



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40999 (13) A

(51) 7 A61K35/78, A61K9/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТВЕРДОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ

(21) 2000127541

(22) 26.12.2000

(24) 15.08.2001

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

(72) Бондар Григорій Васильович, Єгоров Юрій
Борисович, Семікоз Наталія Григорівна(73) БОНДАР ГРИГОРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, ЄГОРОВ
ЮРІЙ БОРИСОВИЧ, СЕМІКОЗ НАТАЛІЯ ГРИГО-
РІВНА

(57) Спосіб одержання твердої фармацевтичної композиції, що включає попередню підготовку вихідних компонентів, змішування діючої речовини з наповнювачем, зволоження отриманої суміші, гранулювання зволоженої суміші, сушку гранул і наступне пресування гранул у таблетки, який **від-різняється** тим, що, як наповнювач, застосовують зародки пшениці.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до способів одержання твердих фармацевтичних композицій і може бути використаний в технології виготовлення таблеткових лікарських препаратів для перорального вживання.

Широко відомі тверді фармацевтичні композиції в таблетковій формі, які складаються з діючої речовини в суміші з наповнювачем і допоміжними речовинами.

Наповнювач – це речовина, яка використовується для забезпечення таблетці заданої маси, коли діюча речовина входить у її склад в невеликих дозах.

Допоміжні речовини забезпечують порошкової масі необхідні технологічні властивості, зокрема, сипкість, властивості дозування і пресування.

Технологія одержання таких таблеток зв'язана з складом композиції і повинна забезпечити необхідну якість таблеток (механічні властивості, розпадання і розчинність у шлунково-кишковому тракті, необхідний характер вивільнення активної речовини й ін.).

Відомо також, що багато лікарських препаратів при пероральному їх вживанні шкідливо впливають на шлунково-кишковий тракт, викликають інтоксикацію організму. При цьому можливі порушення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, розвиток діобактеріозу з порушенням вітаміноутворюючої і ферментативної функції нормальної мікрофлори, пригніблення неспецифічного захисту й імунологічної реактивності. У ряді випадків застосування лікарських препаратів приводить до хронізації основного захворювання і

нерідко до виникнення нового патологічного процесу. Тому актуальним є розробка технологій одержання лікарських таблеткових препаратів, які при пероральному їх вживанні знижували б шкідливий вплив лікарських препаратів на шлунково-кишковий тракт, знижували б їх токсичність і інтоксикацію організму.

Відомий спосіб прямого пресування таблеток, який включає підготовку вихідних компонентів (наповнювача, діючої речовини, допоміжних речовин) шляхом їх здрібнювання, просівання, зважування, змішування вихідних компонентів у заданому співвідношенні і одержання таблеток шляхом прямого пресування отриманої суміші без додаткової її обробки (Фізика таблетування й основні технологічні процеси одержання таблеток. Оглядова інформація. Хіміко-фармацевтична промисловість. Міністерство медичної промисловості СРСР, 1983, № 10, с. 11–14).

В такій технології основною проблемою являється вибір наповнювача, тобто такої речовини, яка задовільно пресується в присутності діючої речовини без додаткової обробки. Найбільш часто, як наповнювачі, в технології прямого пресування застосовують безводну лактозу, висушену розпиленням лактозу, мікрокристалічну целюлозу.

Безводна лактоза здатна до прямого таблетування і має задовільну сипкість.

Висушена розпиленням лактоза складається з мікрокристалів, часток аморфної і склоподібної структури. Основна маса часток має сферичну форму, що забезпечує задовільну сипкість матеріалу. Поєднання аморфних часток і мікрокристалів забезпечує лактозі задовільні властивості пресування.

Мікрокристалічна целюлоза, яку одержують гідролізом альфа-целюлози спеціальних сортів деревини, являє собою унікальну речовину, що поєднує в собі з'єднувальні, ковзні і розпушуючі властивості при задовільних сипкості і пресуванні.

Загальними ознаками технології прямого пресування з способом, що заявляється, є попередня підготовка вихідних компонентів, змішування діючої речовини з наповнювачем, пресування суміші в таблетки.

Лікарські препарати отримані таким способом з використанням указаних наповнювачів не забезпечують зниження шкідливого впливу лікарських препаратів на шлунково-кишковий тракт, не дозволяють зменшити інтоксикацію організму.

В даний час найбільш широке поширення знайшов спосіб одержання твердих фармацевтичних композицій у таблетковій формі з застосуванням вологої грануляції порошкової суміші перед пресуванням таблеток. Це пояснюється тим, що такий спосіб досить універсальний, не вимагає складного і дорогого устаткування, у той же час дозволяє одержати продукт, що максимально відповідає умовам пресування. Цей спосіб вибрано за прототип. Спосіб включає попередню підготовку вихідних компонентів (як правило, зважування, здрібнювання, просівання), змішування наповнювача, допоміжних речовин і діючої речовини, зволоження отриманої суміші, грануляцію суміші, сушку гранул, пресування гранул у таблетки. (Технологія лікарських форм, за редакцією Л.А. Іванової, том 2, Москва, "Медицина", 1991, с. 136–161).

Як наповнювачі застосовують сахарозу, глюкозу, натрію хлорид, гліцин, кальцію гідрофосфат, крохмалі, магнію карбонат основний, кальцію сульфат і деякі інші речовини.

Як допоміжні речовини використовують розпушувачі, зв'язувальні речовини, речовини, що сприяють ковзанню (метилцелюлоза, етилцелюлоза, полівінілпіролідон, твіни, желатин, цукор, крохмалі, стеарати, тальк і ін.).

Фармацевтична промисловість одержує наповнювачі, допоміжні і діючі речовини, як правило, у здрібненому і просіяному вигляді, тому попередня підготовка вихідних компонентів практично зводиться до розпакування порошоків і їх зважуванню. Якщо вихідні матеріали не відповідають фракційному складу, указаному в регламенті, їх здрібнюють. Для здрібнювання застосовують молоткові млини, шарові млини, дисмембратори. При здрібнюванні матеріалів на указаному устаткуванні важко одержати однорідний продукт, тому часто потрібне просівання після здрібнювання.

Діюча речовина, наповнювач і допоміжні речовини ретельно змішують для рівномірного розподілу їх у загальній масі. Одержання однорідної по складу суміші є відповідальною технологічною операцією в зв'язку з тим, що порошки мають різні фізико-хімічні властивості: дисперсність, насипну щільність, вологість, сипкість й ін. Для змішування використовують відомі змішувачі, наприклад, лопатного типу. Отриману суміш зволожують. Зволоження порошкоподібної суміші до заданих параметрів відповідними розчинами (крохмальним клейстером, цукровим сиропом і т.п.) виконують у відповідних змішувачах. Зволожену суміш грану-

люють. Гранулювання – процес перетворення порошкоподібного матеріалу в частки (зерна) заданого розміру. Воно дозволяє запобігти розшаровуванню багатокомпонентних мас, що підлягають пресуванню, поліпшити сипкість (плинність) порошоків і їх сумішей, забезпечити рівномірну швидкість надходження їх у матрицю таблеткової машини, підвищити точність дозування і рівномірність розподілу діючої речовини, а, отже, гарантувати лікувальні властивості кожної таблетки. Гранулювання виконують протиранням (продавлюванням) зволоженої суміші через сито з заданим розміром комірок. Отримані гранули сушать, іноді обкатують і просівають, після чого виконують пресування гранул у таблетки.

Препарати, отримані за указаною технологією, також як і препарати, отримані по способу аналогу, не забезпечують зниження шкідливого впливу лікарських препаратів на шлунково-кишковий тракт, не дозволяють зменшити інтоксикацію організму, тому що відомі наповнювачі і допоміжні речовини, що застосовують при даній технології, власне кажучи, є нейтральними речовинами з погляду захисту шлунково-кишкового тракту і зниження інтоксикації організму при пероральному застосуванні лікарських препаратів.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу одержання твердої фармацевтичної композиції, у якому за рахунок особливостей технології і підбору компонентів забезпечується зниження шкідливого впливу лікарських препаратів на шлунково-кишковий тракт, зниження їх токсичності й інтоксикації організму.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі одержання твердої фармацевтичної композиції, що включає попередню підготовку вихідних компонентів, змішування діючої речовини з наповнювачем, зволоження отриманої суміші, гранулювання зволоженої суміші, сушку гранул і наступне пресування гранул у таблетки, відповідно до винаходу, як наповнювач застосовують зародки пшениці.

Зазначені ознаки складають сутність винаходу.

Причинно-наслідковий зв'язок ознак винаходу з результатом, що досягається, (зниження шкідливого впливу лікарських препаратів на шлунково-кишковий тракт, зниження їх токсичності й інтоксикації організму) виражається в наступному.

Зародки пшениці, які одержують в процесі розмелу зерна, містять значну кількість як розчинної, так і нерозчинної у воді клітковини, різноманітні сполуки корисних білків, 18 амінокислот, з яких найбільше лізину, лейцину, креатіну, вітаміни В1 (тіамін), В2 (рибофлавін), РР (ніацин), В6 (піридоксин), Е (токоферол), провітамін А (каротин), провітамін Р2 (ергостерин), пантотенову і фолієву кислоти, широкий діапазон мінеральних речовин і мікроелементів. Природний вітамінний комплекс, багатий зміст біологічно активних речовин і клітковини в зародках пшениці дозволяє істотно знизити шкідливий вплив лікарських препаратів на шлунково-кишковий тракт, знизити їх токсичність і інтоксикацію організму. Наявність розчинної у воді клітковини забезпечує пресування суміші і необхідні показники міцності і розпадання таблеток у шлунково-кишковому тракту без застосування допоміжних

речовин при використанні вологого гранулювання суміші перед пресуванням.

Таким чином, змішування попередньо підготовлених діючої речовини і зародків пшениці, зволоження отриманої суміші, гранулювання суміші, сушка гранул, наступне пресування гранул дозволяє одержати тверду фармацевтичну композицію в таблетковій формі, яка при пероральному вживанні забезпечує зниження шкідливого впливу лікарських препаратів на шлунково-кишковий тракт, зниження їх токсичності і інтоксикації організму.

Нижче приводиться докладний опис способу, що заявляється.

Вихідними компонентами композиції є зародки пшениці, отримані в процесі розмелу зерна, і діюча лікарська речовина.

Попередню обробку зародків пшениці виконують за технологією, яка описана в патенті України № 9576 на винахід "Спосіб одержання харчового продукту з зародків пшениці". Зародки пшениці відбирають безпосередньо після розмелу зерна пшениці і направляють на просівання. Просівання зародків пшениці виконують одним з відомих способів, наприклад, на вібраційному ситі з розміром комірок 1,0 мм. У результаті просівання від зародків пшениці відокремлюють домішки борошна і висівок. Отримані після просівання зародки пшениці пропускають через постійне магнітне поле, утворене в зазорі між полюсами постійних магнітів із залишковою індукцією 0,1–0,5 Тл.

Для збільшення терміну зберігання біологічних властивостей зародки пшениці після магнітної обробки перемішують у контакт з срібною поверхнею. Далі зародки пшениці висушують до вологості не більш 5%, подрібнюють до тонкості 0,5–1,0 мм, використовуючи придатний млин, наприклад млин ЕМ–4, і зважують. Діючі лікарські речовини надходять, як правило, у здрібненому і просіяному вигляді, тому їх попередня підготовка зводиться до розпакування порошоків і зважування. Відбирають необхідну кількість діючої речовини і зародків пшениці, витримуючи їх задане співвідношення в композиції. Діючу лікарську речовину і попередньо підготовлені зародки пшениці ретельно змішують для рівномірного розподілу їх у загальній масі. Для змішування використовують відомі змішувачі, наприклад лопатевого типу, або млини. Отриману суміш звожують цукровим сиропом. Зволоження виконують шляхом перемішування порошкової суміші з цукровим сиропом у відповідному змішувачі до одержання густої гурлої консистенції суміші. Зволожену порошоків суміш гранулюють, обробляючи її в млині з розмірами комірок сита в межах 2,5–3,0 мм. Можливе об'єднання операцій зволоження і гранулювання на одному устаткуванні. Для цього використовують млин з розмірами комірок сита 2,5–3,0 мм, у якому перемішують порошоків суміш з цукровим сиропом, одержуючи на виході гранули. У будь-якому випадку одержують вологі гранули розміром 2,5–3,0 мм. Гранули сушать у придатному сушильному агрегаті при температурі 30–40°C до вологості не вище 5%. Сухі гранули здрібнюють у млині з розмірами комірок сита 1,0 мм, одержуючи сухі гранули розміром 1,0 мм. Сипкість отриманої

гранульованої маси – висока. Гранули пресують у таблетки на відповідному пресовому устаткуванні, наприклад на пресі ТПМ–40. Твердість таблеток 2,5–3,0 кПа. Зовнішній вигляд таблеток – задовільний.

Нижче приводяться приклади реалізації способу, що заявляється.

Приклад 1. Таблетковий препарат папаверину. Відомо, що застосування папаверину в традиційному вигляді несприятливо впливає на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту і на печінку.

Вихідними компонентами композиції були зародки пшениці і діюча речовина – папаверину гідрохлорид. Зародки пшениці відбирали безпосередньо після розмелу зерна і просівали. Просівання виконували на вібраційному ситі з розміром комірок 1,0 мм. У результаті просівання від зародків пшениці відокремлювали домішки борошна і висівок. Після просівання зародки пшениці пропускали через постійне магнітне поле, утворене в зазорі між полюсами постійних магнітів з залишковою індукцією 0,3 Тл. Після магнітної обробки зародки пшениці перемішували в контакт з срібною поверхнею. Далі зародки пшениці висушували до вологості 4%, подрібнювали до тонкості 0,8 мм у млині ЕМ–4. Відбирали необхідну кількість діючої речовини і зародків пшениці, витримуючи їх задане співвідношення в композиції (40,0 г папаверину гідрохлориду на 400,0 г зародків пшениці). Папаверину гідрохлорид і попередньо підготовлені зародки пшениці змішували в млині ЕМ–4. Отриману суміш звожували цукровим сиропом і гранулювали. Зволоження і гранулювання виконували шляхом перемішування порошкової суміші з цукровим сиропом у млині ЕМ–4 з розмірами комірок сита 3,0 мм. На виході млина одержували вологі гранули розміром 2,5–3,0 мм. Гранули сушили в сушильному агрегаті при температурі 40°C до вологості не вище 5%. Сухі гранули здрібнювали в млині ЕМ–4 з розмірами комірок сита 1,0 мм, одержуючи сухі гранули розміром 1,0 мм. Сипкість отриманої гранульованої маси – висока. Гранули пресували в таблетки на пресі ТПМ–40. Твердість таблеток 2,8 кПа. Зовнішній вигляд таблеток – задовільний.

Вживання таблеток, отриманих за зазначеною технологією, значно знижує шкідливі впливи лікарського препарату на печінку і на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

Приклад 2. Таблетковий препарат індометацину. Відомо, що тривале вживання препарату індометацину протипоказано при виразковій хворобі шлунка, дванадцятипалої кишки й інших виразкових процесів кишечника і стравоходу.

Вихідними компонентами композиції були зародки пшениці і діюча речовина – індометацин. Зародки пшениці відбирали безпосередньо після розмелу зерна і просівали. Просівання виконували на вібраційному ситі з розміром комірок 1,0 мм. У результаті просівання від зародків пшениці відокремлювали домішки борошна і висівок. Після просівання зародки пшениці пропускали через постійне магнітне поле, утворене в зазорі між полюсами постійних магнітів із залишковою індукцією 0,3 Тл. Після магнітної обробки зародки пшениці перемішували в контакт з срібною поверхнею. Да-

лі зародки пшениці висушували до вологості 4%, подрібнювали до тонкості 0,8 мм у млині ЕМ-4. Відбирали необхідну кількість діючої речовини і зародків пшениці, витримуючи їх задане співвідношення в композиції (25,0 г індометацину на 400,0 г зародків пшениці). Індометацин і попередньо підготовлені зародки пшениці змішували в млині ЕМ-4. Отриману суміш зволожували цукровим сиропом і гранулювали. Зволоження і гранулювання виконували шляхом перемішування порошкової суміші з цукровим сиропом у млині ЕМ-4 з розмірами комірок сита 3,0 мм. На виході млина одержували вологі гранули розміром 2,5–3,0 мм. Гранули сушили в сушильному агрегаті при температурі 40°C до вологості не вище 5%. Сухі гранули подрібнювали в млині ЕМ-4 з розмірами комірок сита 1,0 мм, одержуючи сухі гранули розміром 1,0 мм. Сипкість отриманої гранульованої маси – висока. Гранули пресували в таблетки на пресі ТПМ–40. Твердість таблеток 2,6 кПа. Зовнішній вигляд таблеток – задовільний.

Вживання таблеток, отриманих за зазначеною технологією, значно знижує шкідливі впливи лікарського препарату на шлунково-кишковий тракт.

Приклад 3. Таблетковий препарат бісакоділа. Тривале вживання препаратів бісакоділа порушує функцію кишечника, приводить до посилення запору і до розвитку атонії товстого кишечника.

Вихідними компонентами композиції були зародки пшениці і діюча речовина – бісакоділ. Зародки пшениці відбирали безпосередньо після розмелу зерна і просівали. Просівання виконували

на вібраційному ситі з розміром комірок 1,0 мм. У результаті просівання від зародків пшениці відокремлювали домішки борошна і висівок. Після просівання зародки пшениці пропускали через постійне магнітне поле, утворене в зазорі між полюсами постійних магнітів, з залишковою індукцією 0,3 Тл. Після магнітної обробки зародки пшениці перемішували в контакт з срібною поверхнею. Далі зародки пшениці висушували до вологості 4%, здрібнювали до тонкості 1,0 мм у млині ЕМ-4. Відбирали необхідну кількість діючої речовини і зародків пшениці, витримуючи їх задане співвідношення в композиції (5,0 г бісакоділа на 400,0 г зародків пшениці). Бісакоділ і попередньо підготовлені зародки пшениці змішували в млині ЕМ-4. Отриману суміш зволожували цукровим сиропом і гранулювали. Зволоження і гранулювання виконували шляхом перемішування порошкової суміші з цукровим сиропом у млині ЕМ-4 з розмірами комірок сита 3,0 мм. На виході млина одержували вологі гранули розміром 2,5–3,0 мм. Гранули сушили в сушильному агрегаті при температурі 40°C до вологості не вище 5%. Сухі гранули здрібнювали в млині ЕМ-4 з розмірами комірок сита 1,0 мм, одержуючи сухі гранули розміром 1,0 мм. Сипкість отриманої гранульованої маси – висока. Гранули пресували в таблетки на пресі ТПМ–40. Твердість таблеток 3,0 кПа. Зовнішній вигляд таблеток – задовільний.

Тривале застосування таблеток, отриманих за зазначеною технологією, не приводить до помітного порушення функцій шлунково-кишкового тракту.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
