



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 116932

(13) U

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

C07C 229/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21)** Номер заявки: **u 2016 13102****(22)** Дата подання заявки: **22.12.2016****(24)** Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.06.2017****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.06.2017, Бюл.№ 11****(72)** Винахідник(и):**Тимко Володимир Григорович (UA),
Сав'як Роман Прокопович (UA),
Олійников Дмитро Сергійович (UA),
Гомжін Андрій Михайлович (RU),
Копилець Ігор Володимирович (UA)****(73)** Власник(и):**ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ НАУКОВО-
ВИРОБНИЧА ФІРМА "МІКРОХІМ",
вул. Володимирська, 33, м. Рубіжне,
Луганська обл., 93000 (UA)****(74)** Представник:**Оцалюк Валентин Михайлович, реєстр.
№359****(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ АСПАРАГІНАТУ КАЛІЮ І МАГНІЮ****(57) Реферат:**

Фармацевтична композиція містить суміш калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти і допоміжні агенти. Вона являє собою тверду пероральну дозовану форму з контрольованим характером вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти, і додатково містить модифікатор(и) вивільнення, що забезпечує(ють) відстрочене і/або тривале вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти.

UA 116932 U

Корисна модель належить до галузі медицини і фармацевтичної промисловості і стосується лікарського засобу для регуляції метаболічних процесів, пов'язаних з дефіцитом калію і магнію в організмі.

Калій та магній є основними внутрішньоклітинними іонами. Ці іони відіграють істотну роль в регулюванні функцій організму. Калій бере участь в регуляції проведення імпульсів по нервових волокнах, м'язового скорочення, роботи серцевого м'яза і багато іншого. Магній активує близько 300 ферментів в організмі, у тому числі ферментні системи за участю АТФ. Магній є фізіологічним антагоністом кальцію і дозволяє стримувати спонтанні скорочення ізольованих гладких і поперечних м'язів. Обидва іони, калій і магній, підтримують поляризацію клітинних мембран.

Виникнення дефіциту зазначених іонів пов'язано з підвищенням їх виведенням внаслідок захворювань нирок і шлунково-кишкового тракту, застосування діуретичних засобів, зловживання алкоголем і ін., а також внаслідок зниження споживання калію і магнію з їжею.

Наслідком дефіциту іонів калію і магнію в організмі є, в першу чергу, порушення роботи серцево-судинної системи.

У свою чергу, аспарагінат сприяє проникненню Mg^{2+} і K^{+} до внутрішньоклітинного простору, стимулює міжклітинний синтез фосфатів. Ефекти, що спостерігаються при застосуванні аспарагінату калію і магнію, багато в чому обумовлені роллю самої аспарагінової кислоти, регуляторна функція якої проявляється в сполученні шляхів метаболізму азотовмісних сполук за допомогою передачі азоту амінних і амідних груп для синтезу амінокислот, аміноцукрів, нуклеотидів, азотовмісних ліпідів. Так, механізм дії калію-магнію аспарагінату при гострому інфаркті міокарда пов'язують з роллю аніону аспарагінової кислоти як переносника іонів K^{+} і Mg^{2+} у внутрішньоклітинний простір і його участю в метаболічних процесах.

У спортивній практиці калію-магнію аспарагінат застосовується в досить великих дозах: від 18 до 30 г на добу. Добова потреба дорослого організму в калії становить 3-5 г, а добова потреба в магнії не менше 400 мг. В даний час спостерігається тенденція підвищення добових дозувань аспарагінату калію і магнію до дуже значних величин. Коли кількість надходження в організм K^{+} нижче щоденної потреби приблизно в 70 ммоль (≈ 2737 мг) і коли відбуваються втрати K^{+} через шлунково-кишковий тракт (наприклад, при блюванні, проносі, свищах), нирки (наприклад, при захворюваннях нирок, цукровому діабеті, діурезі) умовно ендокринно (наприклад, при гіперальдостеронізмі, мінеральному кортикоїдексцесі, ідіопатичному або спадковому) або в разі порушення розподільних процесів зі зміщенням до внутрішньоклітинного простору (наприклад, діабетична кома, алкалоз, виділення катехоламінів), може виникнути гіпокаліємія. Недостатність магнію також може виникнути внаслідок недостатнього надходження або посиленої втрати (наприклад, при проносах або лікуванні із застосуванням діуретиків). Так, у гіпертоніків було встановлено в 5 % випадків, у алкоголіків в 60 %, у діабетиків в 50-75 % і у пацієнтів з Morbus Crohn в 85 % випадків вміст магнію в сироватці нижче 0,7 ммоль/л.

Кардіоваскулярна гіпокаліємія веде до змін в ЕКГ (сплощення Т-зубця кардіограми, лінії злиття TU, зниження ST, Т-негативізування, подовження PQ), появи порушень ритмів серця (суправентрикулярна і вентрикулярна екстрасистоли, трипотіння і мерехтіння шлуночків) особливо у дигіталізованих пацієнтів (чутливість до дигіталізу). Недостатність магнію пов'язана з безліччю різноманітних симптомів, як наприклад в сфері ЦНС - стану занепокоєння, порушення сну і депресії, в сфері оториноларингології - різке падіння слуху, шуми у вухах і запаморочення, нервово-м'язові порушення, спазмофілія, напади мігрені, в області шлунково-кишкового тракту - блювання і судоми, в сфері мускулатури - м'язові судоми, тремтіння і гіперрефлексія, і, в області гінекології та статевій допомоги - схильність до викидня, передчасних пологів, передчасних переймів, прекампусії, плацентарної недостатності, а також дисменореї і гіперменореї.

Недостатність калію/магнію відбивається головним чином на центральній нервовій системі і в кардіоваскулярній сфері, а також на багатьох інших системах органів і, більш того, має метаболічні наслідки.

Наслідки можуть бути від тяжких порушень загального стану до загрозливих для життя станів.

Різна концентрація внутрішньоклітинних і позаклітинних K^{+} і їх змінюваність є причиною збудливості нервових і м'язових клітин. Так, потенціал спокою мембрани обумовлений в першу чергу тим, що іони натрію не можуть проникати через мембрану, а іони калію, навпаки, можуть. Оскільки негативно заряджені аніони, що все ще належать K^{+} , не можуть проникнути через мембрану клітини, це веде до "потенціалу рівноваги калію" приблизно в 90 мілівольт.

При появі електричного збудження (потенціалу дії) настає раптова зміна проникності мембрани і іони натрію - відповідно з електричним перепадом - спрямовуються в клітину і вирівнюють наявний внутрішньоклітинний негативний "аніонний потенціал" спочатку навіть з

надлишком (деполяризація). Вирівняний потенціал підтримується, проте, завдяки тому, що після цього в клітину ще повільніше направляються іони Na^+ , Ca^{2+} і Mg^{2+} , а потенціал спокою відновлюється в результаті того, що після закриття каналів натрію відбувається відтік іонів калію (реполяризація). На, що залишився після цього в надлишку, обмінюється за допомогою натрій-калієвого насоса на позаклітинний калій.

Щоб процеси збудження протікали нормально, K^+ повинен бути в розпорядженні в нормальній концентрації. З цієї мети також необхідний магній. "Натрій-калієвий" насос функціонує нормально тільки тоді, коли є магній. Якщо внутрішньоклітинна концентрація магнію (1-3 ммоль) знижена, то система Na/K-ATP функціонує недостатньо, тобто відведення Na^+ з клітини і підведення K^+ в клітину зменшені і виникає підвищена концентрація Na^+ всередині клітини. Це веде до посиленого процесу обміну Na^+/K^+ . Хоча в результаті цього і відбувається зниження внутрішньоклітинного Na^+ , все ж має місце одночасне збільшення внутрішньоклітинного перевантаження Ca^{2+} (збільшується число скорочень, некроз клітини) і виникнення повторних потенціалів (проаритмічна дія). Отже, магній сприяє нормалізації внутрішньоклітинного вмісту іонів натрію, калію і кальцію, тим самим знижує тонус судин, запобігає некрозу клітин і їх електричній стабілізації.

Надлишок іонів калію і магнію призводить відповідно до гіперкаліємії і гіпермагнєзіємії. Стану гіперкаліємії відповідає вміст у крові калію в кількості 5,5 ммоль/л. Підвищення руйнуванні складних сполук, в тому числі білків і вуглеводів, і руйнування клітин зазвичай супроводжуються гіперкаліємією внаслідок виходу калію з клітин в позаклітинний простір. Крім того, концентрація калію може збільшуватися при порушеннях функції нирок і надниркових залоз.

При гіперкаліємії з'являються зміни з боку нервово-м'язової, травної та серцево-судинної систем. Порушення з боку нервово-м'язової системи проявляються м'язовою слабкістю, порушеннями чутливості, парезами і паралічами. Зміни з боку шлунково-кишкового тракту проявляються нудотою і блюванням. Але найнебезпечнішими проявами гіперкаліємії є порушення серцевої провідності аж до зупинки серця.

Таким чином, особливо доцільно при ішемії і електричній нестабільності підводити необхідну кількість іонів K^+ і Mg^{2+} , тому що Mg^{2+} сприяє потраплянню іонів калію в клітину і запобігання перевантаженню клітини іонами Na^+ і Ca^{2+} .

Для регуляції вказаних процесів застосовують різні препарати калію і магнію. Найбільш близькими за складом і терапевтичною дією до запропонованого препарату є відомі препарати "Панангін" фірми Гедеон Ріхтер, Угорщина [Довідник Відаль. - Астра Фарм Сервіс, 1997. - с. 431], "Аспаркам" фірми Фармак, Україна (патент UA14462) у вигляді розчинів для ін'єкцій. Дані препарати містять в 1 мл 0,04 г магнію D, L-аспарагіну і 0,045 г калію D, L-аспарагіну, сорбіт і апірогенну воду. А також "Калію магнію аспарагінат" (Берлін-Хемі, Німеччина), що являє собою розчин для інфузій, що містить магнію DL-аспарагінат, калію D, L-аспарагінат, ксиліт і апірогенну воду [Довідник Відаль. - Астра Фарм Сервіс, 1997. - с. 240].

Найбільш близьким технічним рішенням до розробленого винахідниками препарату є препарат "Панангін" фірми Гедеон Ріхтер, Угорщина. Згідно з інструкцією його призначають по 1-2 таблетки 3 рази на добу. Максимальна добова доза - по 3 таблетки 3 рази на добу. Препарат слід застосовувати після прийому їжі, тому що кисле середовище вмісту шлунка знижує його ефективність. При прийомі всередину 2-3 таблеток одночасно можливі наступні негативні прояви внаслідок вивільнення великої кількості аспарагіну калію і магнію:

з боку серцево-судинної системи - AV-блокада, парадоксальна реакція (збільшення числа екстрасистол);

з боку травної системи - нудота, блювання, діарея, відчуття дискомфорту або печія в підшлунковій області (у хворих анацидним гастритом або холециститом);

з боку водно-електролітного балансу - можливі гіперкаліємія (нудота, блювання, діарея, парестезії), гіпермагнєзіємія (почервоніння обличчя, відчуття спраги, зниження артеріального тиску, гіпорексія, пригнічення дихання, судоми).

Тому, на сьогоднішній день існує потреба у фармацевтичній композиції з модифікованим вивільненням аспарагіну калію і магнію, яка забезпечувала б такі переваги в порівнянні з препаратом-прототипом.

1. Фармакокінетичні.

1.1. Збільшення біодоступності за рахунок розширення вікна всмоктування, відносної незалежності від систем активного транспорту ентероцитів, негативного впливу кислої реакції шлункового вмісту.

1.2. "Вирівнювання" фармакокінетичної кривої за рахунок тривалої підтримки стабільного градієнта концентрації в напрямку просвіту кишечника - цитоплазма ентероцита - плазма крові.

1.3. Паралельна адсорбція калію і магнію порівняно з переважно розділеною адсорбцією для препаратів-прототипів (калій всмоктується в проксимальних відділах тонкого кишечника, магній - в дистальних відділах і товстому кишечнику).

2. Зниження побічної дії за рахунок виключення негативного дії на слизову оболонку шлунка, характерного для препаратів-прототипів, прийом яких рекомендується під час або після їжі.

3. Високий ступінь прийняття пацієнтами:

3.1. Одно або дворазовий прийом (традиційні препарати - 3 рази на день по 1-3 таблетки).

3.2. Відсутність зв'язку прийому препарату з прийомом їжі.

4. Збільшення безпеки за рахунок:

4.1. Меншої питомої кількості допоміжних речовин в перерахунку на масу активних інгредієнтів.

4.2. Зниження пікових навантажень по концентрації препарату в плазмі.

4.3. За рахунок перенесення всмоктування препарату в кишечник знижується вплив на епітелій шлунка і збільшується біодоступність за рахунок більш ефективної зони всмоктування.

Поставлена задача вирішується фармацевтичною композицією, що містить суміш калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти і допоміжні агенти, де композиція являє собою тверду пероральну дозовану форму з контрольованим характером вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти, і додатково містить модифікатор(и) вивільнення, що забезпечує(ють) відстрочене і/або тривале вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти.

Як калієву і магнієву солі аспарагінової кислоти використовують рацемічну суміш енантіомерів калію D, L-аспарагінату і магнію ді(D, L-аспарагінату) і/або магнію D, L-аспарагінату гідрохлорид.

Переважно, що як калієву і магнієву солі аспарагінової кислоти використовують калію L-аспарагінат і магнію ді(L-аспарагінат) і/або магнію L-аспарагінату гідрохлорид.

Особливо переважно, як калієву і магнієву солі аспарагінової кислоти використовують суміші калію L-аспарагінату і D, L-аспарагінату, магнію ді(L-аспарагінат), магнію L-аспарагінату гідрохлорид.

Модифікатором, який забезпечує відстрочене вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти, є кишковорозчинне покриття на твердій пероральній дозованій формі.

Модифікатором, що забезпечує тривале вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти, є матрицеутворюючий полімер з часом розчинення в шлунково-кишковому тракті до 12 годин.

Кишковорозчинне покриття, що забезпечує відстрочене вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти може містити, щонайменше одну речовину, вибрану з наступної групи: етерні похідні целюлози, такі як гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, фталілацетилцелюлоза, сукцинілацетилцелюлоза, фталілметилцелюлоза, фталілетилгідроксидцелюлоза; ацетилфталілполівініл; бутирилацетилполівініл; співполімер вінілацетату і малеїнового ангідриду, співполімер стиролу і малеїнового моноестеру, співполімер стиролу і дивінілбензолу, співполімер метакрилату і метакрилової кислоти, співполімер метакрилату, метакрилової кислоти і октилакрилату або їх суміш.

Як матрицеутворюючий полімер, що забезпечує тривале вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти, вибирають щонайменше з однієї речовини, що входить до складу наступної групи: етерні похідні целюлози, такі як гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза; похідні акрилової кислоти, полівінілпіролідон і полівінілацетат, наприклад Eudragit NE 30D, Eudragit L, Eudragit RS, Eudragit RL, Kollidon SR, або їх суміші.

Також об'єктом корисної моделі є спосіб одержання фармацевтичної композиції, що містить суміш калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти, що включає змішування калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти з матрицеутворюючим полімером і допоміжними речовинами, формування ядра твердої пероральної дозованої форми і нанесення на ядро покриття.

При цьому покриття може бути кишковорозчинним покриттям або звичайним захисним покриттям.

В складі кишковорозчинного покриття, що забезпечує відстрочене вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти може міститися, щонайменше, одна речовина, вибрана з наступної групи: етерні похідні целюлози, такі як гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, фталілацетилцелюлоза, сукцинілацетилцелюлоза, фталілметилцелюлоза,

фталілетилгідроксицелюлоза; ацетилфталілполівініл; бутирилацетилполівініл; співполімер вінілацетату і малеїнового ангідриду, співполімер стиролу і малеїнового моноестеру, співполімер стиролу і дивінілбензолу, співполімер метакрилату і метакрилової кислоти, співполімер метакрилату, метакрилової кислоти і октилакрилату або їх суміш.

5 Як матрицеутворюючий полімер, що забезпечує тривале вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти може використовуватись щонайменше одна речовина, що входить до складу наступної групи: етерні похідні целюлози, такі як гідроксietилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза; похідні акрилової кислоти, полівінілпіролідон і полівінілацетат, наприклад Eudragit NE 30D, 10 Eudragit L, Eudragit RS, Eudragit RL, Kollidon SR, або їх суміші.

Далі корисна модель розкривається за допомогою креслень, де

на Фіг. 1 показаний профіль вивільнення калієвої і магнієвої солі аспарагінової кислоти із звичайної швидко розчинної таблетки;

на Фіг. 2 показаний профіль вивільнення калієвої і магнієвої солі аспарагінової кислоти із таблетки з пролонгованим (тривалим) вивільненням;

на Фіг. 3 показаний профіль вивільнення калієвої і магнієвої солі аспарагінової кислоти із таблетки з відстроченим вивільненням (кишковорозчинне покриття);

на Фіг. 4 показаний профіль вивільнення калієвої і магнієвої солі аспарагінової кислоти із таблетки з відстроченим і пролонгованим вивільненням (кишковорозчинне покриття і 20 матрицеутворюючий полімер);

на Фіг. 5 показаний профіль вивільнення калієвої і магнієвої солі аспарагінової кислоти із мікрогранул з відстроченим і пролонгованим вивільненням (кишковорозчинне покриття і матрицеутворюючий полімер).

Як згадано вище, в даній корисній моделі поряд з рацемічною сумішшю використовуються 25 енантіомери аспарагінової кислоти або тільки L-стереоізомер. Застосовувані в даний час препарати аспаркам, панангін і паматон отримані з аспарагінової кислоти, синтезованої хімічним шляхом і, тому є рацемічною сумішшю L- і D-стереоізомерів. Разом з тим, відомо, що в організмі людини можуть засвоюватися і залучатися в біохімічні процеси тільки L-ізомери амінокислот, і частка D-стереоізомерів аспарагінової кислоти, що потрапляють в організм 30 людини не зовсім ясна. Виходячи з цього, біодоступність комплексів калію і магнію з L-стереоізомерами амінокислот буде вищою, ніж комплексів з D-стереоізомерами. Виступаючи як кислотоутворюючий залишок L-амінокислоти, що є ендogenousними сполуками, будуть мати більш високу швидкість перерозподілу і утилізації в організмі. Використання як хелатуючого агента L-аспарагінової кислоти, а не її рецемату, сприятиме більш кращому проникненню іонів калію і 35 магнію до внутрішньоклітинного простору і, як наслідок, буде усувати внутрішньоклітинний дефіцит цих катіонів та пов'язані з ним порушення серцевого ритму. Використання L-стереоізомерів аспарагінової кислоти для отримання солей посилює фармакологічну дію в порівнянні з традиційними препаратами, для виробництва яких використовується рацемічну суміш D- і L-стереоізомерів (D-ізомери метаболічно інертні і не використовуються клітинами при 40 біосинтезі білків).

Контрольоване вивільнення діючої речовини досягається за допомогою матрецеутворюючих полімерів і плівкових кишковорозчинних покриттів таблетки або мікрогранул. Як матрицеутворюючі полімери можуть використовуватися гідрофобні pH-незалежні полімери: Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit RS, Eudragit L, етилцелюлоза, гідрофільні полімери (ГПЦ, 45 ГПМЦ, ПВП), кожен окремо або їх суміші в кількостях необхідних для досягнення необхідного профілю вивільнення. Застосування гідрофобного полімеру Eudragit NE в кількості 10,0-20,0 мас. % в суміші з гідрофільною ГПЦ в кількості 2,0-6,0 мас. % забезпечує вивільнення калію-магнію аспарагіну протягом 5-14 г. Використання гідрофільного полімеру ГПМЦ одного або разом з іншими полімерами забезпечує вивільнення калію-магнію аспарагіну за 2-8 годин.

50 Прикладами кишковорозчинних полімерів є фталілацетилцелюлоза, сукцинілацетилцелюлоза, фталілметилцелюлоза, фталілетилгідроксицелюлоза, фталілацетилполівініл, ацетилбутирилполівініл, співполімер вінілацетату і малеїнового ангідриду, співполімер стиролу і малеїнового моноестеру, співполімер метакрилату і метакрилової кислоти або співполімер метакрилату, метакрилової кислоти і октилакрилату. 55 Вони можуть використовуватися або окремо, або в комбінації, або разом з полімерами, відмінними від згаданих вище. Оболонка може також містити нерозчинні речовини, які в живих організмах ні розкладаються, ні солюбілізуються, такі як алкізовані похідні целюлози, такі як етилцелюлоза, поперечно зшиті полімери, такі як співполімер стиролу і дивінілбензолу, полісахариди, що мають гідроксильні групи, такі як декстран, похідні целюлози, що 60 обробляються біфункціональними речовинами, що утворюють поперечні зв'язки, такі як

епіхлоргідрин, дихлоргідрин або 1,2,3,4-діепоксибутан. Оболонка може також містити крохмаль і/або декстрин.

Переважними матеріалами для кишковорозчинного покриття є наявні у продажу кишковорозчинні полімери Eudragit®, такі як Eudragit® L, Eudragit® S і Eudragit® NE, що використовуються самостійно або з пластифікатором. Такі покриття зазвичай наносяться з використанням рідкого середовища, і природа пластифікатора залежить від того, водне середовище чи неводне. Пластифікатори для використання у водному середовищі включають пропіленгліколь, триетилцитрат, ацетилтриетилцитрат або Citroflex®, або Citroflex® A2. Неводні пластифікатори включають їх, а також діетил- і дибутилфталат і дибутилсебацінат. Переважним пластифікатором є триетилцитрат. Кількість включеного пластифікатора буде очевидна фахівцю в даній області техніки.

Як допоміжні речовини можуть використовуватися будь-які фармацевтичні допустимі наповнювачі, розріджувачі, зв'язувальні агенти, ковзні речовини і лубриканти, придатними пластифікаторами є триетилцитрат, поліетиленгліколь, триацетин, дибутилсебакат та ін.

Приклади придатних наповнювачів, розріджувачів і/або зв'язувальних речовин включають лактозу (наприклад, лактозу висушену розпиленням, α-лактозу, β-лактозу, Tabletose®, різні сорти Pharmatose®, Microtose® або Fast-Flo®), мікрокристалічну целюлозу (різні сорти Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® або Solka-Floc®), гідроксипропілцелюлозу, L-гідроксипропілцелюлозу (низькозаміщену), гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC) (наприклад, Methocel E, F і K, Metolose SH, Methocel E, Metolose 60 SH, Metolose F, Metolose 65 SH, Metolose K і Metolose 90 SH), полімери метилцелюлози (наприклад, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), гідроксietилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, карбоксиметилен, карбоксиметилгідроксietилцелюлозу і інші похідні целюлози, сахарозу, агарозу, сорбіт, маніт, декстрини, мальтодекстрини, крохмаль або модифікований крохмаль (включаючи картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль і рисовий крохмаль), фосфат кальцію (наприклад, фосфат кальцію, гідрофосфат кальцію, дигідрофосфат кальцію), сульфат кальцію, карбонат кальцію, альгінат натрію, колаген, тощо.

Специфічними прикладами розріджувачів є, наприклад, карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію, дигідрофосфат кальцію, сульфат кальцію, мікрокристалічна целюлоза, порошкова целюлоза, декстрини, декстрини, декстро́за, фруктоза, біла глина, лактоза, маніт, сорбіт, крохмаль, заздалегідь клейстеризований крохмаль, сахароза, цукор тощо.

Специфічними прикладами дезінтегрантів є, наприклад, альгінова кислота або альгінати, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілцелюлоза і інші похідні целюлози, натрію кроскармелоза, кросповідон, натрію крохмальгліколят, крохмаль, заздалегідь клейстеризований крохмаль, карбоксиметилкрохмаль (наприклад Primogel® і Explotab®) тощо.

Специфічними прикладами зв'язувальних речовин є, наприклад, акація, альгінова кислота, агар, карагенан кальцію, натрію карбоксиметилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, декстрин, етилцелюлоза, желатин, гуарова камедь, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, пектин, ПЕГ, повідон, заздалегідь клейстеризований крохмаль тощо.

Також в композицію можуть бути включені ковзні речовини і мастильні речовини. Приклади включають стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію або стеарати інших металів, тальк, віск і гліцериди, світлі мінеральні олії, ПЕГ, бегенат гліцерину, колоїдний діоксид кремнію, гідрогенізовану рослинну олію, зерновий крохмаль, фумарат стеарилу натрію, поліетиленгліколі, алкілсульфати, бензоат натрію, ацетат натрію тощо.

Іншими добавками, які можуть бути включені в композицію або тверду дозовану форму за корисною моделлю, є, наприклад, смакові добавки, барвники, речовини, що маскують смак, рН-коригуючі речовини, буферні речовини, консерванти, стабілізуючі речовини, антиоксиданти, змочувальні речовини, речовини, що регулюють вологість, поверхнево-активні речовини, суспендуючі речовини, речовини, що посилюють абсорбцію, тощо.

Іншими добавками в композицію або тверду дозовану форму можуть бути антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота, аскорбілпальмітат, бутилований гідроксіанізол, бутилований гідрокситолуол, гіпофосфорна кислота, монотіогліцерин, метабісульфіт натрію, пропілгалат, сульфоксилат формальдегіду натрію, метабісульфіт натрію, тіосульфат натрію, діоксид сірки, токоферол, ацетат токоферолу, гемісукцинат токоферолу, TPGS або інші похідні токоферолу, тощо.

Композиція носія може також включати, наприклад, стабілізуючі речовини.

Концентрація антиоксиданту і/або стабілізуючої речовини в композиції носія зазвичай становить від приблизно 0,1 % мас/мас, до приблизно 5 % мас/мас.

Композиція або тверда дозована форма згідно з корисною моделлю може також включати одну або більше поверхнево-активних речовин або речовини, що мають поверхнево-активні властивості.

Придатними матеріалами, що можуть бути використані для нанесення звичайних захисних пліткових покриттів, включають Opadry® (гідроксипропілметилцелюлоза-ПЕГ) (Coiorcon, West Point, PA), Opadry® II (полівініловий спирт, ПЕГ, тальк і діоксид титану), Opadry® FX, Opadry® AMB, а також їх суміші.

Поряд із звичайними таблетками можуть одержуватись мікрогранули, що містять калієву і магнієву солі аспарагінової кислоти. Ці мікрогранули можуть бути одержані звичайним чином і поміщені в желатинову капсулу. Також на ці мікрогранули може бути нанесене кишковорозчинне покриття, як і випадку таблеток, щоб забезпечити вивільнення активних інгредієнтів у кишечнику.

Вивільнення активних інгредієнтів з матричних таблеток і мікрогранул в травних соках відбувається переважно дифузійно через пори, незважаючи на те, що згодом таблетки і мікрогранули повільно розпадаються. Доки нерозчинений лікарський засіб присутній в таблетці і мікрогранулі, його вивільнення відбувається з постійною швидкістю, тобто, відповідно до реакції нульового порядку. Однак, коли весь лікарський засіб розчинився, вивільнення проходить по реакції першого порядку. Згідно Higuchi, вивільнення з матричних частинок відбувається пропорційно кореню квадратному від t , тобто швидко на початку, а потім більш повільно. Для регулювання швидкості вивільнення пори на поверхні, через які активна речовина дифундує особливо швидко в початковій фазі закривають плівковим покриттям. Ці плівки знижують дозу, що вивільнюється, протягом перших двох годин, але вони істотно не впливають на подальше вивільнення активної речовини. Найчастіше такі плівки отримують з суміші полімерів: Eudragit RL і Eudragit RS.

Нанесення кишковорозчинної оболонки (покриття) на таблетку усуває подразнення слизової шлунка і підвищує ефективність препарату. Згідно з даною корисною моделлю можуть бути використані будь-які полімери стійкі до дії шлункового соку і розчиняються в кишечнику. Кишковорозчинні полімерні плівки зазвичай розчиняються при pH від 5,5 до 6,5 щоб, з одного боку, уникнути передчасне розкладання в шлунку, а, з іншого боку, забезпечити швидке вивільнення активних інгредієнтів в кишечнику. Наприклад, покриття з Eudragit L 30 D-55, нанесене за допомогою водних дисперсій, або за допомогою твердих речовин Eudragit L 100-55 в формі органічного розчину, розчиняються при pH 5,5 і вище. Плівки з Eudragit L 100 починають розчинятися при pH 6,0. При використанні Eudragit S розчинення кишковорозчинного плівкового покриття починається тільки при pH вище 7 і тому відбувається *in vitro* в низьких відділах кишечника. Допускається застосування в плівковій композиції як окремого полімеру, так і суміші полімерів. Зазвичай плівкове покриття становить від 3 до 15 % маси таблетки.

Тестування *in vitro* проводили згідно з Європейською фармакопеею відповідно до BP і USP.

У розділі 724 USP наводяться Таблиці допуску для препаратів з кишковорозчинним покриттям, протестовані в 0,1 соляній кислоті і фосфатному буфері pH 6,8. Середній відсотковий показник лікарського засобу, що розчинився в 0,1 соляній кислоті протягом 2 г, повинен бути не більше 10 % від встановленого вмісту. Після доведення pH до 6,8 і роботі апарату протягом, зазвичай, 45 хв, середня кількість розчину активного інгредієнта (Q) має бути встановлено в окремих монографіях.

Далі наводиться приклад отримання фармацевтичної композиції з відстроченим і тривалим вивільненням. Даний приклад не є обмежувачим і призначений тільки для ілюстрації можливості здійснення корисної моделі і ні в якому разі для його обмеження.

Загальна технологія отримання таблеток:

У кубовий змішувач з нержавіючої сталі завантажували гідроксипропілметилцелюлозу і аеросил. Перемішували масу при швидкості 25 об/хв. протягом 2 хвилин. Отриману суміш просівали через сито 0,5 мм і завантажували назад в змішувач. До отриманої суміші додавали калію аспарагінат полугідрат, магнію аспарагінат дигідрат і стеаринову кислоту і перемішували у змішувачі при швидкості 25 об/хв. ще протягом 2 хвилин.

Таблетування проводили на роторному таблетпресі з використанням прес-інструменту овальної форми 23×11 мм.

У блендері з нержавіючої сталі змішували спирт етиловий та триетилцитрат (10-15 хвилин). Потім при перемішуванні повільно додавали Eudragit L100 і перемішували до повного розчинення полімеру (40-50 хвилин).

Нанесення покриття проводили в установці для нанесення покриття на таблетки.

Включали подачу вхідного повітря в установку. Встановлювали температуру вхідного повітря 30-32 °C. Потім в барабан установки завантажували таблеткові ядра і включали

обертання барабана 1-2 об/хв. Прогрівали в такому режимі таблеткові ядра 30 хвилин. Потім збільшували швидкість обертання барабана і температуру вхідного повітря і починали нанесення.

Параметри процесу:

- 5 Швидкість обертання барабана - 7-8 об/хв.;
- Витрата повітря для сушіння - приблизно 1,5 м³/хв.;
- Температура вхідного повітря - 34-36 °C;
- Тиск стисненого повітря для форсунки - 1,5-2,0 атм.;
- Витрата розчину покриття - 3,0-3,5 мл/хв.

- 10 Після закінчення нанесення висушували таблетки при тій же швидкості обертання барабана і температурі протягом 30 хвилин.

Як установку для нанесення покриття на таблетки може бути використаний лабораторний Коутер.

- 15 Далі наводяться приклади одержання твердих пероральних дозованих форм з контрольованим характером вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти.

Приклад 1. Швидкорозчинні таблетки (звичайні) Калію аспарагінат - 332,5 мг Магнію аспарагінат - 311,1 мг Целюлоза мікрокристалічна - 200 мг, Аеросил - 5 мг, Стеаринова кислота - 20 мг. Таблетки діаметром 12 мм.

- 20 Профіль вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти показаний на Фіг. 1.

Приклад 2. Таблетки з пролонгованим вивільненням

- 20 Калію аспарагінат - 332,5 мг
- Магнію аспарагінат - 311,1 мг
- Eudragit RS PO-310 мг
- Аеросил - 6 мг

- 25 Стеаринова кислота - 25 мг

Таблетки діаметром 13 мм

Профіль вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти показаний на Фіг. 2.

Приклад 3. Таблетки з відстроченим вивільненням (кишковорозчинні)

- 30 Калію аспарагінат - 332,5 мг
- Магнію аспарагінат - 311,1 мг
- Целюлоза мікрокристалічна - 200 мг
- Аеросил - 5 мг
- Стеаринова кислота - 20 мг

- 35 На таблетки діаметром 12 мм, наносили покриття на основі Eudragit L100-55, як пластифікатор використовували триетилцитрат.

Профіль вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти показаний на Фіг. 3.

Приклад 4. Таблетки з модифікованим вивільненням (і кишковорозчинні, і пролонговані).

- 40 Калію аспарагінат - 332,5 мг
- Магнію аспарагінат - 311,1 мг
- Eudragit RS PO-310 мг
- Аеросил - 6 мг
- Стеаринова кислота - 25 мг

На таблетки діаметром 13 мм, наносили покриття на основі Eudragit L100-55, як пластифікатор використовували триетилцитрат.

- 45 Профіль вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти показаний на Фіг. 4.

Приклад 5. Мікрогранули з модифікованим вивільненням (і кишковорозчинні, і пролонговані).

- 50 Калію аспарагінат - 16,6 %
- Магнію аспарагінат - 15,6 %
- Етилцелюлоза - 47 %
- Гідроксипропілцелюлоза - 5 %
- Аеросил - 6 мг
- Стеаринова кислота - 25 мг

Мікрогранули є сфероїдами діаметром 0,5-2 мм, наносили покриття на основі Eudragit L100-55, як пластифікатор використовували триетилцитрат.

- 55 Отримані покриті сфероїди поміщали в желатинові капсули або пресували в таблетки, що швидко розпадаються.

Профіль вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти показаний на Фіг. 5.

Таким чином, корисна модель забезпечує отримання твердих пероральних дозованих форм з контрольованим характером вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти, що мають відстрочене, через 2 години, вивільнення після прийому всередину, і/або тривале

протягом 12 годин і більше вивільнення, що забезпечує терапевтично активну концентрацію активного інгредієнту, що істотно розширює арсенал лікарських засобів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

1. Фармацевтична композиція, що містить суміш калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти і допоміжні агенти, яка **відрізняється** тим, що являє собою тверду пероральну дозовану форму з контрольованим характером вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти, і

10

додатково містить модифікатор(и) вивільнення, що забезпечує(ють) відстрочене і/або тривале вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як калієву і магнієву солі аспарагінової кислоти використовують рацемічну суміш енантімерів калію D,L-аспарагінату і магнію ді(D,L-аспарагінату) і/або магнію D,L-аспарагінату гідрохлориду.

15

3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як калієву і магнієву солі аспарагінової кислоти використовують калію L-аспарагінат і магнію ді(L-аспарагінат) і/або магнію L-аспарагінату гідрохлорид.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як калієву і магнієву солі аспарагінової кислоти використовують суміші калію L-аспарагінату і D,L-аспарагінату, магнію ді(L-аспарагінат), магнію L-аспарагінату гідрохлорид.

20

5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що модифікатором, який забезпечує відстрочене вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти, є кишковорозчинне покриття на твердій пероральній дозованій формі.

6. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що модифікатором, що забезпечує тривале вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти, є матрицеутворюючий полімер з часом розчинення в шлунково-кишковому тракті до 12 годин.

25

7. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що являє собою таблетку, яка має кишковорозчинне покриття.

8. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що являє собою таблетку, яка має звичайне захисне плівкове покриття на основі Opadry.

30

9. Фармацевтична композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що містить в складі кишковорозчинного покриття, що забезпечує відстрочене вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти, щонайменше одну речовину, вибрану з наступної групи: етерні похідні целюлози, такі як гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, фталілацетилцелюлоза, сукцинілацетилцелюлоза, фталілметилцелюлоза, фталілетилгідроксицелюлоза; ацетилфталілполівініл; бутирилацетилполівініл; співполімер вінілацетату і малеїнового ангідриду, співполімер стиролу і малеїнового моноестеру, співполімер стиролу і дивінілбензолу, співполімер метакрилату і метакрилової кислоти, співполімер метакрилату, метакрилової кислоти і октилакрилату або їх суміш.

40

10. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що матрицеутворюючий полімер, що забезпечує тривале вивільнення калієвої і магнієвої солей аспарагінової кислоти, вибирають щонайменше з однієї речовини, що входить до складу наступної групи: етерні похідні целюлози, такі як гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза; похідні акрилової кислоти, полівінілпіролідон і полівінілацетат, наприклад Eudragit NE 30D, Eudragit L, Eudragit RS, Eudragit RL, Kollidon SR, або їх суміші.

45

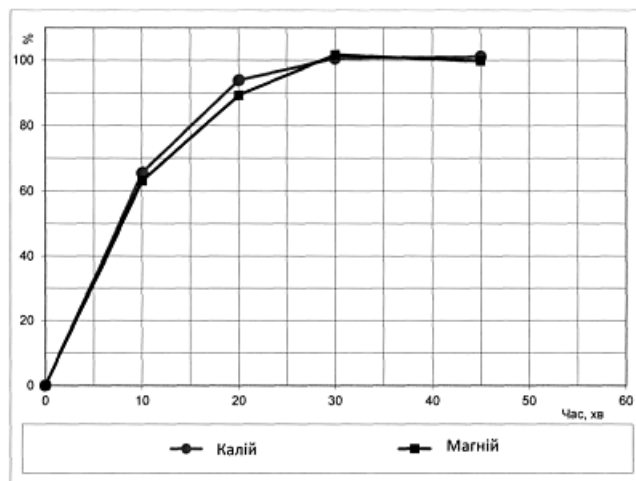
11. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що являє собою мікрогранули.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що мікрогранули містять матрицеутворюючий полімер.

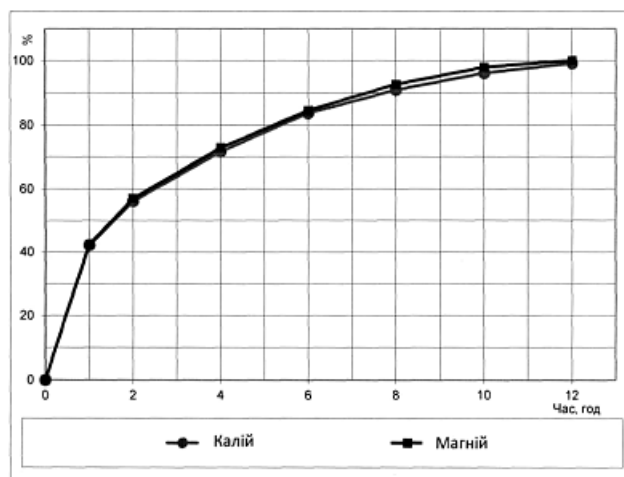
13. Фармацевтична композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що мікрогранули мають кишковорозчинне покриття.

50

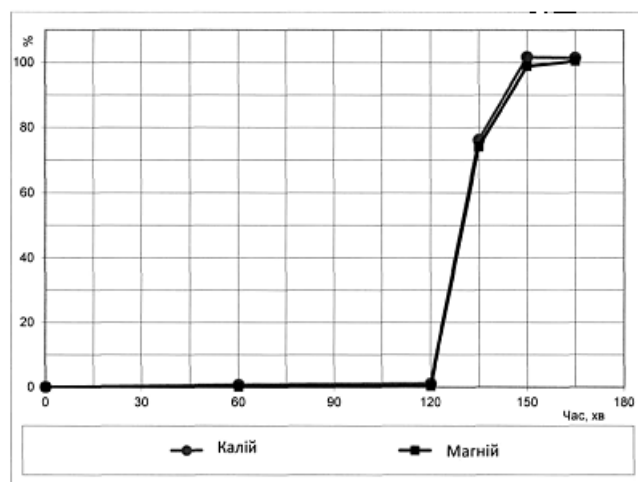
14. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 11-13, яка **відрізняється** тим, що мікрогранули спресовані у таблетку або упаковані в капсулу.



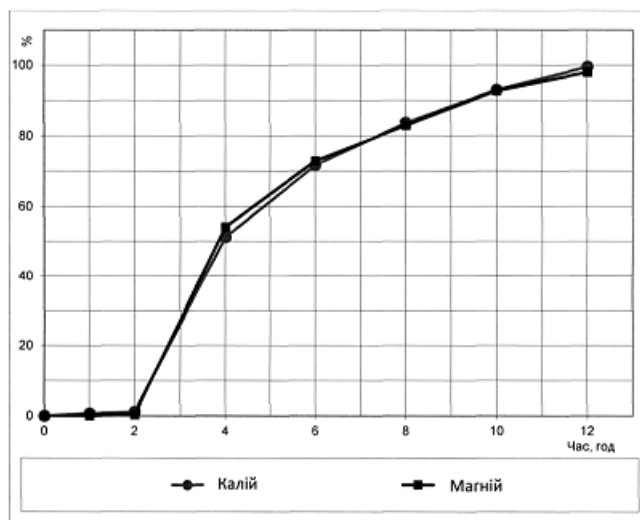
Фіг. 1



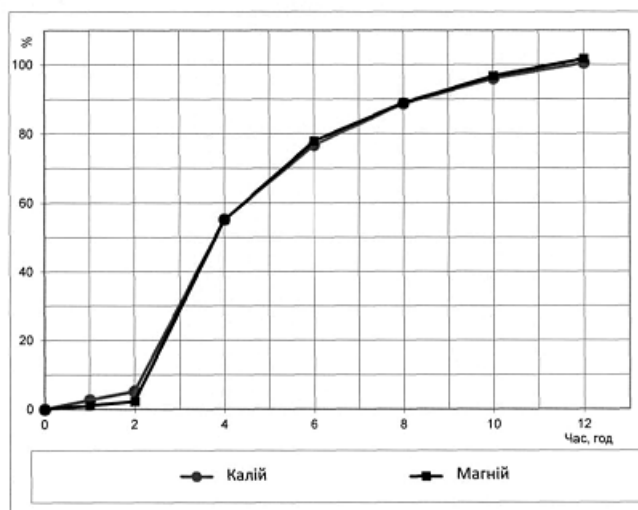
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601