

Винахід, що заявляється, відноситься до фармацевтичної промисловості, а саме, до створення лікарського препарату і способу виробництва лікарського препарату на основі офлоксацину, який має широкий антибактеріальний спектр дії і може бути використаний у медичній практиці для лікування інфекційно-запальних захворювань.

Відомий склад лікарського препарату «Таривід» на основі офлоксацину, що випускається у вигляді таблеток. В одній таблетці «Таривід» міститься 200мг діючої речовини (див. Довідник ВИДАЛЬ 1998, с. 6-637).

Однак, даний лікарський препарат не має стабільного лікувального ефекту через нерівномірне вивільнення активної речовини.

Відомий спосіб одержання протизапального засобу на основі препарату прополісу, що включає змішування останнього з допоміжними речовинами, гранулювання суміші й таблетування, причому як допоміжні речовини використовують цукор, крохмаль, полівінілпіролідон, які змішують з аскорбіновою кислотою, додають етанольний розчин фенольного гідрофобного препарату прополісу, гранулювання проводять у дві стадії, причому діаметр отворів сит на другій стадії складає 30-6% від діаметра отворів сит на першій стадії, а отримані гранули обпудрюють магній стеаратом (див. патент України № 19339, М. кл. А 61 К 9/20, від 25.12.1997 р.).

Недоліком його є недостатньо висока стабільність лікарського препарату через отримання неоднорідності структури таблетки шляхом проведення запропонованих послідовних дій.

В основу даного винаходу поставлено завдання створення лікарського препарату «ОФЛОКСАЦИН», а також способу його виробництва, що мав би підвищений стабільний лікувальний ефект завдяки створенню однорідної структури таблетки при запропонованому складі й співвідносності компонентів та запропонованих технологічних режимах, дотримання яких дозволить одержати лікарський препарат із протизапальною активністю.

Поставлене завдання вирішується тим, що в лікарському препараті, що включає діючу речовину офлоксацин і допоміжні речовини, згідно винаходу, як допоміжні речовини введені цукор молочний, крохмаль, кальцію стеарат, полівінілпіролідон при такому співвідношенні, г:

офлоксацин	0,185-0,215
цукор молочний	0,0058-0,00678
крохмаль	0,03607-0,04192
кальцію стеарат	0,00185-0,00215
полівінілпіролідон	0,00249-0,0029.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі виробництва лікарського препарату, що включає змішування діючої речовини з допоміжними речовинами: цукром, крохмалем, полівінілпіролідон та зволоження, сушіння, грануляцію, таблетування, обпудрювання таблеток, згідно винаходу як діючу речовину вводять офлоксацин, а до допоміжних компонентів додають цукор молочний, стеарат кальцію, при цьому, перед змішуванням крохмаль просушують, а обпудрювання проводять сумішшю сухого крохмалю і кальцію стеарату.

Сушіння крохмалю проводять при температурі 40-50°C при вакуумі 0,06-0,08Мпа. Діючу речовину і допоміжні компоненти перед змішуванням просівають.

Після просівання відсів подрібнюють на мікротлині.

Як зволожувач використовують попередньо відфільтрований розчин полівінілпіролідону, який вводять в декілька прийомів.

Суміш офлоксацину, крохмалю, цукру молочного перемішують протягом 8-10 хвилин. Зволоження проводять у декілька прийомів. Сушіння таблеткової маси проводять при температурі 55-65°C протягом 30-40 хвилин у завислому шарі.

Обпудрювання гранульованої маси проводять протягом 3-7 хвилин. При обпудрюванні у гранульовану масу додають подрібнені некондиційні таблетки. Після обпудрювання таблетки знепилюють.

Таким чином, використання в складі лікарського препарату молочного цукру забезпечує зв'язування компонентів у таблетці, забезпечує склеювання компонентів, при цьому він сприяє формуванню структури таблетки. Крохмаль є основною зв'язкою при одержанні таблетки. Просушування крохмалю перед змішуванням забезпечує сипучість маси, більше розпушування, що створює пористість структури, полегшує склеювання і покращує біологічну доступність лікарського препарату в цілому. Ці якості забезпечують високу розчинність таблетки та її розпадання. Стеарат кальцію бере участь у формуванні таблетки, надає грануляту гладкість та полегшує пресувальність. Уведення попередньо відфільтрованого зволожувача порціями забезпечує одержання щільної та однорідної таблеткової маси. Проведення сушіння при запропонованих умовах забезпечить м'який режим сушіння, який дозволяє лікарському препарату зберегти лікувальні властивості.

Запропонований склад лікарського препарату, отриманий в результаті запропонованої послідовності дій, має високу розчинність за рахунок стабільного вивільнення активної речовини, що забезпечує високий лікувальний ефект.

Технологічна схема виробництва лікарського препарату подана на кресленні.

Схема виробництва лікарського препарату складається зі збірників 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, призначених для зберігання компонентів, вібратора 11, мікротлина 12, ємності 13 для приготування розчину полівінілпіролідону, сушильної шафи для просушування крохмалю 14, змішувача 15, апарата для сушіння 16, гранулятора 17, змішувача 18 для обпудрювання.

Винахід, що заявляється, реалізують таким способом:

Для одержання запропонованого лікарського засобу компоненти повинні відповідати вимогам відповідних фармакопейних статей, державних стандартів і технологічних умов.

Лікарський препарат одержують таким чином:

Масу для таблетування, що містить офлоксацин, цукор молочний, крохмаль, зволожують розчином

полівінілпіролідону, проводять вологу грануляцію, сушіння гранулята, суху грануляцію, облудрювання гранулята і таблетування.

Приклад 1

При підготовці сировини до виробництва таблеток визначають мікробну контамінацію. На вагах зважують 95,79кг офлоксацину; 23,622кг крохмалю картопляного; 3,0122кг цукру молочного; 0,951кг кальцію стеариновокислого; 1,3392кг полівінілпіролідону і зберігають кожний з компонентів у ємностях 1, 2, 3, 4, 5. Потім сировину просівають на віброситі 11. Перевірену сировину закривають у ємностях 6, 7, 8, 9, 10. Відсіви сировини подрібнюють на мікомлині 12.

Крохмаль картопляний попередньо сушать у вакуум-сушильній шафі 14 при температурі 40°C, при вакуумі 0,06Мпа. Висушений крохмаль вивантажують у ємності.

Відважену сировину завантажують у змішувач 15 і перемішують вміст протягом 8 хвилин. Потім у змішувач 15 додають у декілька прийомів попередньо відфільтрований розчин полівінілпіролідону в кількості 47,4кг і продовжують перемішування протягом 13 хвилин до рівномірного розподілу вологи. Відбирають отриману масу для контролю однорідності зволоження, тривкості.

Потім отриману вологу масу подають в апарат для сушіння 16. Сушіння проводять при температурі 55°C протягом 40 хвилин. Сушіння проводять у зваженому шарі.

Висушену масу спрямовують на гранулятор 17.

Отриманий гранулят подають у змішувач 18. Туди ж додають відважену кількість 7,70кг крохмалю картопляного сухого, 1,06кг кальцію стеариновокислого і 4,13кг маси подрібнених некондиційних таблеток. Вміст перемішують протягом 3 хвилин, беруть пробу для контролю вмісту основної речовини, однорідності гранул. Отриману масу для таблетування завантажують у ємності і спрямовують на стадію таблетування, яке здійснюють на ротаційній таблетковій машині. Одержують таблетки плоскоциліндричної форми з фаскою. Маса таблетки 0,25г, відхилення допускається до 7,5% від середньої маси таблеток, діаметр таблеток 8,7-9,3мм, висота 3,2-4,0мм. Проводять контроль таблеток на наявність відколів, тріщин, вкраплень. Таблетки не повинні шаруватися, повинні мати гладку поверхню. Проводять контроль розпадання, розчинності, вмісту основної речовини, стираності, міцності на стискання.

Склад на одну таблетку такий (г):

офлоксацин	0,185
цукор молочний	0,0058
крохмаль	0,03607
кальцію стеарат	0,00185
полівінілпіролідон	0,00249

Некондиційні таблетки відправляють для подальшої переробки. Відібрані таблетки, що пройшли контроль, подаються на знепилювання на сито. Після формування серії таблеток відбирають середню пробу на аналіз.

Приклад 2

При підготовці сировини до виробництва таблеток визначають мікробну контамінацію. На вагах зважують 103,0кг офлоксацину; 25,4кг крохмалю картопляного; 3,24кг цукру молочного; 1,07кг кальцію стеариновокислого; 1,44кг полівінілпіролідону і зберігають у ємностях 1, 2, 3, 4, 5. Потім сировину просівають на віброситі 11. Перевірену сировину закривають у ємностях 6, 7, 8, 9, 10. Відсіви сировини подрібнюють на мікро млині 12.

Для приготування цього розчину на вагах відважують 46,0кг знесоленої води в одну ємність, а в іншу ємність відважують 1,4 кг полівінілпіролідону. Відважений полівінілпіролідон додають у ємність 13 зі знесоленою водою і перемішують до повного розчинення. Крохмаль картопляний попередньо сушать у вакуум-сушильній шафі 14 при температурі 40-50°C, при вакуумі 0,07Мпа. Висушений крохмаль вивантажують у ємності.

Потім на вагах відважують 102,2кг офлоксацину, 15,8кг крохмалю картопляного, 3,2кг цукру молочного. Відважену сировину подають у змішувач 15 і перемішують вміст протягом 10 хвилин. Потім у змішувач 15 додають у декілька прийомів розчин полівінілпіролідону в кількості 47,4кг і продовжують перемішування протягом 15 хвилин до рівномірного розподілу вологи. Відбирають отриману масу для контролю.

Потім отриману вологу масу спрямовують в апарат для сушіння 16. Сушіння проводять при температурі 60°C протягом 35 хвилин, виконуючи періодичні струшування.

Висушену масу подають на гранулятор 17.

Отриманий гранулят подають у змішувач 18. Туди ж додають відважену кількість 7,70кг крохмалю картопляного сухого, 1,06кг кальцію стеариновокислого і 4,13кг маси подрібнених некондиційних таблеток. Вміст перемішують протягом 5 хвилин, беруть пробу для контролю вмісту основної речовини, однорідності гранул. Отриману масу для таблетування завантажують у ємності і спрямовують на стадію таблетування, яке здійснюють на ротаційній таблетковій машині. Таблетки одержують плоскоциліндричну форму з фаскою. Маса таблетки 0,25г, відхилення допускається до 7,5% від середньої маси таблеток, діаметр таблеток 8,7-9,3мм, висота 3,2-4,0мм. Проводять контроль таблеток на наявність відколів, тріщин, вкраплень. Таблетки не повинні шаруватися, а повинні мати гладку поверхню. Проводять контроль розпадання, розчинності, вмісту основної речовини, стираності, міцності на стискання. Склад на одну таблетку, г:

офлоксацин	0,2
цукор молочний	0,0063
крохмаль	0,039
кальцію стеарат	0,002
полівінілпіролідон	0,0027

Некондиційні таблетки відправляють на подальшу переробку. Відібрані таблетки, що пройшли контроль, подають на знепилювання на сито. Після формування серії таблеток відбирають середню пробу

на аналіз.

Приклад 3

При підготовці сировини до виробництва таблеток визначають мікробну контамінацію. На вагах зважують 110,21кг офлоксацину; 27,178кг крохмалю картопляного; 3,4668кг цукру молочного; 1,1449кг кальцію стеариновокислого; 1,5408кг полівінілпіролідону і зберігають у ємностях 1, 2, 3, 4, 5. Потім сировину просівають на віброситі 11. Перевірену сировину закривають у ємностях 6, 7, 8, 9, 10. Відсіви сировини подрібнюють на мікромлині 12.

Крохмаль картопляний попередньо сушать у вакуум-сушильній шафі 14 при температурі 50°C, при вакуумі 0,08Мпа. Висушений крохмаль вивантажують у ємності.

Потім на вагах відважують 102,2кг офлоксацину, 15,8кг крохмалю картопляного, 3,2 цукру молочного. Відважену сировину спрямовують у змішувач 15 і перемішують вміст протягом 12 хвилин. Потім у змішувач 15 додають у декілька прийомів розчин полівінілпіролідону в кількості 47,4кг і продовжують перемішування протягом 17 хвилин до рівномірного розподілу вологи. Відбирають отриману масу для контролю.

Потім отриману вологу масу спрямовують в апарат для сушіння 16. Сушіння проводять при температурі 65°C протягом 30 хвилин, періодичні струшуючи.

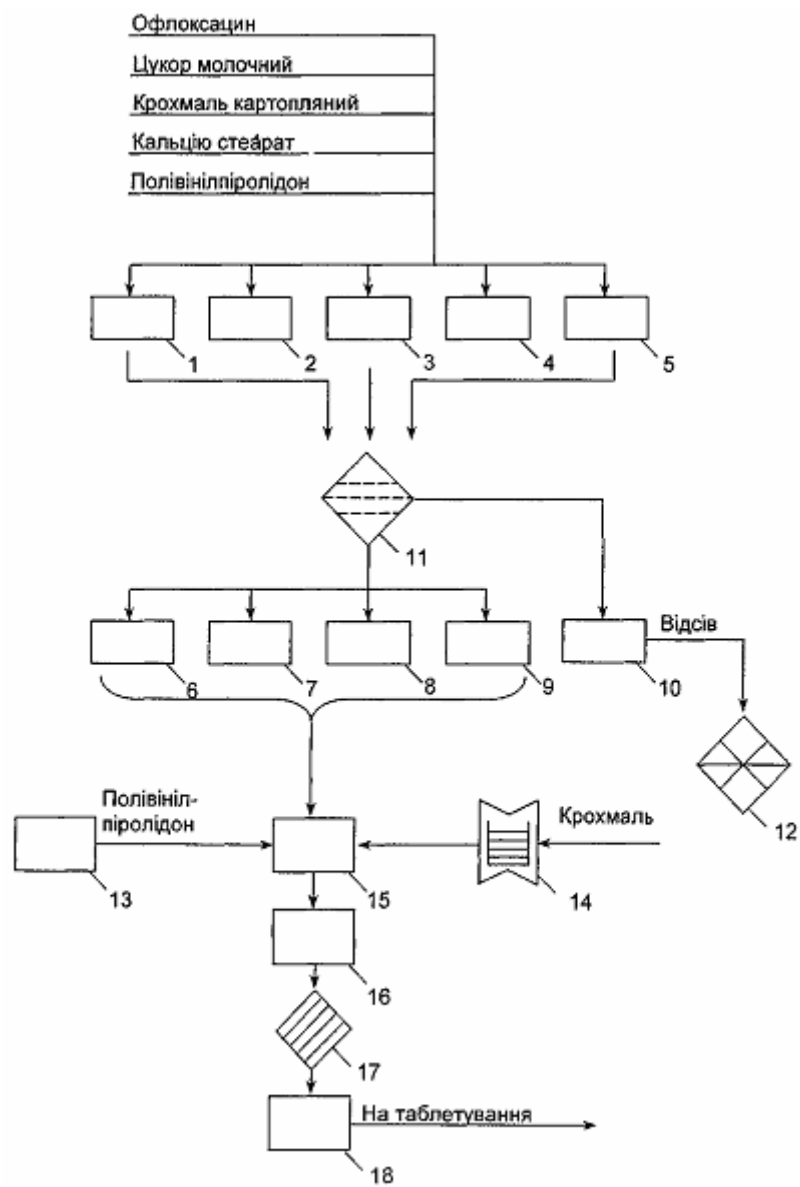
Висушену масу спрямовують на гранулятор 17.

Отриманий гранулят подають у змішувач 18. Туди ж додають відважену кількість 7,70кг крохмалю картопляного сухого, 1,06кг кальцію стеариновокислого і 4,13кг маси подрібнених некондиційних таблеток. Вміст перемішують протягом 7 хвилин, проводять відбір проби для контролю вмісту основної речовини, однорідності гранул. Отриману масу для таблетування завантажують у ємності і подають на стадію таблетування, яке здійснюють на ротаційній таблетковій машині. Таблетки одержують плоскоциліндричної форми з фаскою. Маса таблетки 0,25г, відхилення допускаються до 7,5% від середньої маси таблеток, діаметр таблеток 8,7-9,3мм, висота 3,2-4,0мм. Проводять контроль таблеток на наявність відколів, тріщин, вкrapлень. Таблетки не повинні шаруватися, а повинні мати гладку поверхню. Проводять контроль розпадання, розчинності, вмісту основної речовини, стираність, міцність на стискання. Склад на одну таблетку, г:

офлоксацин	0,215
цукор молочний	0,00678
крохмаль	0,04192
кальцію стеарат	0,00215
полівінілпіролідон	0,0029

Некондиційні таблетки відправляють на подальшу переробку. Відібрані таблетки, що пройшли контроль, подаються на знепилювання на сито. Після формування серії таблеток відбирають середню пробу на аналіз. При відповідності таблеток вимогам, їх передають на стадію фасування та упакування.

Таким чином, дотримання суворого технологічного режиму забезпечує одержання таблеток без дефектів, з рівними гранями, без вкrapлень, однорідної структури.



Фіг.