



(19) KG (11) 2051 (13) C1
(51) A61K 9/20 (2018.01)
A61K 36/00 (2018.01)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ И ИННОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(21) 20170104.1

(22) 28.09.2017

(46) 31.05.2018. Бюл. № 5

(71) (73) Исмаилов И. З. (KG)

(72) Зурдинов А. З.; Исмаилов И. З.; Сабирова Т. С. (KG)

(56) Патент RU № 2207116, C1, кл. A61K 9/20, 35/78, 2003

(54) Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей Padus Grayanae Maxim

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к препаратам растительного происхождения, в которых в качестве основного действующего вещества содержится сухой экстракт Padus Grayanae Maxim, обладающий иммуномодулирующими свойствами.

Задачей изобретения является получение простой, доступной, эффективной, безопасной и удобной в применении формы лекарственного средства в виде таблеток на основе сухого экстракта Padus Grayanae Maxim, исключающее процесс влажной грануляции.

Задача решается в лекарственном средстве в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей Padus Grayanae Maxim, составляющих композит веществ для прессования, включающем в качестве вспомогательных веществ микрокристаллическую целлюлозу, где экстракт Padus Grayanae Maxim используют в виде сухого порошка, при этом дополнительно содержит лактозы моногидрат, коллоидный гидрофильный высокодисперсный кремния диоксид и магния стеарат в следующих соотношениях, мас. %:

Padus Grayanae Maxim экстракт сухой	10,0-10,3
лактоза (SuperTab 30GR)	61,7-61,0
микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	26,6-26,8
кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200)	0,7-0,8
магния стеарат	1,0-1,1.

Преимуществами полученной формы в виде таблетки являются: длительность сохранения биологических активных веществ; удобство использования для больных; удобство при хранении и транспортировке; из-за отсутствия этанола применим для большей категории больных.

1 н. п. ф., 1 пр., 1 табл.

Изобретение относится к медицине, в частности к препаратам растительного происхождения, в которых в качестве основного действующего вещества содержится сухой экстракт Padus Grayanae Maxim, обладающий иммуномодулирующими свойствами.

Известно средство, обладающее иммуномодулирующим действием, представляющее собой водный экстракт, полученный из наземных частей растения Padus Grayanae Maxim, который готовится фармакопейным способом в соотношении сырья к извлечителю 1:30 (патент RU № 2038089 C1, кл. A61K 35/78, 1995).

Известна технология получения фитоэкстракта, представляющего собой водно-спиртовой экстракт из надземных частей Padus Grayanae Maxim с иммуномодулирующим действием (патент KG № 730 C1, кл. A61K 35/78, 2004).

Для приготовления 1 л фитоэкстракта в соотношении сырья к экстрагенту 1:10 использовалась нужная навеска надземных частей Padus Grayanae Maxim, измельченных до размера частиц в

2 мм, и этанол. При этом очистка фитоэкстракта осуществлялась путем отстаивания в течение трех суток при температуре не выше 8 °C с последующим фильтрованием.

Фитоэкстракт *Padus Grayanae Maxim* представляет собой жидкость светло-коричневого цвета со своеобразным специфическим запахом.

К недостаткам жидких экстрактов относятся: насыщенность их балластными веществами, извлеченными из растительного сырья; при незначительных понижениях температуры хранения или частичном испарении спирта появляется осадок; необходимость в герметической укупорке и хранении при температуре в пределах 15-20 °C; в жидких экстрактах экстрагенты занимают значительно большую часть объема; неудобны в транспортировке; являются легковоспламеняющимися препаратами. Кроме того, из-за наличия в их составе этанола противопоказаны для некоторых категорий больных, особенно детей и лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями; этанол может вызывать изменения в выраженности эффекта действующего вещества.

При создании новых препаратов из растительного сырья, большое значение имеет их готовая лекарственная форма, которая должна обеспечивать точность дозирования действующего вещества в условиях массового производства, эффективность, безопасность, удобство применения, устойчивость при транспортировке и хранении. Кроме того, использование твердых лекарственных форм обеспечивает более высокую приверженность лечению со стороны пациентов, так как применять лекарство в таблетках гораздо проще, чем делать отвары лекарственных растений или разводить спиртовую настойку. Имеет значение и удобство применения в местах (вне дома), где нет возможности налить капли в стакан, сделать настой и т. д.

Известно лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта пустырника, включающее в качестве вспомогательных веществ сахар, крахмал, стеарат кальция, поливинилпирролидон, микрокристаллическую целлюлозу, аэросил. Для изготовления таблеток смесь просеянных порошков экстракта пустырника увлажняют спиртовым раствором поливинилпирролидона, перемешивают, затем гранулируют и сушат. Затем к измельченному грануляту добавляют кальция стеарат и смесь таблетируют (патент RU № 2207116, С1, кл. A61K 9/20, 35/78, 2003).

При получении таблеток этим способом необходим процесс проведения влажной грануляции, который имеет ряд недостатков: длительное воздействие влаги на лекарственные и вспомогательные вещества; ухудшение распадаемости таблеток; необходимость использования специального оборудования; длительность и трудоемкость процесса.

Задачей изобретения является получение простой, доступной, эффективной, безопасной и удобной в применении формы лекарственного средства в виде таблеток на основе сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, исключающее процесс влажной грануляции.

Задача решается в лекарственном средстве в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*, составляющих композит веществ для прессования, включающем в качестве вспомогательных веществ микрокристаллическую целлюлозу, где экстракт *Padus Grayanae Maxim* используют в виде сухого порошка, при этом дополнительно содержит лактозы моногидрат, коллоидный гидрофильтрый высокодисперсный кремния диоксид и магния стеарат, в следующих соотношениях, мас. %:

<i>Padus Grayanae Maxim</i> экстракт сухой	10,0-10,3
лактоза (SuperTab 30GR)	61,7-61,0
микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	26,6-26,8
кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200)	0,7-0,8
магния стеарат	1,0-1,1.

Для изготовления лекарственного средства применяется сухой экстракт из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*, полученный методом лиофильной сушки.

Прямое прессование - это совокупность различных технологических приемов, позволяющих улучшить основные технологические свойства таблетируемого материала: сыпучесть и прессуемость и получить из него таблетки, минуя стадию грануляции. Способ прямого прессования, используемый при изготовлении таблеток, обладает рядом преимуществ, к ним относятся:

- получение таблеток из влаго-, термолабильных материалов и несовместимых веществ;
- сокращение времени производственного цикла за счет упразднения ряда операций и стадий;
- использование меньшего количества оборудования;
- уменьшение производственных площадей;
- снижение энерго- и трудозатрат.

Пример реализации:

Заявляемое средство получают следующим образом. Ингредиенты:

1. *Padus Grayanae Maxim* экстракт сухой - сыпучий порошок светло-желтого, желтого или светло-коричневого цвета со слабым специфическим запахом.

1. *SuperTab 30GR* - гранулированный лактозы моногидрат, наполнитель. Соответствует требованиям Фармакопеи США -Национального Формуляра, Европейской фармакопеи и Японской фармакопеи. Производитель - DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co. KG, Norten Hardenberg, Германия.

2. *Pharmacel 102* - микрокристаллическая целлюлоза, наполнитель. Соответствует требованиям Фармакопеи США - Национального Формуляра, Европейской фармакопеи и Японской фармакопеи. Производитель - DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co. KG, Norten Hardenberg, Германия.

3. *Aerosil 200* - кремния диоксид коллоидный, гидрофильный высокодисперсный, (50-60 г/л), глидант. Соответствует требованиям Фармакопеи США - Национального Формуляра и Европейской фармакопеи. Производитель - Evonik Degussa GmbH, Германия.

4. *Магния стеарат*, смазывающее. Соответствует требованиям Европейской фармакопеи. Производитель - Vega Pharma Limited, КНР.

Технологический процесс.

Подготовка активной субстанции и вспомогательных веществ:

1. Отвешивание

Отвешивание активного вещества и вспомогательных веществ производилось в отдельные чашечки из полимерного материала на аналитических весах A&DGR202 d=0.01/0.1mg, максимальная нагрузка на весы 210 г (Япония).

Условия окружающей среды в помещении весовой: температура - 21 °C, относительная влажность - 65-70 %. Дополнительного измельчения и просеивания ингредиенты не требуют.

1. Смешивание

Около половины отвешенного количества лактозы моногидрата (*SuperTab 30GR*) поместили в чистый полиэтиленовый пакет (с примерной вместимостью до 5 кг), в который добавили отвшенное количество *Padus Grayanae Maxim* экстракта сухого. Затем, предварительно плотно закрыв полиэтиленовый пакет, вручную смешивали содержимое пакета в течение 5-7 минут. После чего в пакет со смесью добавили оставшееся количество лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы (*Pharmacel 102*), а также кремния диоксида (*Aerosil 200*) и повторно произвели ручное смешивание в течение 7-10 минут. Далее к полученной смеси добавили отвшенное количество магния стеарата и вновь произвели смешивание в течение 3-4 минут.

Данная смесь приготовлена с использованием специальных вспомогательных веществ, предназначенных для прямого прессования, поэтому процесс влажной грануляции не требуется.

2. Прессование

Полученная смесь загружалась в бункер роторного таблеточного пресса ZP 1100 (КНР), предварительно подготовленного и оснащенного пуансонами и матрицами для прессования таблеток диаметром 9 мм. Пуансоны плоские, с краями для фаски, верхние пуансоны имеют выпуклую линию для риски на таблетках.

Прессование таблеток производилось под давлением 3,8 тонн. Давление предварительного прессования 0,8-1,0 тонн. На первых 100-200 таблетках была произведена регулировка глубины заполнения матриц таким образом, чтобы получились таблетки со средней массой 300 мг.

После окончания процесса таблетирования были получены плоскоцилиндрические таблетки, имеющие с одной стороны фаску и риску. Таблетки имели бежевый цвет с вкраплениями от светло-коричневого до коричневого цвета.

Далее произвели обеспыливание полученных таблеток. Для этого таблетки пропустили через специальное устройство «обеспыливатель таблеток» (TEDD02, КНР). Полученные таблетки поместили в полиэтиленовые пакеты, которые плотно закрыли и вложили в коробку.

3. Оценка качества

Оценка качества полученных таблеток с сухим экстрактом *Padus Grayanae Maxim* проводилась по следующим показателям:

- Описание (внешний вид).
- Подлинность.
- Средняя масса.
- Прочность на истирание.

- Распадаемость.
- Растворение.
- Количественное содержание БАВ (биологические активные вещества).
- Микробиологическая чистота (после упаковывания таблеток).

Описание

Плоскоцилиндрические таблетки с риской с одной стороны и фаской, бежевого цвета с вкраплениями от светло-коричневого до коричневого цвета.

Подлинность

Подлинность полученных таблеток оценивали путем сравнения времени удерживания основных пиков хлорогеновой и кофеиновой кислот на хроматограммах раствора испытуемого препарата и растворов стандартных образцов с использованием метода ВЭЖХ (высоко эффективная жидкостная хроматография).

Примечание: Подлинность препарата устанавливается в одном испытании одновременно с количественным определением биологически активных веществ (хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты). Методика проведения испытания на подлинность описана в разделе «количественное определение».

Средняя масса

Для определения средней массы таблеток использовались аналитические весы A&DGR202 d=0.01/0.1 mg, максимальная нагрузка на весы 210 г (Япония). Средняя масса таблеток 300 mg. Фактическое отклонение от средней массы таблеток составляет ±2,5 %, что входит в пределы (±5 %), установленные Европейской Фармакопеей шестого издания.

Прочность на истирание

Прочность на истирание полученных таблеток исследовалась в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи шестого издания в приборе для определения истираемости таблеток (TAR20, ERWEKA, Германия).

Истираемость полученных таблеток составила 0,6 %, что соответствует установленным Европейской Фармакопеей пределам (не более 1,0 %).

Распадаемость

Распадаемость полученных таблеток изучалась в соответствии с требованиями ГФ X (Государственной фармокопеи СССР, X издание) в приборе для определения распадаемости таблеток (ZT31, ERWEKA, Германия).

Распадаемость полученных таблеток составила 6 ± 0,2 минут, что соответствует установленным в ГФ X пределам (не более 15 мин).

Растворение

Изучение растворимости полученных таблеток проводилось в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи шестого издания [5, стр. 256, 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms] в приборе для определения растворимости таблеток (LID 6D, Vanguard Pharmaceutical Machinery, LLC, США, прибор 2 «Лопастная мешалка»).

Растворимость таблеток оценивалась по содержанию в одной таблетке биологически активного вещества - хлорогеновой кислоты, перешедшей в раствор.

Среда растворения - ацетатный буферный раствор с pH 4,5, объем среды растворения - 500 мл, скорость вращения корзинки - 50 об/мин, время растворения - 45 мин. В каждый сосуд помещали по одной таблетке.

Испытуемый раствор. Через 45 мин отбирали 50 мл из центра сосуда для растворения, фильтровали через мембранный фильтр (0,22 μm), отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Стандартный раствор хлорогеновой кислоты. 5,0 mg (точная навеска) хлорогеновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл подвижной фазы. Обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 10 минут. Доводят объем раствора до метки 0,1 моль раствором хлористоводородной кислоты и перемешивают. 2 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят до метки подвижной фазы. Фильтруют через мембранный фильтр (0,22 μm).

Определение проводят методом ВЭЖХ.

Количество хлорогеновой кислоты, перешедший в раствор через 45 мин, должно быть не менее 75 % от заявленного содержания хлорогеновой кислоты в одной таблетке.

Количественное содержание БАВ

Количественное определение действующих веществ в препарате оценивалось по двум биологически активным веществам, содержащимся в активной субстанции: хлорогеновой и кофеиновой кислот.

Для проведения анализа 1 г порошка измельченных таблеток помещают в плоскодонную колбу, добавляют 50 см³ 50 %-ного этанола, смесь нагревают на водяной бане при 55-60 °C в течение 30 мин. Экстракцию повторяют пятикратно. Спиртовые экстракты охлаждают, фильтруют и доводят их объем до 250 см³ 50 %-ным этанолом. Определение проводят методом ВЭЖХ. Содержание хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты в одной таблетке не менее 0,15 мг и 0,01 мг соответственно.

Микробиологическая чистота

Лекарственные средства, субстанции, различные готовые лекарственные формы препаратов, в том числе и таблетки, могут быть контаминырованы микроорганизмами. В соответствии с требованиями нормативной документации, допускается лимитированное количество микроорганизмов при отсутствии определенных видов, представляющих опасность для здоровья человека. Полученные таблетки подвергались испытанию на микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями ГФ РФ XII, Часть 1, с. 160. Результаты приведены в таблице 1.

Упаковка

После проведения оценки качества, таблетки упакованы по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блестер), состоящую из фольги алюминиевой, толщиной 20 микрон (покрытой термолаком со стороны, подлежащей термосвариванию, с печатью с другой стороны) и поливинилхлоридной (ПВХ) пленки толщиной 250 микрон.

Преимуществами полученной формы в виде таблетки являются: длительность сохранения биологических активных веществ; удобство использования для больных; удобство при хранении и транспортировке; из-за отсутствия этанола применим для большей категории больных.

Таблица 1

Показатели микробиологической чистоты таблеток
из сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*

Рекомендуемые требования	Соответствие требованиям
Общее число аэробных бактерий менее чем 10 ⁴ в 1 г	Соответствует
Общее число грибов менее чем 10 ² в 1 г	Соответствует
Энтеробактерий и других грамотрицательных менее чем 10 ² в 1 г	Соответствует
<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> и <i>Staphylococcus</i> отсутствуют в 1 г	Соответствует

Ф о р м у л а изобретения

Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*, составляющих композит веществ для прямого прессования, включающее в качестве вспомогательных веществ микрокристаллическую целлюлозу, отличающееся тем, что экстракт *Padus Grayanae Maxim* используют в виде сухого порошка, при этом дополнительно содержит лактозы моногидрат, коллоидный гидрофильный высокодисперсный кремния диоксид и магния стеарат в следующих соотношениях, мас. %:

<i>Padus Grayanae Maxim</i> экстракт сухой	10,0-10,3
лактоза (SuperTab 30GR)	61,7-61,0
микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	26,6-26,8
кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200)	0,7-0,8
магния стеарат	1,0-1,1.

Выпущено отделом подготовки материалов