



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 068 689** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **A 61 K 9/20, 31/05, 31/135**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5067037/14, 24.09.1992

(46) Дата публикации: 10.11.1996

(56) Ссылки: Промышленный регламент на производство таблеток парацетамола. - ПР 64-1409-82-89.

(71) Заявитель:

Всесоюзный научно-исследовательский технологический институт антибиотиков и ферментов медицинского назначения

(72) Изобретатель: Москвичев Б.В.,  
Иванова Г.П., Таратина Т.М., Климашина М.М., Григорьев М.И.

(73) Патентообладатель:

Товарищество с ограниченной ответственностью "Лекрон"

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ПАРАЦЕТАМОЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, в частности, к способам получения лекарственного средства, а именно парацетамолу, предназначенному для лечения подагры, мигрени, а также применяемого в качестве анальгетика и антипиретика. Изобретение осуществляют следующим образом: сначала смешивают парацетамол с крахмалом 2 - 3% влажности в

соотношении 1: (0,066 - 0,068), затем увлажняют полученной смеси крахмальным клейстером в соотношении 1: (0,27 - 0,29) соответственно, сушку гранулята проводят при температуре 40 - 50°C, опудривание проводят смесью крахмала 2 - 3% влажности со стеариновой кислотой при соотношении 1: (0,97 - 0,99) и при соотношении массы гранулята к массе опудривающей смеси 1: (0,015 - 0,017). 1 табл.

RU 2 0 6 8 6 8 9 C 1

RU 2 0 6 8 6 8 9 C 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 068 689** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **A 61 K 9/20, 31/05, 31/135**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5067037/14, 24.09.1992

(46) Date of publication: 10.11.1996

(71) Applicant:

Vsesojuznyj nauchno-issledovatel'skij  
tehnologicheskij institut antibiotikov i  
fermentov meditsinskogo naznachenija

(72) Inventor: Moskvichev B.V.,  
Ivanova G.P., Taratina T.M., Klimashina  
M.M., Grigor'ev M.I.

(73) Proprietor:

Tovarishchestvo s ogranichennoj  
otvetstvennost'ju "Lekron"

(54) **METHOD OF PARACETAMOL TABLET PRODUCING**

(57) Abstract:

FIELD: chemical-pharmaceutical industry, pharmacy. SUBSTANCE: firstly paracetamol is mixed with starch (2-3% moisture) at ratio 1:(0.066-0.068) and obtained mixture is moistened with starch paste at ratio 1:(0.27-0.29), respectively. Granulate is

dried at 40-50 C, powdered with a mixture of starch (2-3% moisture) with stearic acid at ratio 1:(0.97-0.99) and at ratio granulate mass to powdering mixture mass = 1:(0.015-0.017). EFFECT: improved method of tablets making. 1 tbl

RU 2 0 6 8 6 8 9 C 1

RU 2 0 6 8 6 8 9 C 1

Изобретение относится к медицинской промышленности, в частности, к способам получения лекарственных средств, предназначенных для лечения подагры, мигрени, а также применяемых в качестве анальгетиков и антипиретиков.

К таким средствам относится парацетамол, представляющий собой парацетоаминофенол. Наиболее часто употребляемый синоним парацетамола, утвержденный Всемирной организацией здравоохранения ацетофен.

Препарат описан в Фармакопее Британии 1980 г. и Государственной Фармакопее СССР X изд. стр. 505.

Известны способы получения парацетамола (пат. США 4757090; пат. ГДР 270465). Известен способ получения таблеток парацетамола (Промышленный регламент на производство таблеток парацетамола 0,2 г, ПР 64-1409-82-89), включающий смешение и увлажнение компонентов таблеточной массы, влажное гранулирование, сушку гранулята, сухое гранулирование и опудривание гранулята.

Известная технология не позволяла увеличить массу таблетки. При излучении возможности получения по известной технологии таблеток с большей массой, например 0,5 г, выявилось несоответствие требованиям Государственной Фармакопее по прочности и распадаемости таблеток.

Целесообразность увеличения дозы парацетамола с 0,2 до 0,5 г показана при изучении фармакокинетики различных таблеток. Увеличенная доза, практически не оказывая влияния на время полного выведения препарата из организма, обеспечивает быстрое достижение максимума концентрации парацетамола в крови, необходимого для оказывания лечебного воздействия.

Таблетка, полученная по известной технологии с дозой 0,2 г, содержала:

Парацетамол 90,91%  
Крахмал с влажностью 10% 5,12%  
Кислота стеариновая 0,79%  
Патока крахмальная 3,18.

Вводимая в состав таблетки крахмальная патока ухудшала показатель высвобождения парацетамола из таблетки по сравнению с зарубежными препаратами "Панадол" (Великобритания) и "Парацетамол" 0,5 (Индия). Кроме того, при сушке гранулята требовалась повышенная температура 60-70 °С, которая приводила к частичному разложению крахмала.

В предлагаемом способе получения таблеток парацетамола, включающем смешение и увлажнение компонентов таблеточной массы, влажное гранулирование, сушку гранулята, сухое гранулирование и опудривание гранулята, при смешении и увлажнении компонентов таблеточной массы проводят последовательно: сначала смешение парацетамола с крахмалом 2-3% влажности в соотношении 1: (0,066 - 0,068), затем увлажнение полученной смеси крахмальным клейстером в соотношении 1: (0,27 0,29), сушку гранулята проводят при температуре 40-50 °С, опудривание проводят смесью крахмала 2-3% влажности со стеариновой кислотой при соотношении 1: (0,97 0,99) и при соотношении массы гранулята к массе опудривающей смеси 1:

(0,015 0,017).

В состав таблетки с дозой парацетамола 0,5 по предлагаемому способу входят следующие компоненты: парацетамол, крахмал с влажностью 2-3% и стеариновая кислота.

Процентное соотношение компонентов таблетки как по заявляемому способу, так и по известному, одинаково, так как суммарное содержание крахмала и крахмальной патоки (по крахмалу) в таблетке, полученной известным способом, равно содержанию крахмала в таблетке предлагаемого способа.

Отличия предлагаемого способа от известного (прототипа).

Смешение и увлажнение компонентов таблеточной массы проводят в два этапа  
а) смешение парацетамола с крахмалом в соотношении 1: (0,066 0,068),

б) увлажнение полученной смеси крахмальным клейстером в соотношении 1: (0,27 0,29).

Это отличие позволило улучшить качество таблетки, ее фармакокинетику, всасываемость, быстродействие.

Сушку гранулята проводят при температуре 40-50 °С вместо 60 - 70 °С по известному способу, что позволит избежать частичной деструкции крахмала.

Опудривание гранулята осуществляют смесью крахмала 2-3% влажности со стеариновой кислотой 1: (0,97 0,99) при соотношении массы гранулята к массе опудривающей смеси 1: (0,015 0,017), что позволяет получить таблетку с дозой 0,5 г парацетамола, соответствующего по прочности требованиям Государственной Фармакопее X изд.

Обоснование выбора оптимальных соотношений и параметров технологии приведено в таблице 1.

Контролирующие показатели растворимость и прочность таблеток, которые определяются в соответствии с Государственной Фармакопеей XI изд. вып. 2, стр. 156, 157.

Для осуществления предлагаемого способа парацетамол смешивают с картофельным крахмалом влажности 2-3% в соотношении 1: (0,066 0,068).

Полученную смесь увлажняют 5% крахмальным клейстером в соотношении массы смеси парацетамола к массе крахмального клейстера 1: (0,27 0,29). Влажную массу пропускают через гранулятор с диаметром отверстий 2,0 мм.

Влажный гранулят сушат при температуре 40-50 °С до остаточной влажности 2-3%. Сухой гранулят пропускают через гранулятор с диаметром отверстий 1,5-2,0 мм и опудривают смесью картофельного крахмала 2-3% влажности и стеариновой кислоты в соотношении массы крахмала к массе стеариновой кислоты 1: (0,97 0,99). При этом соотношение массы гранулята к массе опудривающей смеси (крахмал со стеариновой кислотой) равно 1: (0,015 - 0,017).

Полученную массу таблетуют на таблеточном пресс-инструменте с диаметром пуансонов 12 мм.

Предлагаемый способ позволил получить таблетки парацетамола с дозой 0,5 г с прочностью 97-98,5% растворимостью 75-80% за 45 минут и избежать деструкции крахмала

во время сушки.

Таблетки предлагаемого способа по фармакокинетике находятся на уровне лучших зарубежных образцов "Панадол" (Великобритания) и "Парацетамол 0,5" (Индия). ТТТ1 ТТТ2

#### Формула изобретения:

Способ получения таблеток парацетамола путем смешения и увлажнения компонентов таблеточной массы, влажного гранулирования, сушки гранулята, сухого гранулирования и опудривания гранулята, отличающийся тем, что при смешении и

увлажнении компонентов таблеточной массы проводят сначала смешение парацетамола с крахмалом в соотношении 1:(0,066 - 0,068), увлажнение полученной смеси крахмальным клейстером в соотношении 1:(0,27 - 0,29) соответственно, сушку гранулята проводят при температуре 40 - 50°C до остаточной влажности 2 - 3% опудривание гранулята проводят смесью крахмала 2 - 3%-ной влажности и стеариновой кислоты в соотношении 1:(0,97 - 0,99) соответственно и соотношении массы гранулята и опудривающей смеси 1:(0,015 - 0,017).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-4-

RU 2 0 6 8 6 8 9 C 1

RU 2 0 6 8 6 8 9 C 1

Таблица 1

Наименование показателей	Численное значение показателя при эксперименте	Контролируемый параметр	
		Значение, соответствующее требованиям ГФ, ФС	Значение при эксперименте
<b>Смешение и увлажнение</b>			
1. Отношение массы парацетамола к массе крахмала	1:0,063	Растворимость не менее 75% за 45 минут	60-70%
	1:0,066		75-76%
	1:0,067		77-78%
	1:0,068		79-80%
	1:0,070	Содержание парацетамола 90,91%	90,8
2. Отношение массы смеси (парацетамола с крахмалом) к массе увлажнителя	1:0,25	Прочность таблетки не менее 97%	90-95%
	1:0,27		97-98%
	1:0,28		97,5-98,5
	1:0,29	98-98,5	
	1:0,32	Растворимость не менее 75% за 45 минут	68-70%
<b>Сушка</b>			
1. Температура	30°C		Время сушки 16-18 час.
	40°C		9-10 час.
	45°C		8-9 час.
	50°C		8-8,5 час
	60°C		Частичная деструкция крахмала
2. Остаточная влажность гранулята	1%	Прочность таблетки не менее 97%	92-95%
	2%		97-97,5%
	3%		97,5-98%
	5%		90-95%

RU 2068689 C1

RU 2068689 C1

Наименование показателей	Численное значение показателя при эксперименте	Контролируемый параметр	
		Значение, соответствующее требованиям ГФ, ФС	Значение при эксперименте
<b>Опудривание</b>			
1. Отношение массы крахмала к массе стеариновой кислоты	1:0,95	Содержание стеариновой кислоты не более 1%	Прилипание таблеточной массы к пресс-инструменту  0,80% 0,82% 0,85% 1,1%
	1:0,97		
	1:0,98		
	1:0,99		
	1:1,2		
2. Отношение массы гранулята к массе опудривающей смеси	1:0,012	Прочность таблетки не менее 97%	Прилипание таблеточной смеси к пресс-инструменту  97-97,5% 97,5-98% 98-98,5% 94-96%
	1:0,015		
	1:0,016		
	1:0,017		
	1:0,020		

RU 2068689 C1

RU 2068689 C1