



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81623 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/21  
A61K 31/515 (2007.01)  
A61K 31/724 (2007.01)  
A61K 36/534 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ СЕДАТИВНОЇ І СПАЗМОЛІТИЧНОЇ ДІЇ

1

(21) 20041008756

(22) 26.10.2004

(24) 25.01.2008

(72) РИБЧУК ВІКТОР ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA

(73) РИБЧУК ВІКТОР ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA

(56) RU C1 2157224 10.10.2000

UA A 65460 15.03.2004

(57) 1. Спосіб одержання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії шляхом змішування активних речовин, до яких входить етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, фенобарбітал та олія м'яти перцевої, з допоміжними речовинами, який **відрізняється** тим, що спочатку готують комплекс, для чого готують розчин етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої за допомогою пропелерної мішалки, при швидкості обертання 300-800об/хв. протягом 2-5хв., після цього зволожують  $\beta$ -циклодекстрин спочатку водою очищеною, а потім - приготованим розчином етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої при швидкості обертання мішалки 10-100об/хв. протягом 4-10хв., отриманий вологий комплекс вивантажують та сушать на стелжах протягом 2 -2,5 діб, контролюючи під час сушіння "втрату в масі при висушуванні" за допомогою аналізатора вологості, після висушування комплекс подрібнюють у діжі міксеру при швидкості обертання мішалки 50-200об/хв. протягом 20-300с та досушують його не менше 12год., далі комплекс калібрують за допомогою турбокалібратора крізь терку з розміром отворів 1,0мм при швидкості обертання крильчатки 300-800об/хв., одночасно готують допоміжні речовини - наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини, коригенти смаку, потім завантажують у бін приготований комплекс, фенобарбітал, наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини, коригенти смаку та змішують масу у змішувачі при швидкості обертання 6,0об/хв. протягом 40-50хв., далі отриману масу калібрують крізь сито з розміром отворів 0,8мм та швидкості обертання крильчатки 400-500об/хв., після цього масу знову змішують у змішувачі при швидкості обертання 6,0 об/хв. протягом 2-5хв., а кінцеву суміш переводять у форму одиничного дозування.

2

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як наповнювачі використовують речовини, що вибрані з ряду: лактоза, глюкоза, цукор, кальцію дифосфат, сорбіт, маніт, мальтодестрин, гліцин, лейцин та/або їх суміші.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як розпушувачі використовують речовини, що вибрані з ряду: крохмаль та його похідні, мікрокристалічна целюлоза, кросповідон, кроскармелоза та/або їх суміші.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як коригенти смаку використовують речовини, що вибрані з ряду: цукор, глюкоза, продукти стевії, маніт, сорбіт, аспартам та/або їх суміші.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як ковзні речовини використовують речовини, що вибрані з ряду: магнію стеарат, кальцію стеарат, кислота стеаринова, тальк, аеросил та/або їх суміші.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовують пропелерну мішалку типу Velp scientific.

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовують галогеновий аналізатор вологості HR 73.

8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовують міксер TEKNO.

9. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовують турбокалібратор BTS 200.

10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовують змішувач РМ 400.

11. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що кінцеву суміш таблетують за допомогою таблеткового преса та обезпилюють за допомогою обезпилювального пристрою та металодетектора.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що використовують таблетковий прес Kilian S250.

13. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що використовують обезпилювальний пристрій Kramer 92/750 та металодетектор LOCK MET.

14. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що кінцеву суміш заповнюють у капсули.

15. Спосіб за п. 11 або п. 14, який **відрізняється** тим, що одиничні дозування фасують термофасу-

(13) C2

(11) 81623

(19) UA

вальною блістерною машиною та упаковують за допомогою пакувальної машини.

16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що використовують термофасувальну блістерну машину TR 135.

Винахід належить до галузі медицини, зокрема до лікарських препаратів, що містять органічні активні інгредієнти, а саме, до лікарських засобів, що проявляють седативну, судинорозширювальну і спазмолітичну дію, та способів їх отримання, і може бути використаний для лікування неврозів з підвищеною дратливістю, підвищеної збудливості, безсоння, нейроциркуляторної дистонії, ранньої стадії гіпертонічної хвороби, не різко вираженого спазму серцевих судин, спазмів органів травного тракту, пов'язаних із нейровегетативними розладами.

Зростання кількості неврозів, які часто поєднуються із соматичною патологією, зокрема із захворюваннями серцево-судинної системи, обумовлюють необхідність удосконалення вже існуючих і створення нових лікарських засобів комплексної дії для їх лікування.

Для лікування зазначеної патології, як правило, застосовують міотропні засоби (спазмолітики), що діють переважно на судини, та нейротропні засоби, які діють на нервову систему - седативні, снодійні, транквілізатори.

Седативні (заспокійливі) засоби поділяються на рослинні та синтетичні. Рослинні засоби седативної дії отримують із валеріани лікарської, кропиви собачої, меліси, м'яти перцевої, пасіфлори. Зокрема кореневища та корені валеріани лікарської містять ефірну олію, головним компонентом якої є складний ефір борнеолу та ізовалеріанової кислоти, а також валеріанову кислоту, борнеол, органічні кислоти, дубильні речовини, що проявляють седативну та спазмолітичну дію. До синтетичних препаратів седативної дії, належать броміди, барбітурати в малих дозах.

Існують також комбіновані лікарські засоби, що мають як спазмолітичну, так і седативну дію.

Відомо комбінований лікарський препарат "Валокордин", що містить:

Фенобарбітал	2,0г;
Етилбромізовалеріанат	2,0г;
Олію м'ятну	0,14г;
Олію хмелю	0,02г.

[Современные лекарственные средства. Новейший справочник. "Сова", Санкт-Петербург, - 2002, с. 149-150].

Відомо комбінований лікарський препарат "Корвалол", що містить:

етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	20,0 г;
фенобарбітал	18,26г;
олію м'яти перцевої	1,42г;
спирт етиловий ректифікований	580мл;
стабілізатор	0,2г;
воду очищеної	до 1,0л.

17. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що використовують пакувальну машину MS 500.

[Современные лекарственные средства. Новейший справочник. "Сова", Санкт-Петербург, - 2002, с. 366-367].

Відомо також комбінований лікарський препарат "Корвалдин", що містить;

етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	20,0г;
фенобарбітал	18,0г;
натрію гідроокис	3,15г;
олію м'яти перцевої	1,4г;
олію хмелю	0,2г;
спирт етиловий 96% або спирт етиловий ректифікований	620мл;
стабілізатор	0,2г;
воду очищеної	до 1,0л.

[Інструкція для медичного застосування препарату, ВАР "ФАРМАК", Київ, Україна].

Дії зазначених препаратів визначаються діючими речовинами, що входять до їх складу.

Етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, що входить до складу "Корвалолу" та "Корвалдину", є седативним та спазмолітичним засобом і діє подібно до екстракту валеріани.

Фенобарбітал, що надходить до організму при прийомі "Корвалолу", "Корвалдину" та "Валокордину", чинить легкий седативний та судинорозширювальний ефект.

Олія м'яти чинить рефлекторний судинорозширювальний та спазмолітичний ефект. Рекомендовано застосовувати при нервовому збудженні, безсонні, різних невротичних станах, як судинорозширювальний засіб при стенокардії та хворобах, пов'язаних зі спазмами судин головного мозку.

Олія хмелю, що входить до складу "Корвалдину" та "Валокордину", чинить легкий седативний ефект. Етилбромізовалеріанат, що входить до складу "Валокордину", чинить седативний спазмолітичний ефект.

Найближчим до винаходу, що пропонується, є засіб для профілактики і лікування патології нервової та серцево-судинної системи "Нікорвал", який містить, мас. % :

етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	0,5-3,0;
фенобарбітал	1,5-2,0;
натрію гідроокис	0,2-0,4;
олію м'яти перцевої	0,08-0,16;
ніфедипін	0,8-2,0
спирт етиловий 96%	45-65;
воду	30-50.

[деклараційний патент України №32319, А61К 31/21, 1999].

Ніфедипін, що входить до складу "Нікорвалу", має судинорозширювальну та проти ішемічну дію, знижує артеріальний тиск.

Зазначений прототип, як і всі попередні аналоги, випускається у формі розчину і застосовується як краплі з невеликою кількістю води. Проте, застосування крапель не завжди є зручним через неможливість забезпечення точного дозування, необачність або недосвідченість хворого, що крапає даний препарат, або його критичний стан, незручність при використанні препарату в дорозі. Крім того, до складу "Нікорвалу" для розчинення етилового ефіру а-бромізовалеріанової кислоти використано спирт етиловий 96%, що при застосуванні засобу призводить до висушування слизових оболонок рота та глотки.

Через те, що до складу "Нікорвалу" входить етиловий ефір а-бромізовалеріанової кислоти, який є легко летючою і нерозчинною у воді рідиною, до цього часу не було можливості створити на основі цієї речовини тверду лікарську форму - таблеток або капсул.

Відомо спосіб отримання лікарського засобу "Нікорвал", який полягає в тому, що у змішувачі або колбі, що містить спирт етиловий, додають порціями ніфедипін та старанно перемішують до повного розчинення. Потім в іншому змішувачі або колбі, що містить воду, додають фенобарбітал, натрію гідроокис та етиловий ефір а-бромізовалеріанової кислоти невеликими порціями і перемішують до повного розчинення компонентів. Отримані два розчини змішують між собою, отримуючи прозору рідину [декларційний патент України №32319, А61К31/21, 1999].

Зазначений спосіб не дає можливості переведення у тверду лікарську форму рідких компонентів, що є у складі засобу, тобто отримання таблеток або капсул. До того ж, спосіб придатний лише для виготовлення "Нікорвалу".

В основу винаходу поставлено задачу створення підбором компонентів та їх кількості лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії твердої форми.

Друга задача, яку поставлено в основу винаходу, полягає у створенні за рахунок підбору компонентів, режимів і параметрів, послідовності етапів технологічного циклу способу отримання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії твердої форми.

Поставлену задачу вирішують тим, що лікарський засіб седативної і спазмолітичної дії, який містить етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти, фенобарбітал та олію м'яти перцевої, згідно з винаходом, додатково містить бета-циклодекстрин та допоміжні речовини для створення твердої лікарської форми, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти	1,37-10,25
фенобарбітал	1,25-9,35
олія м'яти перцевої	0,16-0,73
бета-циклодекстрин	25,00-60,0
допоміжні речовини	решта

Як допоміжні речовини містить наповнювачі, розпушувачі, коригени смаку, ковзні речовини.

Як наповнювачі використано речовини, що вибрано з ряду лактоза, глюкоза, цукор, кальцію дифосфат, сорбіт, маніт, мальтодекстрин, гліцин, лейцин та /або їх суміші.

Як розпушувачі використано речовини, що вибрано з ряду крохмалів та його похідних, мікрокристалічна целюлоза, кросповідон, кроскармелоза та/або їх суміші.

Як коригенти смаку використано речовини, що вибрано з ряду цукор, глюкоза, продукти стевії, маніт, сорбіт, аспартам та/або їх суміші.

Як ковзні речовини використано речовини, що вибрано з ряду магнію стеарат, кальцію стеарат, кислота стеаринова, тальк, аеросил та/або їх суміші.

Лікарський засіб виготовлено у твердій лікарській формі.

Як тверду лікарську форму використано таблетки або капсули.

Другу поставлену задачу вирішують тим, що у способі одержання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії шляхом змішування активних речовин, до яких входить етиловий ефір а-бромізовалеріанової кислоти, фенобарбітал та олія м'яти перцевої, з допоміжними речовинами, згідно з винаходом, спочатку готують комплекс, для чого готують розчин етилового ефіру а-бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої за допомогою пропелерної мішалки при швидкості обертання 300-800об/хв. протягом 2-5хв., після цього зволожують Р-циклодекстрин спочатку водою очищеною, а потім - приготованим розчином етилового ефіру а-бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої при швидкості обертання мішалки 10-100об/хв. протягом 4-10хв., отриманий вологий комплекс вивантажують та сушать на стежах протягом 2-2,5 діб, контролюючи під час сушіння "втрата в масі при висушуванні" за допомогою аналізатора вологості, після висушування комплекс подрібнюють у дежі міксера при швидкості обертання мішалки 50-200об/хв. протягом 20-300с та досушують його не менше 12 год., далі комплекс калібрують за допомогою турбокалібратора крізь терку з розміром отворів 1,0мм при швидкості обертання крильчатки 300-800об/хв., одночасно готують допоміжні речовини - наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини, коригени смаку, потім завантажують у бін приготований комплекс, фенобарбітал, наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини, коригени смаку та змішують масу у змішувачі при швидкості обертання 6,0об/хв. протягом 40-50хв., далі отриману масу калібрують крізь сито з розміром отворів 0,8мм та швидкості обертання крильчатки 400-500об/хв., після цього масу знову змішують у змішувачі при швидкості обертання 6,0об/хв. протягом 30-40хв., а кінцеву суміш переводять у форму одиничного дозування.

Як наповнювачі використовують речовини, що вибрано з ряду лактоза, глюкоза, цукор, кальцію дифосфат, сорбіт, маніт, мальтодекстрин, гліцин, лейцин та/або їх суміші.

Як розпушувачі використовують речовини, що вибрано з ряду крохмалів та його похідні, мікрокри-

сталічна целюлоза, кросповідон, кроскармелоза та/або їх суміші.

Як коригенти смаку використовують речовини, що вибрані з ряду цукор, глюкоза, продукти стевії, маніт, сорбіт, аспаркам та/або їх суміші.

Як ковзні речовини використовують речовини, що вибрано з ряду магнію стеарат, кальцію стеарат, кислота стеаринова, тальк, аеросил та/або їх суміші.

Використовують пропелерну мішалку типу Velp scientifica.

Використовують галогеновий аналізатор вологості HR 73.

Використовують міксер TEKNO

Використовують турбокалібратор BTS 200.

Використовують змішувач PM 400.

Кінцеву суміш можуть заповнювати за допомогою таблеткового преса та обезпильовати за допомогою обезпильовального пристрою та металодетектора.

Використовують таблетковий прес Kilian S250.

Використовують обезпильовальний пристрій Kramer 92/750 та металодетектор LOCK MET.

Кінцеву суміш можуть заповнювати у капсули.

Одиничні дозування фасують термофасувальною блістерною машиною та упаковують за допомогою пакувальної машини.

Використовують термофасувальну блістерну машину TR 135.

Використовують пакувальну машину MS 500.

Кількісний вміст етилового ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти у засобі, що заявляється, обумовлено дозою, необхідною для досягнення оптимального терапевтичного ефекту, а кількісний вміст фенобарбіталу є дозозалежним.

Як відомо, Р-циклодекстрин широко застосовують для зменшення летючості рослинних ефірних олій [Szejtli J. - Acad. Scien. Hung., 1972, 99, N 4, p.447-452] і поліпшення фізико-механічних властивостей лікарських речовин (розчинність, стабільність, біодоступність), які призначені для перорального застосування. Але застосування бета-циклодекстрину для стабілізації і поліпшення фізико-хімічних властивостей етилового ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти, особливо, в багатокомпонентних твердих лікарських формах, до теперішнього часу не було відомим. Це стало можливим завдяки створенню авторами винаходу системи комплексів допоміжних речовин, у складі яких знаходиться бета-циклодекстрин.

Таким чином, підбір компонентів та їх кількісного складу, етапів, режимів та параметрів технологічного циклу дозволяє отримати лікарський засіб седативної та спазмолітичної дії у формі таблеток або капсул, що забезпечує точність дозування і неможливість передозування через недосвідченість і необачність хворих або в критичних ситуаціях, зручність застосування засобу у дорозі.

Порушення кількісного і якісного складу лікарського засобу призводить до зниження рівня та звуження спектру його специфічної активності, а також до ускладнень технологічного характеру.

Далі наведено склад лікарського засобу, що заявляється, у формі таблеток та у формі капсул.

Склад лікарського засобу у формі таблеток з граничними значеннями усіх компонентів, мас., %:

етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	1,37-10,25
фенобарбітал	1,25-9,35
олія м'яти перцевої	0,16-0,73
$\beta$ -циклодекстрин	25,00-60,0
крохмаль	15,0-15,0
лактоза	45,00-30,7
глюкоза	15,00-10,30
мікрокристалічна целюлоза	8,22-5,80
цукор	5,00-2,37
магнію стеарат	1,00-0,50

Склад лікарського засобу, що заявляється, у формі капсул з граничними значеннями усіх компонентів, мас., %:

етиловий ефір $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти	1,37-10,25
фенобарбітал	1,25-9,35
олія м'яти перцевої	0,16-0,73
$\beta$ -циклодекстрин	25,0-60,0
крохмаль	8,00-4,30
лактоза	80,22-49,87
магнію стеарат	1,0-5,0

Спосіб отримання лікарського засобу седативної і спазмолітичної дії здійснюють наступним чином.

Спочатку зважують на вагах, наприклад, МС 600 s або SG32001/A,  $\beta$ -циклодекстрин, етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, олію м'яти перцевої. Потім готують комплекс, для чого готують розчин етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої за допомогою пропелерної мішалки, наприклад, Velp scientifica, при швидкості обертання 300-800об/хв. протягом 2-5хв. Після цього зважують воду очищену. Зволожують  $\beta$ -циклодекстрин спочатку водою очищеною, а потім - приготованим розчином етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої при швидкості обертання мішалки 10-100об/хв. протягом 4-10хв. Отриманий вологий комплекс вивантажують та сушать на стелажках протягом 2-2,5 діб. Під час сушіння контролюють "втрату в масі при висушування" за допомогою аналізатора вологості, наприклад, HR 73. Після висушування комплекс подрібнюють у деже міксера, наприклад, TEKNO, при швидкості обертання мішалки 50-200об/хв. протягом 20-300с та досушують його не менше 12год. Далі комплекс калібрують за допомогою турбокалібратора, наприклад, BTS 200, крізь терку з розміром отворів 1,0мм при швидкості обертання крильчатки 300-800об/хв.

Одночасно готують допоміжні речовини, зважуючи на вагах, наприклад, МС 600 s, в окремі пакети допоміжні речовини - наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини, коригени смаку та в місткість - фенобарбітал.

Завантажують у бін приготований комплекс, фенобарбітал, наповнювачі, розпушувачі, ковзні речовини, коригени смаку. Змішують масу у змішувачі при швидкості обертання 6,0об/хв. протягом 40-50хв. Далі отриману масу калібрують крізь сито з розміром отворів 0,8мм та швидкості обертання крильчатки 400-500об/хв. Після цього масу знову

змішують у змішувачі, наприклад, РМ 400 при швидкості обертання змішувача 6,0об/хв. протягом 30-40хв.

Далі кінцеву суміш переводять в одиничну форму - таблетки або капсули. Для виготовлення таблеток здійснюють таблетування кінцевої суміші за допомогою таблеткового преса, наприклад, Kilian S250, обезпилювання за допомогою обезпилювального пристрою, наприклад, Kramer 92/750, та металодетектора, наприклад, LOCK MET. Для виготовлення капсул кінцевою сумішшю заповнюють капсули. Далі фасують таблетки або капсули термофасувальною блістерною машиною, наприклад, TR 135, та упаковують за допомогою пакувальної машини, наприклад, MS 500.

Як наповнювачі використовують речовини, що вибрано з ряду лактоза, глюкоза, цукор, кальцію дифосфат, сорбіт, манніт, мальтодестрин, гліцин, лейцин та/або їх суміші.

Як розпушувачі використовують речовини, що вибрано з ряду крохмаль та його похідні, мікрокристалічна целюлоза, кросповідон, кроскармелоза та/або їх суміші.

Як коригенти смаку використовують речовини, що вибрані з ряду цукор, глюкоза, продукти стевії, маніт, сорбіт, ас паркам та/або їх суміші.

Як ковзні речовини використовують речовини, що вибрано з ряду магнію стеарат, кальцію стеарат, кислота стеаринова, тальк, аеросил та/або їх суміші.

Винахід пояснюють приклади.

#### Приклад 1

Спочатку зважують на вагах МС 600 s  $\beta$ -циклодекстрин, етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, олію м'яти перцевої. Потім готують комплекс, для чого готують розчин етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої за допомогою пропелерної мішалки при швидкості обертання 300об/хв. протягом 2хв. Після цього зважують воду очищену. Зволожують  $\beta$ -циклодекстрин спочатку водою очищеною, а потім - приготованим розчином етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої при швидкості обертання мішалки 10об/хв. протягом 4хв. Отриманий вологий комплекс вивантажують та сушать на стелажах протягом 2 діб. Під час сушіння контролюють "втрату в масі при висушування" за допомогою аналізатора вологості HR 73. Після висушування комплекс подрібнюють у дежі міксера TEKNO, при швидкості обертання мішалки 50об/хв. протягом 20с та досушують його 12год. Далі комплекс калібрують за допомогою турбокалібратора BTS 200 крізь терку з розміром отворів 1,0мм при швидкості обертання крильчатки 300об/хв.

Одночасно готують допоміжні речовини: наповнювачі - лактозу глюкозу, розпушувачі - крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, ковзні речовини - цукор, магнію стеарат, зважуючи їх на вагах МС 600 s в окремі пакети, а фенобарбітал - у місткість.

Завантажують у бін приготований комплекс, фенобарбітал, лактозу, глюкозу, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, цукор, магнію стеарат. Змішують масу у змішувачі при швидкості обертання 6,0об/хв. протягом 40хв. Далі отриману масу

калібрують крізь сито з розміром отворів 0,8мм та швидкості обертання крильчатки 400об/хв. Після цього масу знову змішують у змішувачі РМ 400 при швидкості обертання 6,0об/хв. протягом 30хв.

Далі кінцеву суміш переводять в одиничну форму - таблетки, для чого здійснюють таблетування кінцевої суміші за допомогою таблеткового преса Kilian S250, обезпилювання за допомогою обезпилювального пристрою Kramer 92/750 та металодетектора LOCK MET.

Далі фасують таблетки термофасувальною блістерною машиною TR 135 та упаковують за допомогою пакувального пристрою MS 500.

Лікарський засіб, що заявляється, має таке співвідношення компонентів, мас. %:

етиловий ефір альфа-	
бромізовалеріанової кислоти	10,25
фенобарбітал	9,35
олія м'яти перцевої	0,73
бета-циклодекстрин	25,00
крохмаль	5,00
лактоза	30,70
глюкоза	10,30
мікрокристалічна целюлоза	5,80
цукор	2,37
магнію стеарат	0,50

Лактоза в даному складі виконує функцію наповнювача, причому вона в даному випадку не є інертним формоутворювачем, а значною мірою визначає характер розпаду таблеток, забезпечуючи повноту та швидкість вивільнення та всмоктування активних речовин, їх стабільність.

Глюкоза в даному складі також виконує функцію наповнювача, який окрім формоутворення забезпечує проникнення вологи в пори таблетки. Одночасно з цим глюкоза разом із цукром виконує функцію корегену смаку, що важливо у зв'язку з тим, що фенобарбітал має гіркий смак, та й етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти теж має досить специфічний смак.

Цукор несе поліфункціональне навантаження: підвищує міцність глюкозно-лактозного комплексу-наповнювача, яка у даному випадку досягається при менших значеннях тиску в таблеточних пресах.

Для цієї ж мети використовують і мікрокристалічну целюлозу, для якої характерна більш пластична деформація, що також зменшує необхідні зусилля тиску в таблеткових пресах. Крім того, мікрокристалічна целюлоза, маючи менші значення питомої ваги при високих показниках текучості, підвищує текучість таблеткової суміші.

#### Приклад 2

Спочатку зважують на вагах МС 600 s  $\beta$ -циклодекстрин, етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, олію м'яти перцевої. Потім готують комплекс, для чого готують розчин етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої за допомогою пропелерної мішалки, при швидкості обертання 500об/хв. протягом 4хв. Після цього зважують воду очищену. Зволожують  $\beta$ -циклодекстрин спочатку водою очищеною, а потім - приготованим розчином етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої при швидкості обертання мі-

шалки 500об/хв. протягом 6хв. Отриманий вологий комплекс вивантажують та сушать на стелажах протягом 2 діб. Під час сушіння контролюють "втрату в масі при висушування" за допомогою аналізатора вологості HR 73. Після висушування комплекс подрібнюють у дежі міксера TEKNO, при швидкості обертання мішалки 100об/хв. протягом 150с та досушують його 13 год. Далі комплекс калібрують за допомогою турбокалібратора BTS 200 крізь терку з розміром отворів 1,0мм при швидкості обертання крильчатки 500об/хв.

Одночасно готують допоміжні речовини: наповнювач - лактозу, розпушувачі - крохмаль, ковзну речовину - магнію стеарат, зважуючи їх на вагах MC 600 s в окремі пакети, а фенобарбітал - у місткість.

Завантажують у бін приготований комплекс, фенобарбітал, лактозу, крохмаль, магнію стеарат. Змішують масу у змішувачі при швидкості обертання 6,0об/хв. протягом 45хв. Далі отриману масу калібрують крізь сито з розміром отворів 0,8мм та швидкості обертання крильчатки 450об/хв. Після цього масу знову змішують у змішувачі РМ 400 при швидкості обертання змішувача 6,0об/хв. протягом 35хв.

Далі кінцеву суміш переводять в одиничну форму - таблетки, для чого здійснюють таблетування кінцевої суміші за допомогою таблеткового преса Kilian S250, обезпилювання за допомогою обезпилювального пристрою Kramer 92/750 та металодетектора LOCK MET. Далі фасують таблетки термофасувальною блістерною машиною TR 135 та упаковують за допомогою пакувального пристрою MS 500.

Лікарський засіб, що заявляється, має таке співвідношення компонентів, мас. %:

етилловий ефір альфа-	
бромізовалеріанової кислоти	10,25
фенобарбітал	9,35
олія м'яти перцевої	0,73
бета-циклодекстрин	25,00
крохмаль	4,30
лактоза	49,87
магнію стеарат	0,50

Приклад 3

Спочатку зважують на вагах SG32001/A,  $\beta$ -циклодекстрин, етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти, олію м'яти перцевої.

Потім готують комплекс, для чого готують розчин етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої за допомогою пропелерної мішалки, при швидкості обертання 800об/хв. протягом 5хв. Після цього зважують воду очищену.

Зволожують р-циклодекстрин спочатку водою очищеною, а потім - приготованим розчином етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та

олії м'яти перцевої при швидкості обертання мішалки 100об/хв. протягом 10хв. Отриманий вологий комплекс вивантажують та сушать на стелажах протягом 2,5 діб. Під час сушіння контролюють "втрату в масі при висушування" за допомогою аналізатора вологості HR 73. Після висушування комплекс подрібнюють у дежі міксера TEKNO, при швидкості обертання мішалки 200об/хв. протягом 300с та досушують його 12,5год. Далі комплекс калібрують за допомогою турбокалібратора BTS 200 крізь терку з розміром отворів 1,0мм при швидкості обертання крильчатки 800об/хв.

Одночасно готують допоміжні речовини: наповнювач - кальцію дифосфат, розпушувачі - кросповідон, кроскармелозу, мікрокристалічну целюлозу, кори ген смаку - аспаркам, ковзну речовину - кальцію стеарат, зважуючи їх на вагах MC 600 s в окремі пакети, а фенобарбітал - у місткість.

Завантажують у бін приготований комплекс, фенобарбітал, кальцію дифосфат, -кросповідон, кроскармелозу, мікрокристалічну целюлозу, аспаркам, кальцію стеарат.. Змішують масу у змішувачі при швидкості обертання 6,0об/хв. протягом 50хв. Далі отриману масу калібрують крізь сито з розміром отворів 0,8мм та швидкості обертання крильчатки 500об/хв. Після цього масу знову змішують у змішувачі РМ 400 при швидкості обертання 6,0об/хв. протягом 40хв.

Далі кінцеву суміш переводять в одиничну форму - капсули. Далі фасують капсули термофасувальною блістерною машиною TR 135 та упаковують за допомогою пакувального пристрою MS 500.

Лікарський засіб, що заявляється, має таке співвідношення компонентів, мас. %:

етилловий ефір альфа-	
бромізовалеріанової кислоти	9,1
фенобарбітал	8,3
олія м'яти перцевої	0,64
бета-циклодекстрин	60,0
кальцію дифосфат	11,16
мікрокристалічна целюлоза	6,0
аспаркам	4,4
магнію стеарат	0,2
кальцію стеарат	0,2

У зв'язку з тим, що кальцію дифосфат має значно меншу питому вагу і потребує для пресування значних зусиль тиску, для зменшення цих показників і досягнення оптимального пресування маси таблетки необхідно збільшити кількість мікрокристалічної целюлози, яка до того ж забезпечує більш ефективну систему пор в таблетках, і, таким чином, сприяє більшій ефективності розпушувальних властивостей крохмалю.

Лікарський засіб твердої форми, що одержано за способом, який заявляється, має переваги перед лікарським засобом рідкої форми -прототипом.

Таблиця

Показники	За винаходом	За прототипом	Переваги за винаходом
Доза препарату	1-3 табл.	15-50 крапель	Зручність дозування при застосуванні
Необхідність розведення у воді	Відсутня	Необхідна	Точність дозування
Відхилення середньої маси	$\pm 2\%$	Від 7 до 24% в залежності від типу упаковки	Точність дозування
Відхилення середньої маси від кількості препарату в упаковці	Відсутнє	$\pm 16\%$	Точність дозування
Відповідність середньої маси за документами	$\pm 2\%$	+ 30 % -3%	Точність дозування

Таким чином, винахід, що заявляється, виконує поставлене завдання щодо створення фармацевтичної композиції, що має седативну і спазмолітичну дію у твердій лікарській формі і способу її одержання, завдяки яким забезпечується точність дозування діючих речовин, гарантується немож-

ливість передозування внаслідок необачності, недосвідченості або в критичних ситуаціях, забезпечується зручність і комфортність при прийомі засобу, а також його стабільність при зберіганні і застосуванні.