



(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 ответ-  
ственность 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 ча-  
стей *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 прямого 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. %:

|  |           |
|--|-----------|
| <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.  |

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 извлекателю 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 °С с последующим фильтрованием.

Фитоэкстракт *Radus 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 °С; 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 таблетуют (патент RU № 2207116, С1, кл. А61К 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 *Radus Grayanae Maxim*, исключающее процесс влажной грануляции.

Задача решается в лекарственном средстве в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей *Radus Grayanae Maxim*, составляющих композит веществ для прямого прессования, включающем в качестве вспомогательных веществ микрокристаллическую целлюлозу, где экстракт *Radus 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. %:

|  |           |
|--|-----------|
| Radus 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.  |

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

Прямое прессование - это совокупность различных технологических приемов, позволяющих улучшить основные технологические свойства таблетлируемого 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 °С, 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 отвешенное 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 отвешенное 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 мг. Фактическое отклонение от средней массы таблеток составляет  $\pm 2,5$  %, что входит в пределы ( $\pm 5$  %), 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 Х (Государственной фармакопеи СССР, X издание) в приборе для определения распадаемости таблеток (ZT31, ERWEKA, Германия).

Распадаемость полученных таблеток составила  $6 \pm 0,2$  минут, что соответствует установленным в ГФ Х 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  $\mu$ m), отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

*Стандартный раствор хлорогеновой кислоты.* 5,0 мг (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  $\mu$ m).

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 см<sup>3</sup> 50 %-ного этанола, смесь нагревают на водяной бане при 55-60 °С в течение 30 мин. Экстракцию повторяют пятикратно. Спиртовые экстракты охлаждают, фильтруют и доводят их объем до 250 см<sup>3</sup> 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 контаминированы 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 (блистер), 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 <sup>4</sup> в 1 г                         | Соответствует            |
| Общее число грибов менее чем 10 <sup>2</sup> в 1 г                                    | Соответствует            |
| Энтеробактерий и других грамотрицательных менее чем 10 <sup>2</sup> в 1 г             | Соответствует            |
| <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> и <i>Staphylococcus</i> отсутствуют в 1 г | Соответствует            |

#### **Формула 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

Государственная служба интеллектуальной собственности и инноваций при Правительстве Кыргызской Республики,  
720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03