



(51) МПК

A61K 36/533 (2006.01)*A61K 9/20* (2006.01)*A61P 25/20* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015109954/15, 20.03.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.03.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 20.03.2015

(45) Опубликовано: 10.07.2016 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2012124704 А, 20.12.2013, формула изобретения п.9. Оптимизация состава и технологии препарата бисакодил таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. 5 мг (N3 май 2013) Перечень данных [он-лайн] 03.05.2015 [Найдено 2015.12.03.]-найдено из Интернет: URL: (см. прод.)

Адрес для переписки:

420091, г. Казань, ул. Беломорская, 260, ОАО
"Татхимфармпрепараты"

(72) Автор(ы):

Ханнанов Тимур Шамилович (RU),
Анисимов Александр Николаевич (RU),
Хамидуллин Рустем Тафкилевич (RU),
Газизова Наиля Ганиевна (RU),
Авдоница Нина Николаевна (RU),
Тухватуллина Гульназ Наилевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Открытое Акционерное Общество
"Татхимфармпрепараты" (RU)

(54) СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПУСТЫРНИКА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к средству растительного происхождения, обладающему седативным действием. Средство седативного действия на основе сухого экстракта пустырника в виде порошка выполнено в виде таблеток и включает микрокристаллическую целлюлозу, лактозы моногидрат, поливинилпирролидон, стеарат кальция или магния, тальк, карбоксиметилкрахмал натрия (примогель), взятые в определенном количестве, при этом таблетки покрыты оболочкой. Способ приготовления вышеописанного средства, заключающийся в том, что в смеситель загружают

экстракт пустырника сухого, МКЦ, лактозу моногидрат и перемешивают 5 минут, гранулируют 10%-ным водным раствором поливинилпирролидона, проводят влажную грануляцию, сушку, опудривание массы примогелем, стеаратом кальция или магния и тальком, проводят сухую грануляцию, стадию таблетирования и полученные ядра таблеток покрывают оболочкой. Вышеописанные таблетки характеризуются распадаемостью 12-14 минут, увеличенной сыпучестью таблеточной массы до 6 г/с и прочностью более 90 Н. 2 н. и 5 з.п. ф-лы, 5 пр.

(56) (продолжение):

<http://pharmjournal.ru/articles/stati/tabletki-pokryityie-kishechnorastvorimoj-obolochkoj-3-maj-2013>. RU 2207116 C1, 27.06.2003. RU 2145230 C1, 10.02.2000. CN 102293818 A, 28.12.2011.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 589 507** (13) **C1**

(51) Int. Cl.

A61K 36/533 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2015109954/15, 20.03.2015**

(24) Effective date for property rights:
20.03.2015

Priority:

(22) Date of filing: **20.03.2015**

(45) Date of publication: **10.07.2016** Bull. № 19

Mail address:

**420091, g. Kazan, ul. Belomorskaja, 260, OAO
"Tatkhimfarmpreparaty"**

(72) Inventor(s):

**KHannanov Timur SHamilovich (RU),
Anisimov Aleksandr Nikolaevich (RU),
KHamidullin Rustem Tafkilevich (RU),
Gazizova Nailya Ganievna (RU),
Avdonina Nina Nikolaevna (RU),
Tukhvatullina Gulnaz Nailevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Otkrytoe Aktsionernoe Obshchestvo
"Tatkhimfarmpreparaty" (RU)**

(54) AGENT BASED ON DRY MOTHERWORT EXTRACT AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention relates to pharmaceutical industry, namely to herbal agent possessing sedative action. Sedative agent on the basis of the powdered motherwort dry extract is made in the form of pills and contains microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, polyvinylpyrrolidone, calcium or magnesium stearate, talc, sodium carboxy-methyl starch (primogel), that are taken in certain proportions, the pills have a coating. Method of preparing the said agent: a mixer is loaded with dry motherwort extract, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, which

are mixed for 5 minutes and granulated with 10 % aqueous solution of polyvinyl pyrrolidone, this is followed by wet granulation, drying, powdering the mixture with primogel, calcium or magnesium stearate and talc, then dry granulation, tableting and coating obtained pill cores.

EFFECT: above pills are characterised by disintegration within 12-14 minutes, increased flowability of up to 6 g/s and strength that is higher than 90 N.

7 cl, 5 ex

R U 2 5 8 9 5 0 7 C 1

R U 2 5 8 9 5 0 7 C 1

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и медицине, а также к пищевой промышленности, а именно к средствам растительного происхождения, в частности к препаратам на основе экстрактов лекарственных растений, где действующим веществом является биологически активный растительный компонент - сухой экстракт пустырника в виде порошка.

В настоящее время пустырник является одним из самых распространенных лекарственных растений, используемый как самостоятельно (пат. РФ 2145230), так и в различных сборах (пат. РФ 2137496, 2164146). Средство может быть зарегистрировано и выполнено в виде лекарственного средства, а также как биологически активная добавка к пище (БАД).

Экстракт пустырника рекомендуется для реализации населению в качестве дополнительного источника флавоноидов для лиц с нарушениями функционального состояния нервной и сердечно-сосудистой системы. Пустырник оказывает успокаивающее действие, нормализует сердечный ритм, увеличивает силу сердечных сокращений, проявляет спазмолитические и гипотензивные свойства. Пустырник способствует снятию нервного напряжения при повышенной нервной возбудимости, неврозах, начальных стадиях гипертензии. Помогает при бессоннице, облегчает наступление сна, улучшает качество и продолжительность сна.

Известны препараты на основе жидких или густых экстрактов пустырника или их комбинаций в виде настоек, бальзамов, эликсиров, сиропов, суспензий, капель для приема внутрь.

Известны лекарственные формы или БАДы в виде сборов измельченных лекарственных растений, порошков.

Известен состав БАДа, обладающий седативным действием, содержащий пустырник, хмель, овес, боярышник, мелиссу или мяту, кориандр, донник (RU 2138280 C1, 27.09.1999).

Пустырник как седативное средство применяется в виде настоя, настойки, экстракта (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд. перераб., испр. и доп. - М.: РИА «Новая волна», 2007, с. 88). Также пустырник входит в состав многочисленных сборов и комплексных препаратов седативного действия (патенты РФ 2019185, 2223778, 2278684, 2281111, 2295968, 2298413).

Для изготовления лекарственного средства применяется либо измельченное сырье, либо брикеты, которые необходимо предварительно настаивать в горячей кипяченой воде, что крайне неудобно для применения. Кроме того, биологическая активность такой настойки низкая.

Известна настойка, содержащая измельченный пустырник в 70% спирте, и экстракт пустырника, содержащий резанную траву пустырника и также спирт этиловый.

Недостатками спирто-водных извлечений является то, что этанол может вызывать изменения в выраженности эффекта действующего вещества, а также и реакции на него пациента (М.Д. Машковский. Лекарственные средства. М., 2001).

Для введения внутрь препарата, особенно при длительном курсе лечения, наиболее подходящими являются твердые формы. Таблетка является одним из самых удобных и технологичных видов выполнения твердых лекарственных форм. Лекарственная форма в виде таблеток имеет ряд преимуществ перед жидкими лекарственными формами, а именно: малый объем, возможность точного дозирования в условиях массового производства, удобство применения, хранения и транспортировки.

Пустырник, как и большинство субстанций растительного происхождения, не обладает способностью к прямому таблетированию. Поэтому для создания стабильной

в течение достаточно долгого времени, удовлетворяющей фармакопейным требованиям лекарственной формы и технических условий (ТУ) на БАД, необходимо вводить вспомогательные вещества в количествах, определяемых фармацевтической и терапевтической целесообразностью.

5 Известны способы приготовления таблетированных форм с использованием густых и жидких экстрактов лекарственных растений для гранулирования таблеточной массы.

Известны таблетки на основе экстракта пустырника, содержащие в качестве вспомогательных веществ сахар молочный или глюкозу, крахмал, тальк, кальция стеарат или магния стеарат (пат. РФ 2145230). Для изготовления таблеток используют жидкий экстракт пустырника, загущенный в выпарном аппарате до содержания сухих веществ не менее 50%, в который вводили вспомогательные вещества. Массу нагревали, сушили и гранулировали. Полученный гранулят опудривали и таблетировали.

Основным недостатком известного препарата является низкая его механическая прочность при производстве, что влечет за собой большие потери сырья, неудовлетворительное (менее 75% в течение 45 мин) высвобождение активного начала, а также недостатком является горький вкус препарата.

Наиболее близкими по значению и совокупности существенных признаков к заявляемому изобретению является лекарственное средство в виде таблеток (RU 2207116) на основе экстракта пустырника - 7-14 мас. % и вспомогательных веществ: микрокристаллической целлюлозы - 15-23 мас. %, крахмала - 14-20 мас. %, поливинилпирролидона - 2-4 мас. %, стеарата кальция - 0,5-1 мас. % и остальное сахара до 100 мас. %. Экстракт пустырника используют в виде сухого порошка.

Недостатком данного состава и способа получения является использование спирта и сахара и неудовлетворительное (менее 75% в течение 30 мин) высвобождение активного начала, а также недостатком является горький вкус.

Наиболее близким аналогом (прототипом) к предложенной нами группе решений является лекарственное средство в виде таблеток (RU 2012124704 А), состав по варианту 2.

Запатентованы следующие технические решения: состав таблеток, способ получения таблеток, состав оболочек и способы получения покрытий.

Вариант 2

мас. %:

35	Сухой экстракт растений или их смеси в виде порошка	1-25
	МКЦ 101	20-60
	Лактоза моногидрат	20-70
	Поливинилпирролидон	0,1-10
	Аэросил	0,1-5
	Стеарат кальция	0,1-1
40	или магния	
	Тальк	0,1-3

Состав с действующим веществом - экстрактом пустырника:

Пример 2

Состав на 1 таблетку, мас. %:

45	Пустырника экстракт сухой	7,0
	МКЦ 101	38,9
	Лактозы моногидрат	50
	Аэросил	0,6
	Тальк	2,0

Стеарат кальция	0,5
Поливинилпирролидон	1,0

Предлагаемый способ состоит из следующих стадий: в смеситель загружают порошок сухого экстракта пустырника, МКЦ 101, лактозы моногидрат, аэросил, перемешивают 5 мин и увлажняют 10%-ным водным раствором поливинилпирролидона с/м, перемешивают 5 мин, проводят влажную грануляцию (сито 2×2 мм), сушку, сухую грануляцию (сито 1×1 мм), опудривание и таблетирование.

При проведении анализов было установлено, что недостатком данного состава и способа получения в случае исполнения с экстрактом пустырника является несоответствие полученных таблеток показателю распадаемости. Распадаемость таблеток п/о - более 30 мин (норма: не более 30 мин).

Так как состав №2 по варианту 2 не соответствует по показателю распадаемости, были проведены дополнительные работы и экспериментальным путем подобран оптимальный состав и способ получения таблеток экстракта пустырника п/о, устраняющие данный недостаток. Данный состав и заявлен в качестве изобретения в предлагаемой заявке.

Задачей изобретения является разработка средства, где действующим веществом является биологически активный растительный компонент - сухой экстракт пустырника в виде сухого порошка в фармацевтически приемлемых соотношениях с улучшенными показателями распадаемости и высвобождения активного начала.

Также задачей изобретения является разработка средства, где действующим веществом является биологически активный растительный компонент - сухой экстракт пустырника в виде сухого порошка в фармацевтически приемлемых соотношениях; упрощение способа, технологичности производства; исключение использования спирта в производстве; возможность воспроизведения средства в виде биологически активной добавки или в виде лекарственного средства в форме: таблеток, покрытых оболочкой. Также задачей является улучшение вкусовых качеств.

Поставленные задачи решаются тем, что в качестве действующего вещества используют биологически активный растительный компонент - сухой экстракт пустырника в виде порошка в фармацевтически приемлемых соотношениях. Экспериментальным путем подобран состав и способ получения средства в форме таблеток. Для улучшения вкусовых качеств подобраны составы оболочек с учетом показателя распадаемости и высвобождения активного начала.

Лекарственная форма и БАДы в виде таблеток имеет ряд преимуществ перед жидкими лекарственными формами и БАДами, а именно: малый объем, возможность точного дозирования в условиях массового производства, удобство применения, хранения и транспортировки.

Также преимуществами применения таблеток, по сравнению с другими лекарственными формами препаратов и БАДов:

- Применять их в таблетках гораздо проще, чем делать отвары лекарственных растений или разводить спиртовую настойку.

- Возможность использования тем людям, которым противопоказано применение спиртосодержащего раствора.

- Удобство применения в местах (вне дома), где нет возможности налить капли в стакан, сделать настой.

Техническим результатом является разработка состава и способа получения лекарственного средства или БАДа в форме таблеток на основе биологически активного растительного компонента - сухого экстракта пустырника в виде порошка с

улучшенными показателями распадаемости и высвобождения активного начала,, с достаточной механической прочностью, твердостью, а так же с хорошей стабильностью путем качественного и количественного подбора вспомогательных веществ.

При совершенствовании технологий действующего фармацевтического производства, как и при разработке лекарственной формы, так и БАДов важную роль играют вспомогательные вещества, выбор которых должен быть обоснован после оценки их физико-химических и технологических характеристик, изучения их влияния на эффективность, безопасность и стабильность лекарственных препаратов

Выбор вспомогательных веществ - важнейшая задача для технолога, работающего на современном фармацевтическом производстве, правильное решение которой помогает не только создать безопасное и эффективное лекарственное средство, но и повысить экономическую эффективность производства, уменьшить затраты на оборудование и персонал. Правильный выбор вспомогательного вещества позволяет придать таблетке необходимую твердость, улучшить механическую стабильность, достичь нужной растворимости, заданного времени высвобождения. Для этих целей по-прежнему достаточно широко применяются традиционные вспомогательные, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактозы моногидрат, аэросил, Примогель (или другая торговая марка дезинтегранта на основе натрия карбоксиметилкрахмала), магния и кальция стеараты, соотношение которых в таблеточной массе может варьировать в зависимости от специфических характеристик активной субстанции для получения таблетированной лекарственной формы надлежащего качества.

Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) является одним из высокопрессуемых материалов. Это - уникальное вещество, совмещающее в себе связующие, скользящие и разрыхляющие свойства при достаточной текучести и высокой прессуемости, которая объясняется наличием водородных связей между частицами, образующимися в процессе пластической деформации при таблетировании.

Также техническим результатом является состав и способ получения оболочки с целью улучшения вкусовых качеств средства с учетом показателя распадаемости и высвобождения активного начала. Нанесение оболочек преследует следующие цели: придать таблеткам красивый внешний вид, увеличить их механическую прочность, скрыть неприятный вкус, запах, защитить от воздействия окружающей среды (света, влаги, кислорода воздуха), локализовать или пролонгировать действие лекарственного вещества, защитить слизистые оболочки пищевода и желудка от разрушающего действия лекарственного вещества.

Также техническим результатом является разработка составов оболочек без использования красителей с целью уменьшения затрат на производство и с целью сохранения вкуса оболочек (красители имеют неприятный привкус и обладают небольшими канцерогенными свойствами). При хранении и при воздействии света оболочки с красителями имеют свойство выгорать, т.е. меняется цвет препарата.

Также техническим результатом является исключение из состава лекарственного средства спирта, который является пожароопасным веществом, таким образом достигаются безопасные условия труда.

Так же техническим результатом является изготовление средства в форме таблеток, что улучшает удобство применения, хранения и транспортировки.

Технический результат предложенного изобретения достигается в составе и способе получения средства в форме таблеток на основе биологически активного растительного компонента - сухого экстракта пустырника в виде порошка при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Сухой экстракт пустырника в виде порошка	7,0
Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)	35,5
Лактозы моногидрат	50,0
Поливинилпирролидон	1,0
Карбоксиметилкрахмал натрия (Примогель)	4,0
Стеарат кальция или магния	0,5
Тальк	2,0

Предлагаемый способ состоит из следующих стадий: в смеситель загружают экстракт пустырника сухого, МКЦ, лактозу моногидрат и перемешивают 5 минут, гранулируют 10%-ным водным раствором поливинилпирролидона, проводят влажную грануляцию, сушку, опудривание массы примогелем, стеаратом кальция или магния и тальком, проводят сухую грануляцию, стадию таблетирования и полученные ядра таблеток покрывают оболочкой.

В данном составе в качестве наполнителя подобраны микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) и лактозы моногидрат в указанных соотношениях. Наполнители влияют на скорость высвобождения, скорость и полноту всасывания лекарственного вещества, а также его стабильность, поэтому их выбор в каждом конкретном случае научно обоснован. Экспериментально нами установлено оптимальное соотношение МКЦ и лактозы моногидрата, что привело к увеличению сыпучести таблетной массы до 6,0 г/с и прочности более 90 Н.

Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) - очищенная, частично деполимеризованная альфа-целлюлоза, получаемая в результате обработки древесной пульпы минеральными кислотами, применяется в качестве связующего и наполнителя в таблеточных рецептурах. Возможно использование любой марки МКЦ, но предпочтительнее использование МКЦ марки 101. МКЦ 101 имеет более мелкие частицы и при использовании влажной грануляции является достаточным. Другие марки МКЦ получают гранулированием, представляют форму пеллет, недостатком является стоимость. Использование этих марок МКЦ приведет к удорожанию средства.

Лактозы моногидрат обладает высокой стабильностью, низкой гигроскопичностью, относительно малой ценой и разнообразными функциональными свойствами, применяется в качестве связующего и наполнителя в таблеточных рецептурах.

В качестве связующего средство содержит поливинилпирролидон.

Поливинилпирролидон (ПВП) - синтетический полимер-гамма-виниллактam N-аминомасляной кислоты. Меняя условия синтеза, можно получать полимеры винилпирролидона с разной молекулярной массой: низкомолекулярный (молекулярная масса 6-10 кД или 6000-10000), среднемолекулярный (25-40 кД) и высокомолекулярный (40-60 кД). ПВП обладает способностью образовывать комплексы с разными веществами. Препараты ПВП представляют собой порошки, легко растворимые в воде и 95° спирте. Препараты индифферентны для организма, не расщепляются ферментами, выводятся в неизмененном виде почками. В фармацевтической промышленности ПВП может применяться для пролонгирования действия лекарств и, как связующее, при изготовлении таблеток. При введении его в лекарственные смеси, последние легко таблетуются без добавления инертного наполнителя, в результате чего уменьшается вес и объем таблеток. Возможно использование ПВП с любой молекулярной массой, но предпочтительнее использование среднемолекулярного поливинилпирролидона. Использование других марок поливинилпирролидона может привести к удорожанию средства.

Применение таких вспомогательных веществ как стеарат кальция, стеарат магния, тальк или их комбинации в качестве скользящего создает на поверхности такой лекарственной формы как таблетка, тонкую пленку, которая придает ей скользящий эффект и облегчает заглатывание таблетки при приеме внутрь, кроме того, такие

5 вспомогательные вещества увеличивают сыпучесть таблетлирующей массы.

В качестве дезинтегранта выбран карбоксиметилкрахмал натрия - примогель.

Представляет собой модифицированный крахмал, простой эфир крахмала, водорастворимое анионное полимерное соединение. Он не имеет запаха, нетоксичный. Представляет собой белый или желтый порошок, без вкуса и запаха, легко поглощает

10 влагу. Растворим в воде с образованием коллоидных растворов, стабилен. Растворим в спирте, эфире, хлороформе и других органических растворителях. Продукт является стабильным в водном растворе.

Для обеспечения приемлемой распадаемости таблеток использовали в составе средства - Примогель (карбоксиметилкрахмал натрия) в количестве 4 %, здесь он играет

15 роль супердезинтегранта. Примогель нейтрализует негативное влияние магния или кальция стеарата на прочность и распадаемость таблеток. Отличием составов предлагаемых таблеток-ядер от прототипа являются:

1. Исключение из состава аэросила и замена его на примогель, что позволило уменьшить распадаемость таблеток. Распадаемость таблеток заявленного состава - от

20 12 до 14 мин (норма не более 30 мин), распадаемость таблеток, изготовленных по составу Д1 (RU 2012124704) более 30 мин. Примогель также нейтрализует негативное влияние магния или кальция стеарата на прочность и распадаемость таблеток.

2. Разные соотношения микрокристаллической целлюлозы и лактозы моногидрата - 35,5/50,0 (в предлагаемой заявке) и 38,9/ 50,0 (в Д1 - RU 2012124704), что увеличило

25 показатель сыпучести - 17-19 г/сек (в предлагаемой заявке) и 11-13 г/сек (в Д1 - RU 2012124704). Оптимальное соотношение МКЦ и лактозы моногидрата привело к увеличению сыпучести таблеточной массы до 6,0 г/с и прочности более 90 Н.

Способы изготовления таблеток-ядер также имеют различия.

Предлагаемый способ состоит из следующих стадий: в смеситель загружают экстракт

30 пустырника сухого, МКЦ, лактозу моногидрат и перемешивают 5 минут, гранулируют 10% водным раствором поливинилпирролидона, проводят влажную грануляцию, сушку, опудривание массы примогелем, стеаратом кальция или магния и тальком, проводят сухую грануляцию, стадию таблетирования и полученные ядра таблеток покрывают оболочкой.

Способ по Д1 состоит из следующих стадий: в смеситель загружают порошок сухого экстракта пустырника, МКЦ 101, лактозы моногидрат, аэросил, перемешивают 5 мин и увлажняют 10%-ным водным раствором поливинилпирролидона с/м, перемешивают

40 5 мин, проводят влажную грануляцию (сито 2×2 мм), сушка, сухую грануляцию (сито 1×1 мм), опудривают, таблетуют. Возможен вариант покрытия полученных ядер

таблеток. Составы покрытий и способы нанесения также имеют различия. В заявленном

средстве разработаны составы оболочек без использования красителей с целью уменьшения затрат на производство и с целью сохранения вкуса оболочек (красители имеют неприятный привкус и обладают небольшими канцерогенными свойствами). При хранении и при воздействии света оболочки с красителями имеют свойство

45 выгорать, т.е. меняется цвет препарата, что в свою очередь приводит к сокращению срока годности препарата.

Преимуществом заявленных составов оболочек и технологий покрытий является экономия сырья, затрат времени на проведение стадий покрытия, а также улучшение

качества оболочек и удлинение срока годности препарата. Вариант покрытия пленочной оболочкой в заявленном средстве. При покрытии оболочкой использовали смесь "Opadry" фирмы "Colorcon" (США), или пленкообразователи Колликут фирмы "BASF" (Германия), или Ойдрагит фирмы "Рем-фарма" (Германия), а также покрытия на основе целлюлозных производных, обеспечивающих растворение действующего вещества в желудке. Готовили 15%-ную водную суспензию на основе любого пленкообразователя. Покрытие таблеток проводили при температуре 40-42°C. Получили очень хорошее пленочное покрытие. Так как в пленкообразующие смеси не вводили красители, таблетки получились приятного белого цвета. Вес таблеток Экстракта пустырника 14 мг, покрытых оболочкой - 0,208 г. Количественное содержание флаваноидов в пересчете на рутин - 0,134 г (норма не менее 0,06 г). Распадаемость таблеток - от 12 до 14 мин (норма не более 30 мин).

Вариант покрытия сахарной оболочкой в заявленном средстве:

Пример 5

15	Состав на 1 таблетку оболочки:	г .	или	мас. %
	1. Сахар (сахароза)	- 0,1359036 г		75,5
	2. Поливинилпирролидон н/м	- 0,0024074 г		1,34
20	3. Магний гидроксикарбонат	- 0,0352160 г		19,56
	4. Титана диоксид	- 0,0034654 г		1,93
	5. Тальк	- 0,000225 г		0,125
25	6. Кремний диоксид коллоидный – (Аэросил)	- 0,0024524 г		1,362
	7. Воск пчелиный	- 0,0000902 г		0,050
	8. Желатин пищевой	- 0,0002400 г		0,133
30	Вес оболочки	- 0,18 г.		100,0 %

Вес таблеток Экстракта пустырника с сахарной оболочкой 0,38 г. Краткая технология покрытия таблеток-ядер сахарной оболочкой:

1. Нанесение изолирующего слоя из раствора ПВП н/м и желатина.
2. Нанесение неокрашенной суспензии (сахарный сироп, магний гидроксикарбонат, раствор ПВП, титана диоксид)
3. Глянцевание таблеток (воск и тальк).

Состав и технология позволяют получить блестящее ровное стабильное покрытие, причем обладающее приятным сладким вкусом. Так как в состав покрытия не вводили красители таблетки получились блестящего белого цвета.

В прототипе Д1 составы и способы получения покрытий другие.

Вариант покрытия сахарной оболочкой:

Состав на 1 таблетку оболочки:

45	Сахар (сахароза)	0,1359036
	Поливинилпирролидон н/м	0,0024074
	Магния гидроксикарбонат	0,0351438
	Титана диоксид	0,0034654
	Тальк	0,000225

Кремния диоксид коллоидный

(аэросил)	0,0024524
Тропеолин «0»	0,0000672
Воск пчелиный	0,0000902
Желатин пищевой	0,0002400
Вес оболочки:	0,18 г

Краткая технология покрытия таблеток-ядер сахарной оболочкой:

1. Нанесение изолирующего слоя из раствора ПВП и желатина.

2. Нанесение неокрашенной суспензии (сахарный сироп, магний гидроксикарбонат, раствор ПВП, титана диоксид).

3. Нанесение окрашенной суспензии (сахарный сироп, магний гидроксикарбонат, раствор ПВП, титана диоксид, тропеолин «0»).

4. Глянцевание таблеток.

Вариант покрытия пленочной оболочкой.

Для покрытия использовали Opadry II Yellow 12%. водную суспензию. Покрытие таблеток проводили при температуре 40-42°C. Получили очень хорошее пленочное покрытие, но распадаемость таблеток п/о - более 30 мин (норма: не более 30 мин).

Пример 1. Предлагается один из вариантов средства при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

Сухой экстракт пустырника в виде

порошка	7,0
Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)	35,5
Лактозы моногидрат	50,0
Поливинилпирролидон	1,0
Карбоксиметилкрахмал натрия (Примогель)	4,0
Стеарат кальция	0,5
Тальк	2,0

Полученные таблетки имеют хороший внешний вид, прочность 12-13 кгс/см², истираемость - менее 0,17%.

Пример 2. Предлагается один из вариантов средства при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

Сухой экстракт пустырника в виде порошка	7,0
Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)	35,5
Лактозы моногидрат	50,0
Поливинилпирролидон	1,0
Карбоксиметилкрахмал натрия (Примогель)	4,0
Стеарат магния	0,5
Тальк	2,0

Полученные таблетки имеют хороший внешний вид, прочность 12-14 кгс/см², истираемость - менее 0,18%.

Пример 3. Предлагается один из вариантов средства при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

Сухой экстракт пустырника в виде порошка	7,0
--	-----

Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ 101)	35,5
Лактозы моногидрат	50,0
Поливинилпирролидон с/м	1,0
Карбоксиметилкрахмал натрия (Примогель)	4,0
Стеарат кальция или магния	0,5
Тальк	2,0

Полученные таблетки имеют хороший внешний вид, прочность 11,5-12 кгс/см², истираемость - менее 0,17%.

Таблетки, полученные по примеру 1, 2 и 3 покрыты оболочкой. (Примеры оболочек рассмотрены ниже). Оболочка позволяет скрыть горький вкус действующего вещества - экстракта пустырника.

Вариант покрытия пленочной оболочкой

Пример 4

При покрытии оболочкой использовали смесь "Opadry" фирмы "Colorcon" (США), или пленкообразователи Колликут фирмы "BASF" (Германия), или Ойдрагит фирмы "Рем-фарма" (Германия), а также покрытия на основе целлюлозных производных, обеспечивающих растворение действующего вещества в желудке. Готовили 15%-ную водную суспензию на основе любого пленкообразователя. Покрытие таблеток проводили при температуре 40-42°C. Получили очень хорошее пленочное покрытие. Так как в пленкообразующие смеси не вводили красители таблетки получились приятного белого цвета. Вес таблеток Экстракта пустырника 14 мг, покрытых оболочкой - 0,208 г. Количественное содержание флавоноидов в пересчете на рутин - 0,134 г (норма не менее 0,06 г). Распадаемость таблеток - от 12 до 14 мин (норма не более 30 мин).

Вариант покрытия сахарной оболочкой:

Пример 5

Состав на 1 таблетку оболочки:	г .	или	мас. %
1. Сахар (сахароза)	- 0,1359036 г		75,5
2. Поливинилпирролидон н/м	- 0,0024074 г		1,34
3. Магний гидроксикарбонат	- 0,0352160 г		19,56
4. Титана диоксид	- 0,0034654 г		1,93
5. Тальк	- 0,000225 г		0,125
6. Кремний диоксид коллоидный – (Аэросил)	- 0,0024524 г		1,362
7. Воск пчелиный	- 0,0000902 г		0,050
8. Желатин пищевой	- 0,0002400 г		0,133
Вес оболочки	- 0,18 г.		100,0 %

Вес таблеток Экстракта пустырника с сахарной оболочкой 0,38 г.

Краткая технология покрытия таблеток-ядер сахарной оболочкой:

4. Нанесение изолирующего слоя из раствора ПВП н/м и желатина.

5. Нанесение неокрашенной суспензии (сахарный сироп, магний гидроксикарбонат, раствор ПВП, титана диоксид)

6. Глянцевание таблеток (воск и тальк).

Состав и технология позволяют получить блестящее ровное стабильное покрытие, причем обладающее приятным сладким вкусом. Так как в состав покрытия не вводили красители таблетки получились блестящего белого цвета. Вес одной таблетки п/о - 380 мг, диаметр таблетки-ядра - 8 мм, радиус кривизны 0,75 Д. Распадаемость таблеток - от 15 до 18 мин (норма не более 30 мин).

Возможны оба варианта покрытий. Покрытие средства сахарной оболочкой позволяет получить приятные на вкус сладкие блестящие таблетки белого цвета. Покрытие средства пленочной оболочкой позволяют получить матовые таблетки белого цвета без вкуса, что предпочтительнее для больных сахарным диабетом.

Состав и способ получения таблеток пустырника, покрытых оболочкой описаны приведенными выше примерами, но не ограничиваются ими.

Заявляемое средство обеспечивает указанное фармакологическое действие, соответствует требованиям Государственной фармакопеи XI изд. И ТУ, стабильна при хранении и имеет срок годности не менее двух лет. Может выпускаться в виде биологически активной добавки или в виде лекарственного средства.

Терапевтический эффект средства был апробирован на 30 добровольцах в возрасте от 30 до 60 лет, которые принимали лекарственные средства на основе пустырника, валерианы и боярышника. У больных были жалобы на головные боли, сердечные боли после нервных напряжений, раздражительность, беспокойства, бессонница.

Испытания были проведены следующим образом:

15 человек принимали только пустырник таблетки, другая группа - таблетки пустырника, покрытые оболочкой (сахарной или пленочной). Опрос после лечения дал следующие результаты.

1 группа отметила:

- неприятный вкус препарата; желание или запить или заесть чем-то, чтобы убрать это послевкусие;
- удобство таблетки в том, что их можно носить с собой и принимать даже в дороге;
- эффективность этого средства хорошая, начинает действовать в течение пяти минут;
- таблетки легко дозируются, можно в зависимости от состояния организма, возраста использовать различные количества;

Общее впечатление: желание улучшить вкус препарата.

2 группа отметила:

- улучшение вкуса препарата. Покрытые пленочной оболочкой- не имеют вкуса, покрытые сахарной оболочкой - приятный сладкий вкус.
- удобство таблетки;
- физиологически легкое успокаивающее действие;
- эффект очень мягкий, едва ли можно заметить, что таблетка начала действовать;
- приятный внешний вид препарата;
- облегчение проглатывания препарата.

Общее впечатление:: более мягкий седативный эффект, приятный вид и вкус препарата.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. "Лекарственные средства", изд-е 15-е, "Новая волна", 2005 г.
2. "Синтетические и биологические полимеры в фармации". М., 1990 г.
3. Исследования И.О. ОАО "Татхимфармпрепараты".
4. Платная база данных ФИПС в сети "Интернет".
5. Ажгихин И.С. Технология лекарств / М.: Медицина, 1975.

6. RU 2145230 C1, 10.02.2000.

7. ПУЛАТОВА Т.П. и др. Получение сухих препаратов из пустырника пятилопастного. Тезисы докладов Всесоюзной конференции 29.06-01.07.1989. - Л., 1989, с. 137.

5 8. КИСИЛЕВА Т.Л. Пустырник. - М.: Медицинская помощь, 1993, №3, с. 50-52.

9. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1, 2. МЗ СССР - 11-е изд.

10. О.И. Белова, В.В. Карчевская, Н.А. Кулаков и др. Технология лекарственных форм в 2-х томах. Учебник для вузов. Т. 1.

11. Алюшин М.Т., Артемьев А.И., Тракман Ю.Г. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике. М.: «Медицина». - 1974. - 152 с.

12. Голиков С.Н., Гурьянов Г.А., Козлов В.К. Пути и способы пролонгирования действия лекарственных средств (состояние вопроса и перспективы) // Фармакология и токсикология, 1989. №2. - С. 5-15.

13. Ясиницкий Б.Г. Корригенты запаха и вкуса в производстве лекарственных препаратов / Б.Г. Ясиницкий, Е.Б. Дольберг, Т.В. Медведева. М.: УБНТИМедпром, 1987. - 27 с.

Формула изобретения

1. Средство седативного действия на основе сухого экстракта пустырника, выполненное в виде таблеток, включающее в качестве вспомогательных веществ микрокристаллическую целлюлозу, лактозы моногидрат, поливинилпирролидон, стеарат кальция или магния, тальк, отличающееся тем, что действующим веществом является экстракт пустырника в виде сухого порошка и средство дополнительно содержит карбоксиметилкрахмал натрия (примогель), при этом таблетки покрыты оболочкой при следующем соотношении компонентов ядра, мас. %:

Сухой экстракт пустырника в виде порошка	7,0
Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)	35,5
Лактозы моногидрат	50,0
Поливинилпирролидон	1,0
Карбоксиметилкрахмал натрия (Примогель)	4,0
Стеарат кальция или магния	0,5
Тальк	2,0

2. Средство по п. 1, отличающееся тем, что использовано МКЦ марки 101.

3. Средство по п. 1, отличающееся тем, что использован среднемолекулярный поливинилпирролидон.

4. Средство по п. 1, отличающееся тем, что покрыто любым фармацевтически приемлемым покрытием, в том числе сахарной оболочкой или пленочной.

5. Средство по п. 4, характеризующееся тем, что покрыто сахарной оболочкой следующего состава, мас. %:

Сахароза	75,5
Повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный)	1,34
Магния карбонат основной	19,56
Титана диоксид	1,93
Тальк	0,125
Кремния диоксид коллоидный	

(аэросил)	1,362
Воск пчелиный	0,050
Желатин	0,133

6. Средство по п. 4, характеризующееся тем, что покрыто 12-15%-ной водной суспензией Орадры или пленкообразователем Колликут или Ойдрагит, а также покрытиями на основе целлюлозных производных, обеспечивающих растворение действующего вещества в желудке.

7. Способ приготовления средства по п. 1, характеризующийся тем, что в смеситель загружают экстракт пустырника сухого, МКЦ, лактозу моногидрат и перемешивают 5 минут, гранулируют 10%-ным водным раствором поливинилпирролидона, проводят влажную грануляцию, сушку, опудривание массы примогелем, стеаратом кальция или магния и тальком, проводят сухую грануляцию, стадию таблетирования и полученные ядра таблеток покрывают оболочкой.