



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77101 (13) C2

(51) МПК (2006)  
A61K 31/4015  
A61K 31/498  
A61K 9/20  
A61P 9/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТОК СУДИНОРОЗШИРЮВАЛЬНОЇ, АНТИГІПОКСИЧНОЇ ТА НООТРОПНОЇ ДІЇ, ЩО МІСТЯТЬ ПІРАЦЕТАМ ТА ЦИНАРИЗИН

1

2

(21) а200501820

(22) 28.02.2005

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Комісаренко Сергій Миколайович, Демченко Інна Борисівна, Тімченко Микола Михайлович, Ковальчук Наталія Іванівна, Ковальова Алла Михайлівна, Головка Наталія Володимирівна, Георгієвський Геннадій Вікторович, Момот Віталій Миколайович, Комісаренко Андрій Миколайович

(73) КОМІСАРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

(56) RU C1 2135163 27.08.1999

UA A 31090 29.03.2000

Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2т. Т.1. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна": Издатель С.Б.Дивов, 2002.- с.11-113

UA A 55983 15.04.2003

RU C2 2222318 27.01.2004

(57) 1. Спосіб одержання таблеток судинорозширювального, антигіпоксичного та ноотропного лікарського засобу, який включає змішування діючої речовини з наповнювачем, зволоження суміші, вологу грануляцію суміші, сушіння грануляту, сухе гранулювання, обпудрювання грануляту, таблету-

вання грануляту та нанесення на таблетки оболонки, який відрізняється тим, що як діючі речовини вводять пірацетам і цинаризин, як наповнювач вводять крохмаль кукурудзяний, лактозу фармацевтичну, аеросил і магнію стеарат або кальцію стеарат, а зволоження суміші здійснюють крохмальним клейстером.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що пірацетам вводять у кількості від 0,38 до 0,42 г/таблетка, цинаризин – від 0,0231 до 0,0269 г/таблетка, крохмаль кукурудзяний – від 0,0255 до 0,0345г/таблетка, лактозу фармацевтичну - від 0,0255 до 0,0345г/таблетка, аеросил – від 0,0085 до 0,0115г/таблетка і магнію стеарат або кальцію стеарат – від 0,00425 до 0,00575 г/таблетка.

3. Спосіб за п.1 або п.2, який відрізняється тим, що в суміш для нанесення на таблетки оболонки вводять цукор-пісок у кількості від 0,0804 до 0,1088 г/таблетка, полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний – від 0,00109 до 0,00149г/таблетка, аеросил – від 0,0012 до 0,0018г/таблетка, магній карбонат легкій – від 0,0165 до 0,0225г/таблетка, титану двоокис – від 0,0012 до 0,0018г/таблетка і тальк – від 0,0012 до 0,0018г/таблетка.

Об'єкт, що заявляється, відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується одержання покритих оболонкою таблеток судинорозширювального, антигіпоксичного та ноотропного лікарського засобу на основі пірацетаму та цинаризину.

Відомий спосіб одержання таблеток лікарського препарату "Ортофен". Цей спосіб включає змішування лікарської речовини з наповнювачем -

цукром молочним і цукровою пудрою, зволоження суміші, вологу грануляцію суміші, сушіння вологого грануляту, обпудрювання грануляту, сухе гранулювання, таблетування і нанесення плівкового покриття на таблетки-ядра. Оболонку на таблетки-ядра наносять із суміші, що включає ойдрагіт L-100, тальк медичний, поліетиленоксид-4000, тропеолін-0 і антиспінювач при такому їхньому співвідношенні на одну таблетку, мас. %:

(13) C2

(11) 77101

(19) UA

72,50:14,50:7,20:3,60:2,20 [патент Російської Федерації №2135163, МПК А61К9/20, 31/195,1999р.].

У об'єкта, що заявляється, і аналога збігаються такі суттєві ознаки: способи включають змішування діючої лікарської речовини з наповнювачем, зволоження суміші, вологу грануляцію суміші, сушіння вологого грануляту, обпудрювання грануляту, сухе гранулювання, таблетування грануляту і нанесення оболонки на таблетки-ядра.

Аналіз технічних властивостей аналога, обумовлених його ознаками, показує, що одержанню очікуваного технічного результату при його використанні перешкоджають такі причини. Відомий спосіб одержання покритих оболонкою таблеток не забезпечує виготовлення лікарського засобу, який містить суміш пірацетаму і цинаризину, із-за утруднення виготовлення тривких таблеток з високим ступенем розпадання та рівномірним і стабільним вмістом пірацетаму і цинаризину в кожній таблетці.

Найбільш близьким за сукупністю ознак до об'єкта, що заявляється, є обраний за прототип спосіб одержання таблеток ранітидину. Цей спосіб включає змішування діючої речовини з наповнювачем, зволоження суміші, вологу грануляцію суміші, сушіння грануляту, сухе гранулювання, обпудрювання грануляту, таблетування грануляту та нанесення на таблетки оболонки у вигляді плівкового покриття із суміші, що містить метилцелюлозу, титана двоокис та тропелін-О [патент України №31090, МПК А61К9/28, 2002р.].

У об'єкта, що заявляється, і прототипу збігаються такі суттєві ознаки: способи включають змішування діючої речовини з наповнювачем, зволоження суміші, вологу грануляцію суміші, сушіння грануляту, сухе гранулювання, обпудрювання грануляту, таблетування грануляту та нанесення на таблетки оболонки.

Аналіз технічних властивостей прототипу, обумовлених його ознаками, показує, що одержанню очікуваного технічного результату при використанні прототипу перешкоджають такі причини. Відомий спосіб одержання покритих оболонкою таблеток не забезпечує виготовлення лікарського засобу, який містить суміш пірацетаму і цинаризину, із-за утруднення пресування тривких таблеток з високим ступенем розпадання та рівномірним і стабільним вмістом пірацетаму і цинаризину в кожній таблетці.

В основу об'єкта, що заявляється, поставлено задачу створити такий спосіб одержання таблеток судинорозширювального, антигіпоксичного та ноотропного лікарського засобу, у якому удосконалення шляхом введення суміші діючих речовин і нових компонентів дозволило б при його використанні забезпечити досягнення технічного результату, що полягає у виготовленні нового судинорозширювального, антигіпоксичного та ноотропного лікарського засобу на основі пірацетаму і цинаризину у вигляді таблеток з високим ступенем розпадання при рівномірному і стабільному вмісті пірацетаму і цинаризину в кожній таблетці.

Спосіб одержання таблеток судинорозширювального, антигіпоксичного та ноотропного лікарського засобу, що заявляється, включає змішуван-

ня діючої речовини з наповнювачем, зволоження суміші, вологу грануляцію суміші, сушіння грануляту, сухе гранулювання, обпудрювання грануляту, таблетування грануляту та нанесення на таблетки оболонки. Відмітною особливістю цього способу є те, що в якості діючої речовини вводять пірацетам і цинаризин, в якості наповнювача вводять крохмаль кукурудзяний, лактозу фармацевтичну, аеросил і магнію або кальцію стеарат, а зволоження суміші здійснюють крохмальним клейстером.

В окремих випадках використання способу, що заявляється відрізняється тим, що:

- пірацетам вводять у кількості від 0,38 до 0,42г/таблетка, цинаризин - від 0,0231 до 0,0269г/таблетка, крохмаль кукурудзяний - від 0,0255 до 0,0345г/таблетка, лактозу фармацевтичну - від 0,0255 до 0,0345г/таблетка, аеросил - від 0,0085 до 0,0115г/таблетка і магнію стеарат або кальцію стеарат - від 0,00425 до 0,00575г/таблетка;

- в суміш для нанесення на таблетки оболонки вводять цукор-пісок у кількості від 0,0804 до 0,1088г/таблетка, полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний - від 0,00109 до 0,00149г/таблетка, аеросил - від 0,0012 до 0,0018г/таблетка, магній карбонат легкий - від 0,0165 до 0,0225г/таблетка, титану двоокис - від 0,0012 до 0,0018г/таблетка, тальк - від 0,0012 до 0,0018г/таблетка.

При використанні способу, що заявляється, очікується досягнення технічного результату, який полягає у виготовленні нового судинорозширювального, антигіпоксичного та ноотропного лікарського засобу на основі суміші пірацетаму і цинаризину у вигляді тривких таблеток з високим ступенем розпадання при рівномірному і стабільному вмісті пірацетаму і цинаризину в кожній таблетці.

Між суттєвими ознаками способу одержання таблеток судинорозширювального, антигіпоксичного та ноотропного лікарського засобу, що заявляється, і технічним результатом, що досягається, існує такий причинно-наслідковий зв'язок.

Проведені дослідження показали таке.

Суміш пірацетаму та цинаризину володіє судинорозширювальним, антигіпоксичним та ноотропним ефектами. При цьому пірацетам зменшує втомленість і слабкість, які проявляються при прийомі тільки цинаризину, а цинаризин купірує запаморочення, нервозність, збудження, роздратованість, неспокій, порушення сну, які при прийомі тільки пірацетаму. Ці фармакологічні властивості суміші пірацетаму та цинаризину необхідно зберегти при одержанні твердої лікарської форми на їх основі у вигляді таблеток. При цьому необхідно забезпечити пресування тривких таблеток з високим ступенем розпадання при рівномірному і стабільному вмісті пірацетаму і цинаризину у кожній таблетці. Але суміш пірацетаму та цинаризину по своїй порошковій структурі має відносно великий об'єм насипної ваги, що утрудняє виготовлення таблеток з рівномірним і стабільним вмістом цих компонентів у кожній таблетці із-за утруднення забезпечення необхідної консистенції суміші для грануляції та подальшого пресування грануляту.

Використання на початковій стадії одержання таблеток в якості діючої речовини сумісно пірацетаму та цинаризину, змішування цих компонентів з крохмалем кукурудзяним, лактозою фармацевтичною, аеросилом, магнію стеаратом або кальцію стеаратом і зволоження суміші крохмальним клейстером забезпечує значне зменшення об'єму субстанції, одержання однорідної суміші інгредієнтів із необхідними фармакологічними властивостями при необхідній консистенції суміші для грануляції та подальшого пресування грануляту в тривку відносно великі таблетки з високим ступенем розпадання при рівномірному і стабільному утриманні пірацетаму і цинаризину в кожній таблетці. Аеросил і крохмаль кукурудзяний виконують функцію розпушувачів для таблетки і сумісно з лактозою забезпечують її швидке розпадання при вживанні. Крохмальний клейстер виконує функцію зволожуючого та єднального матеріалу.

Введення в експериментальне визначених межах крохмалю кукурудзяного від 0,0255 до 0,0345г/таблетка, лактози фармацевтичної від 0,0255 до 0,0345г/таблетка, аеросилу від 0,0085 до 0,0115г/таблетка і магнію стеарат або кальцію стеарат від 0,00425 до 0,00575г/таблетка забезпечує пресування грануляту в тривку відносно великі таблетки з високим ступенем розпадання при рівномірному і стабільному утриманні пірацетаму і цинаризину в кожній таблетці в оптимальній кількості для клінічного застосування, відповідно від 0,38 до 0,42г/таблетка та від 0,0231 до 0,0269г/таблетка.

Введення в суміш для нанесення на таблетки оболонки в експериментальне визначених межах цукру-піску в кількості від 0,0804 до 0,1088г/таблетка, полівінілпіролідону низькомолекулярного медичного від 0,00109 до 0,00149г/таблетка, аеросилу від 0,0012 до 0,0018г/таблетка, магнію карбонату легкого від 0,0165 до 0,0225г/таблетка, титану двоокису від 0,0012 до 0,0018 г/таблетка, тальку від 0,0012 до 0,0018г/таблетка сприяє забезпеченню заданої в'язкості розчину для нанесення плівкового покриття оболонки на відносно великі таблетки, які містять суміш пірацетаму і цинаризину. Нанесення на таблетки плівкового покриття при вищезазначених експериментальних визначених співвідношеннях компонентів є оптимальним з точки зору забезпечення необхідної тривкості оболонки відносно великих таблеток, що містять суміш пірацетаму і цинаризину, і в майбутньому швидкого розпадання цих таблеток при вживанні.

У конкретному прикладі спосіб одержання таблеток судинорозширювального, антигіпоксичного та ноотропного лікарського засобу на основі пірацетаму і цинаризину, що заявляється, реалізується так.

Як вихідну сировину для таблетки-ядра використовують такі компоненти:

- пірацетам (АНД Р. 08.03/07278);
- цинаризин (Європейська Ф., 01/2002:0816);
- крохмаль кукурудзяний (ДСТУ 3976-2000, сорт "вищий");
- лактоза фармацевтична (АНД Р. 03.01/02912);
- аеросил (ГОСТ 14922-77, марка 3 00);

- магнію стеарат (Європейська Ф., 01/2002:0229) або

- кальцію стеарат (ТУ У 22042814.003-2000).

Як вихідну сировину для плівкового покриття драже оболонкою використовують такі компоненти:

- цукор-пісок (ГОСТ 21-94, ДСТУ 2316-93);
- полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний 12600±2700 (ФС 42-1194-98);
- аеросил (ГОСТ 14922-77, марка 300);
- магнію карбонат легкий (Європейська Ф., 01/2002:0042);

- титану двоокис (ГОСТ 9808-84);

- тальк (Європейська Ф., 01/2002:0438);

Для глянцевої суміші використовують олію вазелінову (ГОСТ 3164-78) і віск бджолиний (ГОСТ 21179-90).

Виготовлення покритих оболонкою таблеток судинорозширювального, антигіпоксичного та ноотропного лікарського засобу на основі пірацетаму і цинаризину способом, що заявляється, здійснюється так.

Підготовлені компоненти завантажують у змішувач при такому складі на одну таблетку:

- пірацетаму - 0,4г;
- цинаризину - 0,025г.;
- крохмалю кукурудзяного - 0,03г;
- лактози фармацевтичної - 0,03г;
- аеросилу-0,01г;
- магнію стеарату - 0,005г.

Суміш перемішують і зволожують крохмальним клейстером. При заданій консистенції суміші здійснюють її вологу грануляцію. Отриманий гранулят висушують в сушці з псевдокиплячим шаром і проводять сухе гранулювання. Сухі гранули обпудрюють з використанням магнію чи кальцію стеарату, просівають і передають на таблетування. Після таблетування на таблетковій машині одержують двояко випуклі таблетки-ядра із середньою масою 0,5г і діаметром 12,0мм. Таблетки-ядра відповідають ОСТ 64-072-89, тип 3.3.1. Потім таблетки-ядра обезпилюють і передають на дражування, яке здійснюють в дражировальному котлі шляхом багаторазового поливу цукрової суспензії на таблетки-ядра. Підготовлені компоненти для нанесення на таблетки-ядра плівкового покриття оболонки вводять в суміш для дражування при такому складі на одну таблетку:

- цукру-піску - 0,0946г;
- полівінілпіролідону низькомолекулярного медичного - 0,00129г;
- аеросилу - 0,0015г;
- магнію карбонату легкого - 0,0195г;
- титану двоокису - 0,0015г;
- тальку-0,0015г.

Після того, як таблетки наберуть необхідну масу 0,62г, на них наносять гляцеву суміш. Для глянцевої суміші використовують олію вазелінову в кількості 0,00006г/таблетка і віск бджолиний в кількості 0,00005г/таблетка. Готові покриті оболонкою білого кольору таблетки передають на фасування.

У даному прикладі одна покрита оболонкою тривка таблетка містить 0,4г пірацетаму і 0,025г цинаризину, які стабільно з високим рівнем однорідності вмісту розподілені по об'єму кожної таблетки. Час розпадання таблетки не більше 60 хвилин.

Не менше 75% пірацетаму і 75% цинаризину розчинюються за 45 хвилин. Термін придатності таблеток - 3 роки.

Експериментальні дослідження показали, що комбінований лікарський препарат "Пірацизин" у вигляді покритих оболонкою таблеток, які вироб-

лені по способу, що заявляється, має високу тривалість таблеток, які швидко розпадаються при вживанні, і виявляє судинорозширювальний, антигіпоксичний та ноотропний ефекти, з високим рівнем однорідності вмісту пірацетаму і цинаризину по об'єму кожної таблетки.