

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, в частности, к способам получения средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Известен способ получения инъекционного средства "Аспаркам", включающий насыщение воды для инъекций инертным газом, нагревание ее до 60°C с последующим растворением соответствующих количеств DL-аспарагиновой кислоты, магния окиси, калия гидроокиси и сорбита очищенного сгущенного. Полученную смесь нагревают до 100 – 102°C и выдерживают в течение 10 – 20 минут, после чего охлаждают до 70°C при pH 6,4 – 6,5 и доводят водой для инъекций до необходимого объема. Полученный раствор обрабатывают активным углем, фильтруют через друк-фильтр, после чего насыщают инертным газом в течение 20 минут и снова фильтруют. Очищенный от механических включений раствор разливают в ампулы, стерилизуют автоклавированием при 120°C в течение 8 минут при давлении текучего пара 1,1 атм [1].

Наиболее близким к заявляемому способу получения лекарственного средства "Аспаркам" является способ, осуществляемый следующим образом.

Смешивают соответствующие количества DL-аспарагиновой кислоты и окиси магния с водой очищенной, нагревают полученную массу до 98 – 102°C для осуществления взаимодействия компонентов, выдерживают при перемешивании в течение 1,5 часов при pH 7,0 – 7,5, охлаждают реакционную массу до 48 – 52°C. Полученную массу при перемешивании перекачивают через друк-фильтр в кристаллизатор, охлаждают до 4 – 8°C и выдерживают в течение 1 часа для полноты кристаллизации, после чего центрифугируют в несколько приемов для отделения магния аспарагината от маточного раствора. Отжатую массу сушат при 78 – 82°C в течение 8 часов, высушенные кристаллы магния аспарагината охлаждают до 18 – 22°C и просеивают.

Затем смешивают с водой очищенной соответствующие количества DL-аспарагиновой кислоты и калия гидроокиси, нагревают полученную массу до 95 – 105°C при перемешивании для осуществления взаимодействия компонентов и выдерживают ее при этой температуре в течение 15-20 минут до получения однородной массы с pH 7,0 – 7,5. В отдельную емкость (кристаллизатор) загружают спирт этиловый и охлаждают его при перемешивании до 0 – 10°C, после чего в кристаллизатор через друк-фильтр загружают реакционную массу и охлаждают до 20 – 30°C при перемешивании до выделения кристаллов калия аспарагината. Полученную массу центрифугируют для отделения кристаллов калия аспарагината от спиртового маточного раствора, затем сушат при 45 – 55°C в течение 24 часов, охлаждают и просеивают.

После этого смешивают сухие порошки магния аспарагината, калия аспарагината и крахмала, добавляют к полученной смеси раствор твина-80 и увлажняют ее 5% крахмальным клейстером при перемешивании. Полученную влажную массу гранулируют, гранулянт сушат, затем опудривают смесью талька и кальция стеарата и снова гранулируют, после чего сухой гранулянт таблеттируют известным способом [2].

К недостаткам прототипа следует отнести длительность и громоздкость технологического процесса, его высокую энергоемкость за счет неоднократного нагревания промежуточных продуктов до температур около и выше 100°C и охлаждения до 0 – 10°C. Кроме того, выход активных компонентов – магния аспарагината и калия аспарагината, в способе-прототипе значительно ниже, чем в заявляемом.

В основу изобретения поставлена задача создания способа получения лекарственного средства "Аспаркам" путем подбора технологических операций и количественных соотношений ингредиентов в такой последовательности и взаимосвязи и с такими режимами и параметрами, которые бы обеспечили сокращение времени осуществления технологических операций и их количества, снизили их энергоемкость.

Поставленная задача решается тем, что в способе получения средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающем смешивание исходных компонентов, увлажнение, влажное гранулирование, сушку с последующей обработкой полученной таблеточной массы и таблетирование, в соответствии с изобретением в качестве исходных компонентов используют магния аспарагинат, крахмал и тальк при соотношении (33,60 – 36,80) : (31,60 – 13,80) : (0,10 – 3,00), для увлажнения используют 68 – 85% водный концентрат калия аспарагината, полученный путем взаимодействия DL-аспарагиновой кислоты, калия гидроксида и воды очищенной при соотношении (2,42 – 2,337) : 1,0 : (0,40 – 1,38), pH 6,0 – 8,0 и температуре 60 – 110°C, достигаемой за счет саморазогревания реакционной массы, причем увлажнение осуществляют при температуре 50 – 90°C, а обработку таблеточной массы осуществляют путем сухого гранулирования с последующим опудриванием кальция стеаратом.

Поставленная задача решается также тем, что в способе получения средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с изобретением в качестве магнийсодержащих соединений используют магния оксид или магния гидроксид.

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения, заключается в упрощении способа получения лекарственного средства "Аспаркам", сокращении времени его проведения, снижении его энергоемкости.

Приводим примеры конкретного осуществления изобретения.

Пример 1. 266,6кг DL-аспарагиновой кислоты и 39,91кг магния оксида перемешивают в смесителе в сухом виде, после чего добавляют 72кг воды очищенной при продолжающемся перемешивании (6,67 : 1,00 : 1,80). В результате взаимодействия компонентов наблюдается саморазогревание полученной реакционной массы до температуры 80°C и превращение ее в однородную массу с pH 6,0. Полученную массу охлаждают при перемешивании до получения кристаллогидрата магния аспарагината (выход – 99%).

Затем в 75,86кг воды очищенной порциями вводят 133,1кг DL-аспарагиновой кислоты и 54,99кг калия гидроксида при перемешивании (1,38 : 2,42 : 1,00). В результате взаимодействия компонентов наблюдается саморазогревание реакционной массы до температуры 60°C, при которой полученный 68% водный концентрат калия аспарагината выдерживают в течение 5 минут до полного осуществления реакции при pH 6,0 (выход – 99,8%).

После этого 67,2кг измельченного магния аспарагината смешивают с 63,2кг крахмала и 0,2кг талька (33,6 : 31,6 : 0,1) и перемешивают в сухом виде в течение 2 – 3 минут. Полученную смесь увлажняют 98,82кг 68% водного концентрата калия аспарагината при температуре 50°C и перемешивают до получения однородной массы, которую направляют на влажное гранулирование. Полученный влажный гранулянт сушат, после чего проводят сухое гранулирование, опудривание сухого гранулянта 2кг кальция стеарата и таблетирование

известным способом.

Пример 2. 266,2кг DL-аспарагиновой кислоты и 59,49кг магния гидроксида перемешивают в смесителе в сухом виде, после чего добавляют 36,0кг воды очищенной при продолжающемся перемешивании (4,47 : 1,00 : 0,60). В результате взаимодействия компонентов наблюдается саморазогревание полученной реакционной массы до температуры 150°C и превращение ее в однородную массу с pH 3,0. Полученную массу охлаждают при перемешивании до получения кристаллогидрата магния аспарагината (выход – 99,1%).

Затем в 22,82кг воды очищенной порциями вводят 133,1кг DL-аспарагиновой кислоты и 56,95кг калия гидроксида при перемешивании (0,40 : 2,337 : 1,00). В результате взаимодействия компонентов наблюдается саморазогревание реакционной массы до температуры 110°C, при которой полученный 85% водный концентрат калия аспарагината выдерживают в течение 60 минут до полного осуществления реакции при pH 8,0 (выход 99,8%).

После этого 73,6кг измельченного магния аспарагината смешивают с 27,6кг крахмала и 6,0кг талька (36,8 : 13,8 : 3,0) и перемешивают в сухом виде в течение 2 – 3 минут. Полученную смесь увлажняют 90,24кг 85% водного концентрата калия аспарагината при температуре 90°C и перемешивают до получения однородной массы, которую направляют на влажное гранулирование. Полученный влажный гранулянт сушат, после чего проводят сухое гранулирование, опудривание сухого гранулянта 2кг кальция стеарата и таблетирование известным способом.

Пример 3. 133,1кг DL-аспарагиновой кислоты и 20,16кг магния оксида перемешивают в смесителе в сухом виде, после чего добавляют 31,0кг воды очищенной при продолжающемся перемешивании (6,60 : 1,00 : 1,54). В результате взаимодействия компонентов наблюдается саморазогревание полученной реакционной массы до температуры 100°C и превращение ее в однородную массу с pH 7,5. Полученную массу охлаждают при перемешивании до получения кристаллогидрата магния аспарагината (выход 99%).

Затем в 57,69кг воды очищенной порциями вводят 133,1кг DL-аспарагиновой кислоты и 56,11кг калия гидроксида при перемешивании (1,01 : 2,372 : 1,00). В результате взаимодействия компонентов наблюдается саморазогревание реакционной массы до температуры 80°C, при которой полученный 73% водный концентрат калия аспарагината выдерживают в течение 30 минут до полного осуществления реакции при pH 7,5 (выход 99,8%).

После этого 70,0кг измельченного магния аспарагината смешивают с 50,0кг крахмала и 2,0кг талька (35,0 : 25,0 : 1,0) и перемешивают в сухом виде в течение 2 – 3 минут. Полученную смесь увлажняют 95,9кг 73% водного концентрата калия аспарагината при температуре 70°C и перемешивают до получения однородной массы, которую направляют на влажное гранулирование. Полученный влажный гранулянт сушат, после чего проводят сухое гранулирование, опудривание сухого гранулянта 2кг кальция стеарата и таблетирование известным способом.

Взаимосвязь и последовательность технологических операций заявляемого способа, подбор режимов и параметров обеспечивают выполнение поставленной в изобретении задачи.

Заявляемые соотношения между DL-аспарагиновой кислотой, магния оксидом или магния гидрооксидом и водой очищенной необходимы и достаточны для осуществления реакции, в результате которой получают активный компонент лекарственного средства "Аспаркам" – магния аспарагинат. При этом заявляемое количественное содержание воды дает возможность осуществлять взаимодействие между DL-аспарагиновой кислотой и магния оксидом или магния гидрооксидом без нагревания реакционной массы внешним источником тепла, как в прототипе, а за счет контролируемого саморазогревания массы. При содержании воды меньше заявляемых значений (0,60) не осуществляется роскопичен, при хранении слеживается и цементируется. При содержании воды больше заявляемых значений (1,80) увеличивается время осуществления реакции, масса разжижается, что требует введения стадии сушки, как в прототипе. Кроме того, в разжиженной реакционной массе не достигается необходимая степень кристаллизации магния аспарагината, что отрицательно воздействует на качество конечного продукта – таблеток "Аспаркама".

Заявляемые значения pH 6,0 – 8,0 реакционной массы являются необходимыми и достаточными для осуществления реакции получения магния аспарагината. Именно при этих значениях pH обеспечивается заданное содержание магния аспарагината в готовом продукте – таблетках "Аспаркама". При pH меньше заявляемых значений (6,0) не осуществляется полное взаимодействие компонентов, в результате чего образуются примеси за счет избытка DL-аспарагиновой кислоты, не вступившей в реакцию. При pH больше заявляемых значений (8,0) за счет избытка магнийсодержащих соединений образуются примеси в виде замещенных солей.

При заявляемых значениях температуры 80 – 150°C полностью осуществляется реакция получения магния аспарагината. При значениях меньше заявляемых (80°C) реакция осуществляется не полностью: не все магнийсодержащие соединения вступают в реакцию, в результате чего образуются примеси, отрицательно влияющие на качество целевого продукта – магния аспарагината. При значениях больше заявляемых (150°C) начинается разложение целевого продукта с выделением кристаллизационной воды.

Заявляемые соотношения между DL-аспарагиновой кислотой, калия гидрооксидом и водой очищенной необходимы и достаточны для осуществления реакции, в результате которой получают активный компонент лекарственного средства "Аспаркам" – калия аспарагинат в виде 58 – 85% водного концентрата. Концентрация калия аспарагината определена экспериментально и зависит от его дозы, содержащейся в лекарственном средстве "Аспаркам". Дозозависимо и количество водного концентрата калия аспарагината: при большей концентрации используют меньшее количество, при меньшей концентрации – большее количество.

Заявляемое количественное содержание воды дает возможность проводить реакцию получения водного концентрата калия аспарагината без нагревания реакционной массы внешним источником тепла, как в прототипе, а за счет контролируемого саморазогревания массы. Необходимо учесть, что 68 – 85% водный концентрат калия аспарагината используется в качестве увлажнителя при получении таблеточной массы "Аспаркама". При содержании воды меньше заявляемых значений (0,40) получают вязкий продукт, который нельзя использовать в качестве увлажнителя: не достигается его равномерное распределение в массе. При содержании воды в концентрате больше заявляемых значений (1,38) получают продукт, после увлажнения

которым таблеточная масса "плывет" и не гранулируется.

Заявляемые значения pH 6,0 – 8,0 реакционной массы являются необходимыми и достаточными для осуществления реакции получения 68 – 85% водного концентрата калия аспарагината. Именно при этих значениях pH обеспечивается необходимое содержание калия аспарагината в готовом продукте – таблетках "Аспаркама". При pH меньше заявляемых значений (6,0) не осуществляется полное взаимодействие компонентов, в результате чего образуются примеси за счет избытка DL-аспарагиновой кислоты, не вступившей в реакцию. При pH больше заявляемых значений (8,0) также не осуществляется полное взаимодействие компонентов, в результате чего образуются примеси в виде дикалиевых солей.

При заявляемых значениях температуры 60 – 110°C полностью осуществляется реакция получения 68 – 85% водного концентрата калия аспарагината. При значениях меньше заявляемых (60°C) время осуществления реакции значительно увеличивается. При значениях больше заявляемых (110°C) начинается деструкция получаемого продукта.

При получении таблеточной массы "Аспаркама" соотношение компонентов магния аспарагината, крахмала и талька обусловлено следующими факторами.

Содержание магния аспарагината дозозависимо и обусловлено необходимым уровнем его специфической активности в двухкомпонентном лекарственном средстве – таблетках "Аспаркама".

При содержании крахмала меньше заявляемых значений уменьшается распадаемость таблеток, а при значениях больше заявляемых – ухудшается прочность таблеток на истираемость и прессуемость. При этом существует зависимость количественного содержания крахмала от концентрации увлажнителя: при наименьшей концентрации калия аспарагината используют большее количество крахмала; при наибольшей концентрации – меньшее количество крахмала.

Заявляемые значения содержания талька, выполняющего функцию скользящего вещества (0,10 – 3,00), обеспечивают исключение негативного фактора - абразивности гранулянта при прессовании. Употребление талька в количестве более 3% запрещено из-за токсичности этого продукта.

Как говорилось выше, процент содержания калия аспарагината (68 – 85% водный концентрат) обусловлен необходимым уровнем его специфической активности в лекарственном средстве "Аспаркам".

Оптимальное выполнение второй функции водного концентрата калия аспарагината – увлажнения смеси исходных компонентов (магния аспарагинат, крахмала и талька), также зависит от соблюдения заявляемых значений содержания калия аспарагината в водном концентрате. Так, при использовании водного концентрата с содержанием калия аспарагината менее 68% наблюдается разжижение таблеточной массы, в результате чего невозможно осуществить операцию влажного гранулирования, а также все последующие операции. При увлажнении смеси компонентов водным концентратом с содержанием калия аспарагината более 85% образуется неоднородно смешанная масса с неравномерно распределенными активными веществами, в результате чего происходит раздозировка препарата, нарушается фракционный состав гранул, а значит становятся нестабильными масса и состав целевого продукта – таблеток "Аспаркама".

При температуре водного концентрата калия аспарагината ниже заявляемых значений (50°C) неравномерное смешивание компонентов из-за излишней кристаллизации калия аспарагината. При температуре концентрата выше 90°C разжижается ("плывет") таблеточная масса, становится невозможной операция гранулирования. Кроме того, внешний вид таблеток не соответствует требованиям научно-технической документации: таблетки получаются "мраморные", с неравномерной поверхностью из-за нежелательных изменений структуры молекул крахмала.

Опудривание таблеточной массы кальция стеаратом, осуществляемое после операции сухого гранулирования, является более технологичным, так как кальция стеарат образует на поверхности сухих гранул дополнительный слой, предохраняющий от воздействия негативных внешних факторов (например, излишней влажности), от залипания таблеточной массы при прессовании. В прототипе же при опудривании гранул перед сухим гранулированием значительная часть опудривающей смеси (кальция стеарат и тальк) осыпается и не выполняет своего назначения.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗАЯВЛЯЕМОГО СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА "АСПАРКАМ" И СПОСОБА-ПРОТОТИПА

Способ-прототип	Заявляемый способ
1	2
1. Смешивание DL-аспарагиновой кислоты и окиси магния с водой очищенной в соотношении 7,06:1,00:12,71.	1. Смешивание DL-аспарагиновой кислоты и магния оксида или магния гидроксида с последующим добавлением воды очищенной в соотношении (4,47-6,67):1,00:(0,60-1,80)
2. Нагревание полученной массы до (100±2)°C для осуществления взаимодействия компонентов.	2. Осуществление взаимодействия компонентов за счет самонагревания смеси до 80-150°C при pH 6,0-8,0.
3. Выдерживание при перемешивании в течение 1,5 ч. при pH 7,0-7,5.	3. Охлаждение реакционной массы при перемешивании до получения кристаллогидрата магния аспарагината (выход 99%).
4. Охлаждение реакционной массы до (50±2)°C.	4. Смешивание с водой очищенной DL-аспарагиновой кислоты и калия гидроксида в соотношении (0,40-1,38):(2,42-2,337):1,00 при pH 6,0-8,0.
5. Передавливание массы в кристаллизатор при перемешивании с помощью сжатого воздуха через друк-фильтр.	5. Выдерживание при температуре 60-110°C, достигаемой за счет самонагревания реакционной массы.
6. Охлаждение массы до (6±2)°C и выдерживание в течение 1 часа для полноты кристаллизации.	(Получаемый продукт-68-85% водный концентрат калия аспарагината. Выход - 99,8%).
7. Центрифугирование массы в несколько приемов для отделения магния аспарагината от маточного раствора.	6. Смешивание сухих порошков магния аспарагината, крахмала и талька в соотношении (33,6-36,8):(31,6-13,8):(0,1-3,0)
8. Сушка отжатой массы при (80±2)°C в течение 8 часов.	
9. Охлаждение высушенного магния аспарагината до (20±2)°C (выход - 78,5%).	
10. Смешивание с водой очищенной DL-аспарагиновой кислоты и калия гидроксида в соотношении 7,06:1,00:12,71.	
11. Нагревание полученной массы до	

1	2
(100±5)°C при перемешивании и выдерживание ее при этой температуре в течение 15-20 минут до получения однородной массы (pH 7,0-7,5).	7. Увлажнение полученной смеси 68-85% водным концентратом калия аспарагината при 50-90°C при перемешивании до получения однородной массы.
12. Загрузка спирта этилового в кристаллизатор и охлаждение его при перемешивании до (5±5)°C.	8. Влажное гранулирование полученной массы.
13. Загрузка реакционной массы через друк-фильтр в кристаллизатор для смешивания ее со спиртом этиловым.	9. Сушка влажного гранулята.
14. Охлаждение реакционной массы до (25±5)°C при перемешивании до выделения кристаллов калия аспарагината.	10. Сухое гранулирование.
15. Центрифугирование массы для отделения кристаллов калия аспарагината от спиртового маточного раствора.	11. Опудривание сухого гранулята кальция стеаратом.
16. Сушка калия аспарагината при (50±5)°C в течение 24 часов (выход - 88,2%).	12. Таблетирование полученного гранулята.
17. Смешивание сухих порошков калия аспарагината, магния аспарагината и крахмала картофельного в соотношении (35,9:35,9:33,9).	
18. Добавление к полученной смеси раствора Твина-80 при перемешивании.	
19. Увлажнение смеси компонентов 5% крахмальным клейстером при перемешивании до получения однородной массы.	

1	2
20. Влажное гранулирование полученной массы.	
21. Сушка влажного гранулята при 50°C до остаточной влажности 1-2%.	
22. Опудривание сухого гранулята смесью талька и кальция стеарата (2:1).	
23. Сухое гранулирование таблеточной массы.	
24. Таблетирование полученного гранулята.	

Таким образом, заявляемое изобретение полностью выполняет задачу по созданию высокопроизводительного и экономичного способа получения таблеток лекарственного средства "Аспаркам" за счет упрощения технологического процесса, сокращения времени его проведения, исключения дорогостоящих видов сырья и материалов.

Литература:

1. А.с. № 1635328, кл. А 61 К 31/195, 1990, БИ № 10, С. 192.
2. Промышленный регламент производства таблеток "Аспаркам"/ Харьков, 03 ВНИИХТЛС, 1982 (прототип).