



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **45562** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИД У ФОРМІ МАТРИКСНОЇ ТАБЛЕТКИ З ПРОЛОНГОВАНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) u200907424

(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 матриксною 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 12 годин при фіксованому терапевтичному вмісті триметазидину дигідрохлориду він містить, мас. %:

гідрофільні речовини	45,4-46,4
в тому числі триметазидину дигідрохлорид	9-25
нерозчинні речовини	52,2-54,0
в тому числі полімер метакрилової	26,0-27,0

кислоти

допоміжні речовини

решта.

2. Лікарський засіб за п.1, який **відрізняється** тим, що як гідрофільний наповнювач використовують манітол у кількості 7,5-14,5%.

3. Лікарський засіб за п.1, який **відрізняється** тим, що як гідрофільний структуроутворювач використовують мікрокристалічну целюлозу у кількості 12-22%.

4. Лікарський засіб за п.1, який **відрізняється** тим, що як полімер метакрилової кислоти використовують еудрагіт RS PO у кількості 26-27%.

5. Лікарський засіб за п.1, який **відрізняється** тим, що як нерозчинну гідрофобну речовину використовують віск монтановий гліколевий у кількості 26-27%.

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 магнезію 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, A61K9/20, 1982, показано, що добова доза триметазидину дигідрохло-

риду 60мг 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 №12297U, A61K31/495, 2005]

(13) **U**

(11) **45562**

(19) **UA**

Недоліком заявленого складу є те, що при 30% вмісту діючої речовини відносно середньої маси таблеток-ядер недостатнім є вміст інших компонентів, зокрема наповнювача, для забезпечення розчинення протягом 8 годин.

Недоліком цього складу є також те, що у заявлених матеріалах показана можливість застосування різних наповнювачів: манітолу, лактози, кальцію гідрофосфату дигідрату, що розрізняються своєю розчинністю, але ані у формулі винаходу, ані в описі не зазначено, як впливає ця відмінність на склад та технологію виготовлення. Використання наповнювачів з різними технологічними властивостями, кристалічною структурою, розчинністю, поведінням при зволоженні поза сумнівом впливає на структуру твердої матриці.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення лікарського засобу триметазидину дигідрохлориду у формі матричної таблетки з пролонгованою дією шляхом підбору складу компонентів, їх кількості для забезпечення дії триметазидину дигідрохлориду протягом 12 годин для дози 35мг триметазидину дигідрохлориду з можливістю використання препарату два рази на добу.

Поставлену задачу вирішують 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 12 годин при фіксованому терапевтичному вмісті триметазидину дигідрохлориду він містить, мас. %:

гідрофільні речовини	45,4-46,4
в тому числі, триметазидину дигідрохлорид	9-25
нерозчинні речовини	52,2-54,0
в тому числі, полімер метакрилової кислоти	26,0-27,0
допоміжні речовини	решта.

Як гідрофільний наповнювач використовують манітол у кількості 7,5-14,5%.

Як гідрофільний структуроутворювач використовують мікрокристалічну целюлозу у кількості 12-22%.

Як полімер метакрилової кислоти використовують еудрагіт RS PO у кількості 26-27%.

Як нерозчинну гідрофобну речовину використовують віск монтановий у кількості 26-27%.

Як допоміжні речовини використовують змащувальні та ковзні речовини.

Як допоміжну речовину можуть використовувати магнію стеарат у кількості 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 таблетка більше 12 годин 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 дворазовому споживанні і дозі 35мг має такі характеристики: за годину після прийому - 25-45%, через 3 години - 43-63%, через 8 годин - не менше, ніж 80%.

Така кінетика розчинення підтверджується для таблеток з 35мг триметазидину дигідрохлориду теоретично розрахованими фармакокінетичними показниками: концентрація у плазмі $C_{ss}=84\text{нг/мл}$, час напіврозпаду - 6 годин, $T_{\text{макс.}}=1,8\pm 0,7$ 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.

Введення до складу матриці розчинної та гідрофобної речовин показало, що при значному збільшенні маси таблетки (у таблетках по 35мг від 140 до 360мг) ефективна кількість воску практично постійно 26,2-27% від маси таблетки. Кількість полімеру RS PO також практично незмінна і становить 26-27% для таблеток по 35мг та з вивільненням 12 годин.

Для таблеток по 35мг та з вивільненням 12 годин сумарний відсоток гідрофільних речовин становить 45,4-45,8%.

Створюється також можливість використання манітолу як наповнювача.

Однчасне 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 запрограмованим вивільненням гідрофільних речовин. Одержані результати дають підставу стверджувати, що запропонований склад таблетки 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	25	14	9,72
Манітол	7,9	12,4	14,17
Еудрагіт RS PO	27	26,96	26,92
Віск монтановий гліколевий	26,2	26,16	26,13
Мікрокристалічна целюлоза	12,9	19,2	21,56
Магнію стеарат	1	1,28	1,5
Спирт етиловий або ізопропіловий у достатній кількості			
Маса таблетки-ядра	140мг	250мг	360мг
Покриття Opadry	8мг	15мг	20мг
Вода очищена			

Вода очищена та спирт етиловий або ізопропіловий використовуються і випаровуються у технологічному процесі, тому не входять до складу кінцевого продукту та загальної маси таблетки.

Лікарський засіб одержують наступним чином.

Крок 1.

Зважують прописану у прикладах 1-3 кількість еудрагіту RS PO, спирту етилового або ізопропілового і готують 22,5% розчин полімеру в спирті.

Крок 2.

Зважують триметазидину дигідрохлорид, манітол, целюлозу, віск монтановий і поміщають в установку киплячого шару.

Крок 3.

Перемішують порошки протягом 30хв., подаючи повітря очищене зі швидкістю 2500-3100м³/година.

Крок 4.

Піднімають температуру у камері до 65° і подають розчин з кроку 1.

Крок 5.

Сушать гранулят до залишкової вологості 2-3%, вивантажують, калібрують через сітку з діаметром отворів 1мм.

Крок 6.

Зважують магнію стеарат, додають до грануляту і перемішують протягом не більше 3хв.

Крок 7.

Пресують пресінструментом таблетки із середньою масою, що відповідає прикладам 1-3, міцністю на роздавлювання не нижче 80Н, стиранистю не більше 0,2%.

Крок 8.

Покриття OPADRY II розчиняють у воді до концентрації 18%.

Крок 9.

Таблетки поміщають в апарат для нанесення покриттів і покривають їх розчином з кроку 7, до сухого покриття на поверхні таблетки масою, зазначеною у прикладах 1-3.

Далі наведена порівняльна Таблиця 2 фізико-механічних властивостей таблеток прототипу і заявленого препарату.

Таблиця 2

Фізико-механічні властивості	Прототип	Заявлений препарат по 35мг		
		Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
Середня маса, мг	150	140	250	360
Твердість, Н	130	125	130	145
Стираність, %	не більше 0,1	менше 0,1	менше 0,1	менше 0,1
Діаметр, мм	7	7	8	10

Як видно з таблиці, фізико-механічні властивості майже не відрізняються. Порівняльні випробуван-

ня розчинення таблеток триметазидину дигідрохлориду наведені в Таблиці 3.

Таблиця 3

Норма 12год., %	Заявлений препарат по 35мг		
	Приклад 1 %	Приклад 2 %	Приклад 3 %
1 - 25-45	36,3	38,1	42,4
2 - 43-63	52,6	56,2	59,7
8 - більше 80	84,8	88,1	98,0

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

вивільнення, застосовувати у фармацевтичній промисловості для дворазового вживання триметазидину дигідрохлориду.

Комп'ютерна верстка Н. Лисенко

Підписне

Тираж 28 прим.

Міністерство освіти і науки України
Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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