



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45561 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/495МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИД У ФОРМІ МАТРИКСНОЇ ТАБЛЕТКИ З
ПРОЛОНГОВАНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) u200907423(22) 15.07.2009(24) 10.11.2009(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ(73) ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ(57) 1. Лікарський засіб триметазидину дигідрохлорид у формі матриксної таблетки з пролонгованою дією, який містить триметазидину дигідрохлорид, гідрофільні речовини, що включають гідрофільний наповнювач, гідрофільний структуроутворювач, нерозчинні речовини, що включають полімер метакрилової кислоти, гідрофобну речовину і допоміжні речовини, який відрізняється тим, що для забезпечення вивільнення протягом 24 годин при фіксованому терапевтичному вмісті триметазидину дигідрохлориду він містить, мас. %:

гідрофільні речовини	33,0-34,7
в тому числі, триметазидину дигідрохлорид	13,6-16,7
нерозчинні речовини	52,2-54,0

в тому числі, полімер метакрилової кислоти 26,0-27,0
допоміжні речовини решта.

2. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як гідрофільний наповнювач використовують манітол у кількості 6-6,6 %. 3. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як гідрофільний структуроутворювач використовують мікрокристалічну целюлозу у кількості 12,4-12,6 %. 4. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як полімер метакрилової кислоти використовують еудрагіт RS PO у кількості 45,2-45,6 %. 5. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як нерозчинну гідрофобну речовину використовують віск монтановий гліколевий у кількості 19-21 %. 6. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як допоміжні речовини використовують змащувальні та ковзні речовини. 7. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється тим, що як допоміжну речовину використовують магнію стеарат у кількості 0,5-1,5 %.

Корисна модель належить до галузі медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення препарату серцево-судинної дії - триметазидину дигідрохлориду у формі таблеток з регульованим звільненням лікарської речовини протягом 12 годин, що з урахуванням кінетики біотрансформації забезпечує стабільний рівень концентрації активної речовини. Триметазидину дигідрохлорид - це білий мікрокристалічний порошок, добре розчинний у воді до 80 % і саме тому швидко засвоюється організмом та підтримує енергетичний обмін у клітинах, підвищує рівень аденозинтрифосфату, захищаючи клітини від гіпоксії. Триметазидину дигідрохлорид застосовується для профілактики стенокардії, для лікування ішемії, запаморочення судинного походження. У патенті FR 2 490 963, A61K 9/20, 1982, показано, що добова доза триметазидину дигідрохлориду 60 мг повинна бути роздроблена на триразове застосування. Однак при цьому не досягається рівномірне звільнення триметазидину дигідрохлориду протягом доби, особливо перед уранішнім застосуванням, а в цей час найчастіше трапляються критичні моменти серцевої діяльності. Тому актуальним є

створення препарату з пролонгованим звільненням діючої речовини. Найближчою до корисної моделі, що заявляється, є матриксна таблетка триметазидину дигідрохлориду, що включає полімер метакрилової кислоти, віск монтановий гліколевий і допоміжні речовини при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

триметазидину дигідрохлорид	15-30
полімер метакрилової кислоти	20-31
віск монтановий гліколевий	20-31
допоміжні речовини	до 100

[UA №12297 U, A61K 31/495, 2005]. Недоліком зазначеної корисної моделі є те, що неможливо єдиним складом допоміжних речовин створити таблетки, які забезпечували би одноразове використання цього препарату - більше 90 % протягом 18 годин для одноразового застосування. В основу корисної моделі поставлено задачу створення лікарського засобу триметазидину дигідрохлориду у формі матриксної таблетки з пролонгованою дією шляхом підбору складу компонентів, їх кількості для забезпечення дії триметазидину дигідрохлориду протягом 24 години для дози 60 мг триметазидину дигідрохлориду з можливістю використання

(13) U
(11) 45561
(19) UA

препарату два або один рази на добу. Поставлену задачу вирішують також тим, що лікарський засіб триметазидину дигідрохлориду у формі матричної таблетки з пролонгованою дією, який містить триметазидину дигідрохлорид, гідрофільні речовини, що включають гідрофільний наповнювач, гідрофільний структуроутворювач, нерозчинні речовини, що включають полімер метакрилової кислоти, гідрофобну речовину і допоміжні речовини, згідно з корисною моделлю, для забезпечення вивільнення протягом 24 годин при фіксованому терапевтичному вмісті триметазидину дигідрохлориду він містить, мас. %:

гідрофільні речовини	33,0-34,7
в тому числі, триметазидину дигідрохлорид	13,6-16,7
нерозчинні речовини	52,2-54,0
в тому числі, полімеру метакрилової кислоти	26,0-27,0
допоміжні речовини	решта.

Як гідрофільний наповнювач використовують манітол. Кількість манітолу становить 6-7 %, переважно 6-6,6 %. Як гідрофільний структуроутворювач використовують мікрокристалічну целюлозу. Кількість мікрокристалічної целюлози становить 12,4-12,6 %. Як полімер метакрилової кислоти використовують еудрагіт RS PO. Кількість еудрагіту RS PO становить 45,2-45,6 %. Як нерозчинну гідрофобну речовину використовують віск монтановий гліколевий. Кількість воску монтанового гліколевого становить 19-21 %. Як допоміжні речовини використовують змащувальні та ковзні речовини. Як допоміжну речовину можуть використовувати магнію стеарат. Кількість магнію стеарату становить 0,5-1,5 %. Знайдені закономірності кількісного співвідношення компонентів дозволяють прогнозувати швидкість вивільнення триметазидину дигідрохлориду і порядок застосування препарату. Враховуючи те, що останнім часом лікарі рекомендують застосовувати цей препарат протягом тривалого часу, позитивним результатом є те, що незалежно від часу вивільнення таблетка більше доби знаходиться цілою у шлунково-кишковому тракті і застосовані допоміжні речовини не впливають ані на стінки кишечника, ані на його мікрофлору. Кінетика виділення триметазидину дигідрохлориду: при одноразовому прийомі і дозі 60 мг: за годину - 8-26 %, через 3 години - 16-36 %, через 6 годин - 34-59 %, через 16 годин - не менше, ніж 85 %, через 18 годин - не менше 90 %. Така кінетика розчинення підтверджується для таблеток 60 мг триметазидину дигідрохлориду теоретично розрахованими фармакокінетичними показниками: кон-

центрація у плазмі $C_{ss} = 84$ нг/мл, час напіврозпаду - 6 годин, $T_{max} = 1,8 \pm 0,7$ години. Матриця формується із суміші двох водорозчинних кристалічних речовин - триметазидину дигідрохлориду і манітолу з гідрофільною обмежено речовиною, що набрякає і має пористу структуру, сформовану дрібними кристалами - мікрокристалічною целюлозою. Ця суміш обробляється гідрофобною речовиною - мікронізованим воском, і частки порошкової маси покриваються плівкою з полімеру метакрилової кислоти з незалежною від Ph малою швидкістю дифузії водних розчинів. Таким полімером є еудрагіт RS PO. Для таблеток із середньою масою від 360 мг до 440 мг, що містять 60 мг триметазидину дигідрохлориду і вивільняють його протягом 24 годин, ефективна кількість воску практично постійна і становить близько 20 %. Кількість полімеру RS PO також практично незмінна і становить 45-46 % - для таблеток по 60 мг. Для таблеток з середньою масою від 360 мг до 440 мг, що містять 60 мг триметазидину дигідрохлориду і вивільняють його протягом 24 годин, сумарний вміст гідрофільних компонентів становить 33-34,7 % маси матриці. Створюється також можливість використання манітолу як наповнювача. Одночасне застосування мікрокристалічної целюлози та гідрофобної пластичної речовини - воску монтанового привело до створення закритих пористих структур, що містять суміші гідрофільних речовин, - триметазидину дигідрохлориду і манітолу. Таким чином, запропонована матриця, яка на відміну від гелевих матриць, що мають відкриту пористу структуру з полімерами типу гідроксипропілметилцелюлози та монолітних полімерних матриць, має пористу структуру з програмованим вивільненням гідрофільних речовин. Одержані результати дають підставу стверджувати, що запропонований склад таблетки з технічними рішеннями щодо її одержання створює новий тип твердої матриці, яка займає проміжне місце між твердою матрицею, що звільняє діючу речовину шляхом ерозії з поверхні таблетки, і гелевою матрицею, що звільняє речовину шляхом дифузії крізь в'язкий шар набряклого полімеру. Створена матриця завдяки системі закритих пор і рівномірному розподілу ліофільних часток гідроксипропілметилцелюлози утворює тверду пористу матрицю, пори якої утворили частки гідроксипропілметилцелюлози, що поглинають розчин речовини, а потім поступово виділяють його. Корисна модель пояснюється прикладами. Склад таблетки-ядра, визначений у мас. % маси таблетки-ядра і наведений у Таблиці 1.

Таблиця 1

Склад таблетки	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
Триметазидину дигідрохлорид	16,2	15,0	13,95
Манітол	6,0	6,25	6,51
Еудрагіт RS PO	45,14	45,25	45,12
Віск монтановий гліколевий	18,9	20,0	20,93
Мікрокристалічна целюлоза	12,46	12,5	12,56
Магнію стеарат	1,0	1,0	0,93

Продовження таблиці 1

Спирт етиловий або ізопропіловий у достатній кількості			
Маса пігулки-ядра	370 мг	400 мг	430 мг
Покриття OPADRY	20 мг	22 мг	25 мг

Спосіб одержання Крок 1. Зважують 65 % прописаної прикладами 4-6 кількості еудрагіту RSPO та спирту етилового або ізопропілового і готують 22,5 % розчин полімеру у спирті. Крок 2. Зважують триметазидину дигідрохлорид, манітол, 50 % воску монтанового і поміщають у змішувач. Крок 3. Перемішують порошки 30 хв. Крок 4. Подають 50 % розчину з кроку 1. Крок 5. Сушать гранулят при температурі 40-50° до залишкової вологості 2-3 %, вивантажують, калібрують через сітку з діаметром отворів 0,7-1 мм. Крок 6. Зважують 50 %, що залишилися, воску монтанового, 35 % порошку еудрагіту RS PO, мікрокристалічну целюлозу і поміщають у змішувач. Крок 7. Додають у змішувач гранулят з кроку 5 і перемішують порошкову суміш 30 хв. Крок 8. Подають 50 %, що залишилися, розчину з кроку 1. Крок 9. Сушать гранулят при температурі 40-50° до залишкової вологості 2-3 %, вива-

нтажують, калібрують через сітку з діаметром отворів 0,7-1 мм. Крок 10. Зважують магнію стеарат, додають до гранулята і перемішують протягом не більше 3 хв. Крок 11. Пресують пресінструментом таблетки із середньою масою, що відповідає прикладам 4-3, міцністю на роздавлювання не нижче 80Н, стираність не більше 0,2 %. Крок 12. Покриття OPADRY II розчиняють у воді до концентрації 18 %. Крок 13. таблетки поміщають в апарат для нанесення покриттів і покривають таблетки розчином з кроку 12, до сухого покриття на поверхні таблетки з масою, зазначеною у прикладах 4-6. Вода очищена та спирт етиловий або ізопропіловий використовуються і випаровуються у технологічному процесі, тому не входять до складу кінцевого продукту та загальної маси пігулки. Далі наведена порівняльна таблиця фізико-механічних властивостей таблеток прототипу і заявленого препарату.

Таблиця 2

Фізико-механічні властивості	Прототип	Заявлений препарат по 60 мг		
		Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
Середня маса, мг	150	370	400	430
Твердість, Н	130	150	155	150
Стираність, %	не більше 0,1	менше 0,1	менше 0,1	менше 0,1
Діаметр, мм	7	10	11	11

Як видно з таблиці, фізико-механічні властивості майже не відрізняються. Наводимо результа-

ти порівняльних випробувань розчинення таблеток триметазидину дигідрохлориду.

Таблиця 3

Заявлений препарат		по 60 мг	Норма 24 год., %
Приклад 1 %	Приклад 2 %	Приклад 3 %	
28,6	30,7	29,1	1 год. 20-34
45,1	42,8	44,3	2 год. 26-46
73,4	69,7	72,1	8 год. 63-75
92,6	95,1	94,3	18 год. більше 90

Як видно з наведеної таблиці, запропонований склад матриці дозволяє забезпечити застосування розчинного наповнювача - манітолу, витримати в широкому інтервалі розмірів та маси таблеток про-

граму вивільнення, застосовувати у фармацевтичній промисловості для одноразового вживання триметазидину дигідрохлориду.