



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006140883/15, 21.11.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.11.2006

(45) Опубликовано: 27.09.2008 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: Промышленная технология лекарств.
Под. ред. В.И.Чуешова. - Харьков: Основа -
издательство УкрФА, 1999, т.2, с.318-338. RU
2264453 C2, 20.11.2005. RU 2146526 C1,
20.03.2000. US 5780028 A, 14.07.1998. RU
2164765 C1, 10.04.2001.

Адрес для переписки:
119607, Москва, ул. Лобачевского, 100, к.2,
кв.568, И.Ю. Давыдкину

(72) Автор(ы):

Давыдкин Игорь Юрьевич (RU),
Алёшкин Владимир Андрианович (RU),
Давыдкин Валерий Юрьевич (RU),
Рубальский Олег Васильевич (RU),
Гаврин Андрей Геннадьевич (RU),
Мелихова Александра Вадимовна (RU),
Афанасьев Станислав Степанович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное учреждение
науки "Московский научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии имени
Г.Н. Габричевского Федеральной службы по
надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека" (ФГУН МНИИЭМ им Г.Н.
Габричевского Роспотребнадзора). (RU)

(54) СПОСОБ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и
фармацевтической промышленности и касается
способа получения таблеток, содержащих
биологически активные ингредиенты, методом
прямого прессования. Ингредиенты смеси для
таблетирования, содержащей биологически
активные ингредиенты, измельчают до достижения
максимальной насыпной плотности отдельных
ингредиентов при инаktivации не более 50%
исходного сухого биологически активного
ингредиента, затем подвергают смесь воздействию
вибрации до достижения максимальной насыпной

плотности смеси и формируют таблетки прямым
прессованием смеси при инаktivации не более
50% сухого измельченного биологически активного
ингредиента. Способ позволяет обеспечить
сочетание качества лекарственной формы и
наличие заданных специфических свойств
биологически активных ингредиентов в
изготовленных таблетках при использовании
прямого прессования с вибрацией смесей,
содержащих биологически активные ингредиенты,
при максимально допустимой потере активности
сухого биологически активного ингредиента.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006140883/15**, 21.11.2006

(24) Effective date for property rights: 21.11.2006

(45) Date of publication: 27.09.2008 Bull. 27

Mail address:

119607, Moskva, ul. Lobachevskogo, 100, k.2,
kv.568, I.Ju. Davydkinu

(72) Inventor(s):

Davydkin Igor' Jur'evich (RU),
Aleshkin Vladimir Andrianovich (RU),
Davydkin Valerij Jur'evich (RU),
Rubal'skij Oleg Vasil'evich (RU),
Gavrin Andrej Gennad'evich (RU),
Melikhova Aleksandra Vadimovna (RU),
Afanas'ev Stanislav Stepanovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
nauki "Moskovskij nauchno-issledovatel'skij
institut ehpidemiologii i mikrobiologii imeni
G.N. Gabrichevskogo Federal'noj sluzhby po
nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'j i
blagopoluchija cheloveka" (FGUN MNIIEhM im
G.N. Gabrichevskogo Rospotrebnadzora). (RU)

(54) **METHOD OF PELLETISATION OF MEDICINAL IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacology.

SUBSTANCE: ingredients of mixture for pelletisation containing biologically active ingredients are reduced until maximum bulk density of separate ingredients is achieved, with inactivation of not more than 50% of original dry biologically active ingredient. Then mixture is subjected to vibration until maximum bulk density of mixture is achieved and tablets are formed by

direct pressing of mixture, with inactivation of not more than 50% of dry reduced biologically active ingredient.

EFFECT: ensuring combination of medicinal form quality and presence of set specific properties of biologically active ingredients in produced tablets using direct pressing with vibration of mixtures with maximally permissible loss of activity of dry biologically active ingredient.

3 ex

Изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности и касается способа получения таблеток, содержащих биологически активные ингредиенты, методом прямого прессования.

Известно использование воздействия вибрации на порошок при изготовлении таблеток методом прямого прессования. Согласно известному аналогу воздействие вибрации 5 улучшало сыпучесть порошковой структуры, обеспечивало ее равномерную подачу питателем в матрицы. Наложение колебаний на поступательное перемещение пуансонов позволяло увеличить скорость истечения прессуемого материала, производить разрушение начальных связей между частицами исходного материала, улучшить взаимоподвижность 10 частиц на позиции засыпки материала, что обеспечивало его точную дозировку. Вместе с тем вибрация на этих позициях обеспечивала более равномерную плотность в изделиях и уменьшение усилия прессования. Кроме того, наличие вибрации на позиции выталкивания способствовало снижению усилия выталкивания и исключению трещин и сколов на поверхности таблеток. Предложенная роторно-вибрационная таблеточная машина имела 15 следующие регулируемые параметры вибрации: частоту вибрации 0-50 Гц, амплитуду вибрации 0-500 мкм (SU, авторское свидетельство 1648792 A1, В30 В 11/08, 15.05.1991; Печерский П.П. Роторно-вибрационная таблеточная машина (РВТМ-8) // Научно-технический информационный сборник статей. Передовой производственный опыт в 20 медицинской промышленности, рекомендуемый для внедрения. Выпуск 11-12. - М.: Всесоюзный научно-исследовательский институт систем управления, экономических исследований и научно-технической информации, 1991, с.31-35).

Известен способ производства бифидобактерийных таблеток, который состоит в добавлении эфира глицериновой жирной кислоты в качестве связующего вещества в 25 количестве 2-5% по весу и перемешивании с живым бифидобактерийным порошком в количестве 20-50% по весу таблетки, содержащей, как минимум, 2×10^9 живых бифидобактерий на грамм таблетки, и далее прямом таблетировании полученной смеси (JP, 11080007 A, A61K 35/74, 9/20, 47/14).

Основными недостатками известных аналогов являются

- отсутствие качественного показателя, определяющего условия технологических 30 операций, используемых при изготовлении таблеток, обеспечивающих оптимальное соотношения физико-химических и биологических показателей качества изготавливаемых таблеток иммунобиологических препаратов при максимально допустимой потере активности сухого биологически активного ингредиента;

- отсутствие условий технологических операций, обеспечивающих сочетание качества 35 лекарственной формы и наличие заданных специфических свойств биологически активных ингредиентов в изготовленных таблетках при максимальной экономически допустимой потере активности сухого биологически активного ингредиента.

В основу заявляемого изобретения положена задача обеспечения сочетания качества 40 лекарственной формы и наличия заданных специфических свойств биологически активных ингредиентов в изготовленных таблетках при использовании прямого прессования с вибрацией смесей, содержащих биологически активные ингредиенты, при максимально допустимой потере активности сухого биологически активного ингредиента.

Задача решена тем, что ингредиенты смеси для таблетирования, содержащей биологически активные ингредиенты, измельчают до достижения максимальной насыпной 45 плотности отдельных ингредиентов при инактивации не более 50% исходного сухого биологически активного ингредиента, затем подвергают смесь воздействию вибрации до достижения максимальной насыпной плотности смеси и формируют таблетки прямым прессованием смеси при инактивации не более 50% сухого измельченного биологически 50 активного ингредиента.

В результате проведенных исследований нами впервые показано, что для оптимального соотношения физико-химических показателей качества таблеток (прочности, 50 распадаемости, истираемости и растворимости) и показателей биологической активности таблеток - специфических свойств биологически активных ингредиентов изготавливаемых

таблеток - требуется учитывать наличие в смеси для таблетирования ингредиентов с пористыми частицами и монолитными частицами, имеющими преимущественно и различные размеры, а также возможность варьирования соотношения данных ингредиентов. Кроме того, по нашим данным для получения указанного оптимального

5 соотношения показателей таблеток медицинских иммунобиологических препаратов необходимо ограничивать предел измельчения биологически активных ингредиентов, так как при увеличении степени измельчения сухих биологически активных ингредиентов их насыпная плотность сначала увеличивается, а затем уменьшается, и, кроме того, при
10 увеличении степени измельчения биологически активных ингредиентов возрастает их инактивация. С учетом всего вышеизложенного, для получения оптимального соотношения физико-химических показателей качества и показателей биологической активности таблеток также впервые нами предложено использование двукратного (сначала при
15 измельчении отдельных ингредиентов, затем при воздействии вибрации на смесь) измерения максимальной насыпной плотности (показатель использован в соответствии с: Белоусов В.А., Вальтер М.Б. Основы дозирования и таблетирования лекарственных
20 порошков. - М.: Медицина, 1980. - С.15-19) в сочетании с двукратным (сначала после измельчения отдельных ингредиентов, затем после прямого прессования смеси) определением инактивации сухого биологически активного ингредиента - при условии инактивации не более 50% сухого биологически активного ингредиента (качественного
25 показателя, определяющего условия технологических операций, используемых при изготовлении таблеток медицинских иммунобиологических препаратов).

Согласно изобретению обеспечение сочетания качества лекарственной формы и наличия заданных специфических свойств биологически активных ингредиентов в
изготовленных таблетках при использовании прямого прессования с вибрацией смесей,
25 содержащих биологически активные ингредиенты, при максимально допустимой потере активности сухого биологически активного ингредиента обеспечивается тем, что ингредиенты смеси для таблетирования, содержащей биологически активные ингредиенты, измельчают до достижения максимальной насыпной плотности отдельных ингредиентов при инактивации не более 50% исходного сухого биологически активного ингредиента,
30 затем подвергают смесь воздействию вибрации до достижения максимальной насыпной плотности смеси и формируют таблетки прямым прессованием смеси при инактивации не более 50% сухого измельченного биологически активного ингредиента.

Заявляемый способ таблетирования медицинских иммунобиологических препаратов является новым и в литературе не описан.

35 Техническим результатом заявляемого изобретения является обеспечение сочетания качества лекарственной формы и наличия заданных специфических свойств биологически активных ингредиентов в изготовленных таблетках при использовании прямого прессования с вибрацией смесей, содержащих биологически активные ингредиенты, при
40 максимально допустимой потере активности сухого биологически активного ингредиента.

Сущность изобретения поясняется на следующих примерах, показывающих
45 обеспечение сочетания качества лекарственной формы и наличия заданных специфических свойств биологически активных ингредиентов в изготовленных таблетках при использовании прямого прессования с вибрацией смесей, содержащих биологически активные ингредиенты, при максимально допустимой потере активности сухого биологически активного ингредиента при использовании заявляемого способа.

Пример 1. Ингредиенты смеси для таблетирования (сухой комплексный иммуноглобулиновый препарат, кальция стеарат, тальк) измельчали до достижения
50 максимальной насыпной плотности отдельных ингредиентов, максимальной насыпной плотности измельченного сухого комплексного иммуноглобулинового препарата $0,34 \text{ г/см}^3$ при инактивации не более 50% исходного сухого комплексного иммуноглобулинового препарата в титрах РПГА. Затем подвергали смесь воздействию вибрации до достижения максимальной насыпной плотности смеси $0,56 \text{ г/см}^3$ и формировали таблетки прямым прессованием смеси при инактивации не более 50% сухого измельченного комплексного

иммуноглобулинового препарата в титрах РПГА.

Изготовленные таблетки по прочности, распадаемости, истираемости и растворимости соответствовали требованиям ГФ XI, вып.2 (с.154-160). Содержание комплексного иммуноглобулинового препарата в таблетках соответствовало заданным значениям и составляло 150 ± 20 мг на таблетку.

Пример 2. Ингредиенты смеси для таблетирования (сухая биомасса на основе культуры производственного штамма *Bifidobacterium bifidum* 791, кальция стеарат, тальк) измельчали до достижения максимальной насыпной плотности отдельных ингредиентов, максимальной насыпной плотности измельченной сухой биомассы на основе культуры производственного штамма *Bifidobacterium bifidum* 791 $0,42 \text{ г/см}^3$ при инаktivации не более 50% исходной сухой биомассы на основе культуры производственного штамма *Bifidobacterium bifidum* 791 в колониеобразующих единицах. Затем подвергали смесь воздействию вибрации до достижения максимальной насыпной плотности смеси $0,5 \text{ г/см}^3$ и формировали таблетки прямым прессованием смеси при инаktivации не более 50% измельченной сухой биомассы на основе культуры производственного штамма *Bifidobacterium bifidum* 791 в колониеобразующих единицах.

Изготовленные таблетки по прочности, распадаемости, истираемости и растворимости соответствовали требованиям ГФ XI, вып.2 (с.154-160). Содержание сухой биомассы на основе культуры производственного штамма *Bifidobacterium bifidum* 791 в таблетках соответствовало заданным значениям и составляло 10^8 колониеобразующих единиц на таблетку.

Пример 3. Ингредиенты смеси для таблетирования (сухая биомасса на основе культур *Lactobacillus acidophilus* штаммов 100аш, NK1 и К₃Ш₂₄, кальция стеарат, тальк) измельчали до достижения максимальной насыпной плотности отдельных ингредиентов, максимальной насыпной плотности измельченной сухой биомассы на основе культур *Lactobacillus acidophilus* штаммов 100аш, NK1 и К₃Ш₂₄ $0,54 \text{ г/см}^3$ при инаktivации не более 50% исходной сухой биомассы на основе культур *Lactobacillus acidophilus* штаммов 100аш, NK1 и К₃Ш₂₄ в колониеобразующих единицах. Затем подвергали смесь воздействию вибрации до достижения максимальной насыпной плотности смеси $0,6 \text{ г/см}^3$ и формировали таблетки прямым прессованием смеси при инаktivации не более 50% измельченной сухой биомассы на основе культур *Lactobacillus acidophilus* штаммов 100аш, NK1 и К₃Ш₂₄ в колониеобразующих единицах.

Изготовленные таблетки по прочности, распадаемости, истираемости и растворимости соответствовали требованиям ГФ XI, вып.2 (с.154-160). Содержание сухой биомассы на основе культур *Lactobacillus acidophilus* штаммов 100аш, NK1 и К₃Ш₂₄ в таблетках соответствовало заданным значениям и составляло 10^8 колониеобразующих единиц на таблетку.

Формула изобретения

Способ таблетирования медицинских иммунобиологических препаратов прямым прессованием, отличающийся тем, что ингредиенты смеси для таблетирования, содержащей биологически активные ингредиенты, измельчают до достижения максимальной насыпной плотности отдельных ингредиентов при инаktivации не более 50% исходного сухого биологически активного ингредиента, затем подвергают смесь воздействию вибрации до достижения максимальной насыпной плотности смеси и формируют таблетки прямым прессованием смеси при инаktivации не более 50% сухого измельченного биологически активного ингредиента.