранулят стеаратом магнію.

Введення в склад лікарської форми гормонів у вигляді їх розчину дозволяє досягти рівномірного розподілу

гормонів в загальній масі допоміжних речовин, а отже забезпечити їх однорідний вміст у таблетках зі значенням $RSD \leq 6\%$ (ДФУ, стор.159). Оскільки левотироксин натрію та ліотиронін одержують з лужного середовища, гідроксид натрію не наносить їм жодної шкоди (J. Chem. Soc., 1949, p.3224-3433). У вологому середовищі гормони знаходяться дуже короткий час - не більше 20 хвилин, включаючи їх розчинення та введення, тобто волога не може негативно впливати на них, як і температура сушіння грануляту 55-65°C, а особливо, якщо врахувати, що сушіння відбувається під вакуумом, де вплив температури набагато слабкіший, а гормони являються стабільними до температури 100°C (The Merck Index, 2001, p.987-988, 1678). Використання у складі таблеток замість картопляного кукурудзяного або модифікованого крохмалю, вологість яких складає 11-13%, дозволяє висушити таблетки до залишкової вологості 4-5%, а це, у свою чергу, корисно впливає на межі кількісного вмісту гормонів відносно номінального та на термін зберігання лікарського засобу.

Таблетована фармацевтична композиція тиреоїдних гормонів згідно з винаходом має наступний склад, мг/таблетку: тиреоїдні гормони - 0,01-0,1; натрію гідроксид - 0,00083-0,0125; лактоза - 55-160; крохмаль кукурудзяний або модифікований - 36,48-43,89; полівінілпіролідон низькомолекулярний або желатин - 0,6-2,0; магнію стеарат - 0,5-1,5. Співвідношення суми тиреоїдних гормонів до гідроксиду натрію коливається в межах від 0,00083 до 0,008. Лактоза виконує функції наповнювача, а кукурудзяний або модифікований крохмаль - наповнювача та розпушувача, тому невеликому вмісту лактози у таблетці відповідає великий вміст крохмалю, і - навпаки (Промислова технологія ліків, том 2, за ред. Чуєшова, видавництво Укрфа, 1999р., стор.331).

Спосіб одержання таблетованої фармацевтичної композиції здійснюється таким чином. Тиреоїдні гормони розчиняють у водному розбавленому розчині натрію гідроксиду. Окремо готують водний розчин полівінілпіролідону низькомолекулярного або желатину. Змішують просіяні лактозу і кукурудзяний або модифікований крохмаль та перемішують їх 10-15 хвилин. За температури 18-25°C та безперервного перемішування в суміш вводять розчин гормонів та зв'язуючого компонента. Масу гранулюють через сито з розміром комірок 4-5мм. Періодично перемішуючи, гранулят сушать під вакуумом за температури 55-65°C до залишкової вологості 4-5%. Потім гранулят калібрують через сито з розміром комірок 1-2мм, опудрюють стеаратом магнію та пресують у таблетки.

Досягнення поставленого у винаході завдання підтверджується прикладами конкретного виконання.

Приклад 1

Просіюють 312г лактози та 182,4г крохмалю кукурудзяного 0,0625г натрію гідроксиду розчиняють в 25мл очищеної води, потім у цей розчин вносять 0,5г левотироксину і перемішують 15 хвилин до повного розчинення. Паралельно готують 25мл 12% розчину полівінілпіролідону низькомолекулярного (нм). Змішують лактозу і кукурудзяний крохмаль, перемішують 10 хвилин. За безперервного перемішування вводять послідовно 25мл розчину гормону і розчин полівінілпіролідону, старанно перемішують 20 хвилин. Масу гранулюють через сито з розміром комірок 4,5мм. Періодично перемішуючи, гранулят сушать від вакуумом за температури 55°C до залишкової вологості 4%. Висушену масу калібрують через сито з розміром комірок 1мм, опудрюють 2,5г стеарату магнію і пресують таблетки з середньою масою 0,1г такого складу:

На 1 таблетку На 1 серію

	(мг)	(г)
Левотироксин	0,1	0,5
Натрію гідроксид	0,0125	0,0625
Лактоза	62,4	312,0
Крохмаль кукурудзяний	36,48	182,0
Полівінілпіролідон нм	0,6	3,0
Магнію стеарат	0,5	2,5
Всього:	100,0	500,0

Приклад 2

Просіюють 120г лактози та 76,445г крохмалю модифікованого. 0,005г натрію гідроксиду розчиняють в 14мл очищеної води, потім у цей розчин вносять 0,04г левотироксину та 0,01г ліотироніну і перемішують 15 хвилин до повного розчинення. Паралельно готують 16мл 12,5% розчину желатину. Змішують лактозу і модифікований крохмаль, перемішують 10 хвилин. За безперервного перемішування вводять послідовно 14мл розчину левотироксину і ліотироніну, попередньо змішаного з 16мл розчину желатину, старанно перемішують 25 хвилин. Масу гранулюють через сито з розміром комірок 5мм. Періодично перемішуючи, гранулят сушать від вакуумом за температури 60°C до залишкової вологості 5%. Висушену масу калібрують через сито з розміром комірок 2мм, опудрюють 1,5г стеарату магнію і пресують таблетки з середньою масою 0,1г такого складу:

На 1 таблетку На 1

	(мг)	серію (г)
Левотироксин	0,04	0,04
Ліотиронін	0,01	0,01
Натрію гідроксид	0,005	0,005
Лактоза	60,0	120,0
Крохмаль модифікований	38,2	76,445
Желатин	1,0	2,0
Магнію стеарат	0,75	1,5
Всього:	100,0	200,0

Приклад 3

Просіюють 240г лактози та 56,25г крохмалю кукурудзяного. 0,0084г натрію гідроксиду розчиняють в 15мл

очищеної води, потім у цей розчин вносять 0,75г ліотироніну і перемішують 12 хвилин до повного розчинення. Паралельно готують 15мл 15% розчину полівінілпіролідону низькомолекулярного (нм). Змішують лактозу і кукурудзяний крохмаль, перемішують 10 хвилин. За безперервного перемішування вводять послідовно розчин гормону і розчин полівінілпіролідону нм, старанно перемішують 30 хвилин. Масу гранулюють через сито з розміром комірок 4мм. Періодично перемішуючи, гранулят сушать від вакуумом за температури 65°C до залишкової вологості 4,2%. Висушену масу калібрують через сито з розміром комірок 1мм, опудрюють 3г стеарату магнію і пресують таблетки з середньою масою 0,2г такого складу:

На 1 таблетку На 1 серію

	(мг)	(г)
Ліотиронін	0,05	0,075
Натрію гідроксид	0,0056	0,0084
Лактоза	160,0	240,0
Крохмаль		56,25
кукурудзяний	37,5	
Полівінілпіролідон		2,25
нм	1,5	
Магнію стеарат	1,0	1,5
Всього:	200,0	300,0

Приклад 4

Просіюють 387,5г лактози та 105,0г крохмалю модифікованого. 0,005г натрію гідроксиду розчиняють в 10мл очищеної води, потім у цей розчин вносять 0,0628г левотироксину і перемішують 15 хвилин до повного розчинення. Паралельно готують 25мл 19% розчину желатину. Змішують лактозу і модифікований крохмаль, перемішують 10 хвилин. За безперервного перемішування вводять послідовно розчин гормону і розчин желатину, старанно перемішують 20 хвилин. Масу гранулюють через сито з розміром комірок 4,5мм. Періодично перемішуючи, гранулят сушать від вакуумом за температури 55°C до залишкової вологості 4,5%. Висушену масу калібрують через сито з розміром комірок 1мм, опудрюють 2,5г стеарату магнію і пресують таблетки з середньою масою 0,2г такого складу:

На 1 таблетку На 1 серію

	(мг)	(г)
Левотироксин	0,025	0,0625
Натрію гідроксид	0,002	0,005
Лактоза	155,0	387,5
Крохмаль		105,0
модифікований	42,0	
Желатин	2,0	5,0
Магнію стеарат	0,5	2,5
Всього:	200,0	500,0

Оскільки таблетки левотироксину натрію та ліотироніну були описані в монографіях USP 26, стор.1085-1086 та 2973, одержані серії таблеток аналізувалися на відповідність вимогам Фармакопеї США, 2003 рік (USP26) та ДФУ, 2001 рік, та порівнювалися з показниками прототипу. Результати порівняння надані в таблицях 1 і 2 нижче.

Таблиця 1

Фармацевтичні композиції	Однорідність вмісту діючої речовини (на 10 одиницях) ¹		Кількісний вміст діючої речовини ²		Розпадаємість ³ (хвилини)
Прототип (таблетки, які містять 100мкг левотироксину)	90,32; 95,74; 108,27; 84,45; 105,43; 97,17; 99,55; 109,45; 101,25; 104,47 RSD=7,98%		99,61		10 хвилин з дисками
Приклад 1 (таблетки, які містять 100мкг левотироксину)	100,66; 102,48; 100,01; 101,15; 100,39; 100,03; 100,41; 98,30; 102,94; 101,25 RSD=1,37%		100,76		3,15
Приклад 2 (таблетки, які містять 40мкг левотироксину та 10мкг ліотироніну)	40мкг	10мкг	40мкг	10мкг	2,9
	99,59; 98,34; 101,20; 100,58; 99,43; 98,89; 100,08; 101,50; 99,77; 99,71 RSD=1,08%	98,25; 98,30; 100,09; 99,45; 99,08; 100,35; 101,28; 100,63; 101,59; 98,89 RSD=1,185%	99,9	99,78	
Приклад 3 (таблетки, які містять 50мкг ліотироніну)	97,25; 98,9; 100,09; 100,37; 99,34; 99,87; 100,25; 100,79; 100,9; 99,31 RSD=1,209%		99,71		30
Приклад 4 (таблетки, які містять 25мкг левотироксину)	99,58; 98,47; 98,32; 99,64; 100,01; 99,66; 98,05; 101,45; 99,51; 100,81 RSD=1,07%		99,55		3,5

1) Визначається як відхилення від середнього вмісту гормонів в таблетці, яке згідно з USP26 і ДФУ становить від 85% до 115%, та характеризується середнім квадратичним відхиленням $(RSD) \leq 6$.

2) Визначається як відхилення від номінальної кількості гормонів в таблетці, яке згідно з USP26 становить $\pm 10\%$, а згідно з ДФУ $\pm 15\%$.

3) Згідно з USP26 і ДФУ становить не більше 15 хвилин.

Динаміка розчинення таблеток тиреоїдного призначення в 0,01М розчині хлористоводневої кислоти, яка містить 0,2% лаурилсульфату, представлена в таблиці 2. Згідно з вимогами USP26 за 45 хвилин повинно вивільнитися не менше 70% діючої речовини.

Таблиця 2

Фармацевтичні композиції	10 хвилин (% діючої речовини, яка вивільнилася)	15 хвилин (% діючої речовини, яка вивільнилася)	30 хвилин (% діючої речовини, яка вивільнилася)	45 хвилин (% діючої речовини, яка вивільнилася)
Прототип	48,9	52,01	53,47	59,6
Приклад 1	70,65	74,01	83,95	92
Приклад 2	70,4/69,5	75,0/73,02	81,40/79,9	95,0/94,2
Приклад 3	68,48	71,38	80,79	90
Приклад 4	66,97	73,25	81,3	91,03

Як показує аналіз даних таблиць, фармацевтичні композиції згідно з винаходом в порівнянні з прототипом відзначаються значно кращою однорідністю вмісту гормонів в дозованій лікарській одиниці (відхилення від середнього вмісту у прототипі складають $\pm 9\%$, а в наведених прикладах композицій близько $\pm 2\%$) та характеризуються $RSD < 2\%$, в той час як для таблеток за прототипом цей показник складає 7,89%, що не відповідає вимогам вищезгаданих фармакопей. Цей показник середнього квадратичного відхилення надійно гарантує межі відхилення від номінальної кількості вмісту гормонів в одній таблетці $\pm 10\%$ (в таблетках за прототипом $\pm 15\%$), кращу розпадаємість (у прототипі 10-12 хвилин з дисками, а в наведених прикладах згідно з винаходом 2,9-3,15 хвилини без дисків). Термін та характер розчинності впливає на кінетику вивільнення діючих речовин. Термін зберігання таблеток згідно з винаходом становить 4 роки, а для таблеток за прототипом - не більше 3.