



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **145762**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 36/53 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2020 01469**

(22) Дата подання заявки: **02.03.2020**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **07.01.2021**

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **06.01.2021, Бюл.№ 1**

(72) Винахідник(и):

Зарівна Надія Орестівна (UA)

(73) Володілець (володільці):

**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я.
ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ",
вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001
(UA)**

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОРОШКОВОЇ МАСИ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО ДЛЯ РОЗРОБКИ ТВЕРДИХ КАПСУЛ

(57) Реферат:

Спосіб одержання порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого (ЧП) для розробки твердих капсул включає технологічний етап одержання, який полягає у використанні методу вологої грануляції, при якому змішують густий екстракт ЧП з неусиліном UFL 2, натрійкроскармелозою, МКЦ 101 і крохмалем картопляним, зволожують 2 % крохмальним клейстером, перемішують до утворення гомогенізованої маси, далі - процес "гранулювання", висушування при температурі 40 °С впродовж 20 хв та оцінка якості маси за основними фармако-технологічними показниками.

UA 145762 U

UA 145762 U

Корисна модель належить до галузі фармації, зокрема стосується способів одержання порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого (ЧП), яка буде використана при розробці нових лікарських засобів на його основі у твердій лікарській формі [1, 2].

Серед препаратів на основі чебрецю повзучого лідером є давно відомий лікарський засіб "Пертусин", який має ряд недоліків, а саме - неточність та незручність застосування, нестабільність зберігання та мікробну забрудненість після першого прийому та в процесі зберігання, а також недосконалість технології одержання екстракту чебрецю тощо [3].

В основу корисної моделі поставлено задачу одержати порошкову масу з густим екстрактом чебрецю повзучого для розробки нового лікарського засобу (ЛЗ) у вигляді твердих капсул, що дозволить не тільки усунути недоліки, властиві для рідких лікарських форм, а й забезпечить стабільність БАР екстракту ЧП та розширить асортимент лікарських засобів рослинного походження на його основі.

При вирішенні задачі корисної моделі було взято до уваги результати попередніх досліджень БАР трави чебрецю повзучого, рідкого та густого екстрактів відповідно, а також властивості допоміжних речовин, які вивчали за допомогою дисперсійного аналізу [4-6]. Враховуючи гігроскопічність густого екстракту та нестабільність його окремих БАР, які можуть окиснюватись і гідролізувати, виникає ряд труднощів в одержанні порошкової маси на його основі. Тому, застосувавши метод вологої грануляції, який включає змішування густого екстракту з допоміжними речовинами (неусилін UFL 2, натріюкроскармелоза, МКЦ 101, крохмаль картопляний), зволоження 2 % крохмальним клейстером, перемішування в змішувачі з лопатями та власне "гранулювання" в грануляторі з використанням сита № 3 та висушування при температурі 40 °C впродовж 20 хв, отримали порошкову масу. Далі провели оцінку якості одержаної порошкової маси за основними фармако-технологічними показниками якості методом математичного планування експерименту, який дозволив суттєво зменшити похибку експерименту, скоротити число дослідів та отримати математичні моделі відповідних технологічних процесів, дати кількісну оцінку впливу різних технологічних факторів на запропонований спосіб одержання порошкової маси та якість, відповідно [6-8].

Спосіб одержання порошкової маси на основі густого екстракту чебрецю повзучого здійснюють наступним чином. Експеримент будували на основі 3×3 греко-латинського квадрата другого порядку [8], що дозволило обмежитись лише 9 серіями дослідів, та використовували густий екстракт ЧП, отриманий за технологією, яка описана в попередніх роботах та допоміжні речовини, які зазначені в табл. 1 [6].

Таблиця 1

Допоміжні речовини, які досліджувались для заявленого способу одержання порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого

Фактор	Рівень фактора
А - структуроутворювачі (1,0 г)	a ₁ - магнію карбонат легкий a ₂ - магнію карбонат важкий a ₃ - неусилін UFL 2
В - розпушувачі (2,5 г)	b ₁ - крохмаль картопляний b ₂ - натріюкроскармелоза b ₃ - поліплаздон
С - похідні целюлози (2,5 г)	c ₁ - МКЦ 101 c ₂ - МКЦ 102 c ₃ - Prosolv SMHD 90

Використовуючи метод вологої грануляції, застосувавши гранулятор "типу 2037", поміщали густий екстракт ЧП та підібрані допоміжні речовини, змішували та зволожували у змішувачі з обертовими лопатями до утворення гомогенної маси впродовж 20 хв. Після цього, використавши сито № 3, проводили власне процес "грануляції", висушували в сушарці при температурі 40 °C протягом 20 хв, внаслідок чого отримали порошкові маси від світло-коричневого до коричневого кольору із своєрідним запахом. Візуально після грануляції оцінювали однорідність розподілу екстракту та проводили оцінку якості одержаної порошкової маси. На малюнку - Оцінка якості порошкової маси з густим екстрактом ЧП за показником "насіпна густина до усадки".

Кожну отриману порошкову масу з густим екстрактом ЧП випробовували двічі за такими показниками якості [7] як: швидкість течії через насадку, насипна густина до усадки та насипна густина після усадки.

Матриця планування експерименту і результати дослідження показників якості отриманої порошкової маси з густим екстрактом чебрецю наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Матриця планування і результати дослідження фармако-технологічних показників отриманої порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого

№ серії	A	B	C	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	53,16	52,72	0,31	0,32	0,33	0,34	0,70	0,70
2	a ₁	b ₂	c ₂	48,62	49,34	0,38	0,36	0,40	0,39	0,80	0,80
3	a ₁	b ₃	c ₃	42,75	43,18	0,27	0,28	0,32	0,33	0,45	0,45
4	a ₂	b ₁	c ₂	48,51	49,02	0,24	0,25	0,27	0,28	0,25	0,26
5	a ₂	b ₂	c ₃	37,95	38,36	0,33	0,32	0,36	0,35	0,49	0,49
6	a ₂	b ₃	c ₁	34,15	33,91	0,30	0,31	0,36	0,37	0,30	0,39
7	a ₃	b ₁	c ₃	44,86	45,13	0,41	0,43	0,48	0,49	0,79	0,80
8	a ₃	b ₂	c ₁	58,72	58,67	0,38	0,39	0,44	0,45	0,91	0,91
9	a ₃	b ₃	c ₂	69,23	68,92	0,32	0,33	0,36	0,37	0,80	0,80

Примітка: y_1 , y_1' - швидкість течії через насадку, с/100 г; y_2 , y_2' - насипна густина до усадки, г/мл; y_3 , y_3' - насипна густина після усадки, г/мл; D, D' - функція бажаності

Найбільш значущий вплив на текучість порошкової маси з густим екстрактом мають структуроутворюючі речовини. Ранжований ряд для цих речовин має вигляд: $a_3 > a_1 > a_2$. З рівнів фактора А найбільший вплив на цей показник якості має неусилін UFL 2.

Вплив речовин групи С виглядає таким чином: $c_2 > c_1 > c_3$. Лідером із цієї групи речовин є МКЦ 102, їй поступаються МКЦ 101 та Prosolv SMHD 90. Найменший вплив на цю характеристику проявляють розпушувачі, які характеризуються близькими значеннями впливу на даний показник. Із цих речовин найкращі показники текучості порошкових мас дозволяє отримати крохмаль картопляний.

За результатами аналізу фармако-технологічних показників якості одержаної порошкової маси встановлено [7, 8]: отримана порошкова маса з густим екстрактом ЧП відповідає всім вимогам щодо проведення оцінки якості згідно з ДФУ і являє собою масу світло-коричневого кольору із своєрідним запахом та задовільною текучістю.

Корисна модель ілюструється прикладами:

Приклад 1. Порівняльна характеристика отриманих порошкових мас залежно від типу зволожувача.

Для цього вивчали різні за природою зволожувачі і контролювали швидкість течії через насадку, як основний фармако-технологічний показник якості при створенні твердих ЛФ (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристика порошкових мас з густим екстрактом ЧП залежно від типу зволожувача

Вид зволожувача	Характеристика порошкової маси	Швидкість течії через насадку, г/с
Вода очищена	М'яка маса з нерівномірним розподілом екстракту	0,50±0,03
3 % розчин ГПМЦ-606	Жорстка маса з чіткими вкрапленнями екстракту	0,47±0,03
2 % крохмальний клейстер	Сипуча маса з однорідним розподілом екстракту	0,45±0,03
3 % крохмальний клейстер	Жорстка маса з однорідним розподілом екстракту	0,46±0,03

Встановлено, що для отримання порошкової маси з густим екстрактом ЧП оптимальним зволожувачем є 2 % крохмальний клейстер, за допомогою якого отримують порошкову масу з показником швидкості течії через насадку - 45 г/с, що відповідає належній якості згідно вимог ДФУ [7].

5 Приклад 2. Оцінку ефективності запропонованого способу одержання порошкової маси з густим екстрактом ЧП та ДР здійснювали за допомогою дослідження показника якості "насіпна густина до усадки", застосувавши дисперсійний аналіз.

За допомогою введення в порошкову масу з густим екстрактом ЧП неусиліну UFL 2 отримують її із показником "насіпна густина до усадки" - 0,37 г/мл, що відповідає вимогам ДФУ.

10 Запропонований спосіб одержання порошкової маси з густим екстрактом ЧП є високотехнологічним, простим у виконанні, експресним, економічно вигідним, забезпечує за допомогою підібраних допоміжних речовин стабільність БАР густого екстракту, які відповідають за фармакологічну активність, та може бути використаний вітчизняними виробниками ліків для одержання капсульної маси на його основі при розробці твердих капсул.

15 Джерела інформації:

1. Зарівна Н.О. Перспективи створення нових лікарських засобів на основі чебрецю звичайного / Н.О. Зарівна, Л.В. Вронська / Матеріали XIV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. - Тернопіль, 2010. - С. 289.

20 2. До питання створення твердих лікарських форм рослинного походження / Л.В. Вронська, М.Б. Чубка, Л.С. Чекалюк, Н.О. Зарівна // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України (м. Харків, 15-17 вер. 2010 р.). - Харків: Вид-во НФаУ, 2010. - Т 1. - С. 231.

3. Зарівна Н.О. Аналіз ринку лікарських засобів на основі чебрецю звичайного / Н.О. Зарівна, Л.В. Вронська, М.М. Михалків // Фармацевтичний часопис. - 2010. - № 4. - С. 59-63.

25 4. Зарівна Н.О. Стандартизація рідкого екстракту чебрецю повзучого / Н.О. Зарівна, Л.В. Вронська // - Український біофармацевтичний журнал. - 2012. - № 5-6. - С. 108-112.

5. Зарівна Н.О. Вивчення режимів згущення при одержанні густого екстракту чебрецю повзучого / Зарівна Н.О. // Медична та клінічна хімія. - 2019. - Т. 21. - № 4.

6. Зарівна Н.О. Вибір допоміжних речовин для отримання твердих капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого / Н.О. Зарівна, Т.А. Грошовий, Л.В. Вронська // Фармацевтичний часопис. - 2012. - № 4. - С. 43-46.

7. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство "Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів". - 2-е вид. - Харків: Державне підприємство "Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. - Т.1-1128 с.

8. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / [Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін.]. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. - 367 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40

Спосіб одержання порошкової маси з густим екстрактом чебрецю повзучого (ЧП) для розробки твердих капсул, що включає технологічний етап одержання, який полягає у використанні методу вологої грануляції, при якому змішують густий екстракт ЧП з неусиліном UFL 2, натрієвкроскармеллозою, МКЦ 101 і крохмалем картопляним, зволожують 2 % крохмальним клейстером, перемішують до утворення гомогенізованої маси, далі - процес "гранулювання", висушування при температурі 40 °С впродовж 20 хв та оцінка якості маси за основними фармако-технологічними показниками.

45

