



УКРАЇНА

(19) UA (11) 12297 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) МАТРИКСНА ТАБЛЕТКА З РЕГУЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ТРИМЕТАЗИДИНУ

1

2

(21) u200511114

(22) 24.11.2005

(24) 16.01.2006

(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.

(72) Штейнгарт Марк Вольфович

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-
ЛЬНІСТЮ "ФАРМА СТАРТ"

(57) I. Матриксна таблетка з регульованим вивіль-
ненням триметазидину, що включає полімер, до-
поміжні речовини, яка **відрізняється** тим, що до-
датково містить віск, а як полімер
використовується полімер метакрилової кислоти
при наступному співвідношенні компонентів,
мас. %:

триметазидин	15-30
полімер метакрилової кислоти	20-31
віск	20-31
допоміжні речовини	до 100,

причому на таблетки-ядра нанесено плівкове по-
криття, кількість якого складає 2-3 % маси таблет-
ки-ядра.

2. Матриксна таблетка за п. 1, яка **відрізняється**
тим, що як полімер метакрилової кислоти викорис-
товується еудрагіт RS PO.

3. Матриксна таблетка за п. 1 або п. 2, яка **відрізн-
няється** тим, що кількість полімеру метакрилової
кислоти складає від 20 до 31 % загальної маси
таблетки-ядра.

4. Матриксна таблетка за п. 1, яка **відрізняється**
тим, що як віск використовується віск монтановий
гліколевий.

5. Матриксна таблетка за п. 1 або п. 4, яка **відрізн-
няється** тим, що кількість воску складає 20-31 %
загальної маси таблетки-ядра.

6. Матриксна таблетка за п. 1, яка **відрізняється**
тим, що як допоміжні речовини використовуються
наповнювачі, розпушуючі та ковзні речовини.

7. Матриксна таблетка за п. 6, яка **відрізняється**
тим, що як наповнювачі використовуються мані-
тол, лактоза, кальцій водневий, фосфат дигідрат.

8. Матриксна таблетка за п. 1 або п. 7, яка **відрізн-
няється** тим, що кількість наповнювачів складає 3-
15 % загальної маси таблетки-ядра.

9. Матриксна таблетка за п. 6, яка **відрізняється**
тим, що як розпушувач використовується мікрок-
ристалічна целюлоза.

10. Матриксна таблетка за п. 1 та п. 9, яка **відрізн-
няється** тим, що кількість розпушувача складає
10-20 % загальної маси таблетки-ядра.

11. Матриксна таблетка за п. 6, яка **відрізняється**
тим, що як ковзні речовини використовуються маг-
нію стеарат або кальцію стеарат.

12. Матриксна таблетка за п. 1 або п. 11, яка **від-
різняється** тим, що кількість ковзних речовин
складає 0,5-1 % загальної маси таблетки-ядра.

13. Матриксна таблетка за п. 1, яка **відрізняється**
тим, що плівкове покриття, нанесене на таблетки-
ядра, виконане на основі гідроксипропілметилце-
люлози.

14. Матриксна таблетка за п. 13, яка **відрізняєть-
ся** тим, що як плівкове покриття на основі гідрок-
сипропілметилцелюлози використовується Opadry
фірми Colorcon.

15. Матриксна таблетка за будь-яким з пп. 1-14,
яка **відрізняється** тим, що для призначення один
раз на добу містить 70 мг триметазидину, 28 мг
манітолу, 42 мг мікрокристалічної целюлози, 78 мг
воску монтанового гліколевого, 80 мг еудрагіту RS
PO, 2 мг магнію стеарату та 6 мг плівкового по-
криття Opadry фірми COLORCON.

16. Матриксна таблетка за будь-яким з пп. 1-14,
яка **відрізняється** тим, що для призначення за
схемою два рази на добу містить 35 мг триметази-
дину, 14 мг манітолу, 21 мг мікрокристалічної це-
люлози, 39 мг воску монтанового гліколевого, 40
мг еудрагіту RS PO, 1 мг магнію стеарату та 3 мг
плівкового покриття Opadry фірми COLORCON.

(19) UA (11) 12297 (13) U

Корисна модель належить до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до препаратів серцево - судинної дії у формі таблеток, які забезпечують регульоване вивільнення лікарської речовини протягом тривалого часу відповідно кінетиці біотрансформації ліків, що забезпечує стабільний рівень концентрації активної речовини.

Відомо лікарські засоби, що забезпечують пролонговане вивільнення речовини.

З довідника Компендиум 2004 - лекарственные препараты - К. Моріон, 2004, С. Л. 87 відомо лікарський засіб - таблетки Аріфон - ретард. Цей препарат має діуретичну, антигіпертензивну дію, зменшує гіпертрофію серця. Застосування речовин, які забезпечують пролонговане вивільнення, дає змогу забезпечити лікарський ефект при дозі 1,5мг, значно меншій, ніж в звичайних таблетках цього препарату. Допоміжні речовини гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон та аеросил утворюють гідрофільну матрицю при контакті таблетки з гідрофільними рідинами, яка забезпечує повільне вивільнення індапаміду з цієї таблетки і дію протягом доби.

З довідника Компендиум 2004 - лекарственные препараты - К. Моріон, 2004, С. Л. 321 відомо пролонговані лікарські форми ділтіазема з вмістом лікарської речовини 90мг і 120мг.

В таблетках ділтіазему 90 пролонгований ефект здійснюється за рахунок утворення твердої матриці допоміжними речовинами - воском і гідроксипропілметилцелюлозою з в'язкістю 15 сп. В таблетках ділтіазему 120 утворюється гідрофільна матриця за допомогою допоміжних речовин - гідроксипропілметилцелюлози з в'язкістю 100сп та полівінілпіролідону.

З довідника Компендиум 2004 - лекарственные препараты - К. Моріон, 2004, С. Л. 520 відомо таблетовані форми нітрогліцерину пролонгованої дії. В цих препаратах таблетки містять значно більшу кількість нітрогліцерину, ніж терапевтична разова доза, а поступове виділення нітрогліцерину забезпечується наявністю серед допоміжних речовин поліакрілатів - еудрагітів S, RS, RL, NE та інших.

Найближчим до корисної моделі, що заявляється, є матрична таблетка, яка при пероральному прийомі викликає подовжене вивільнення триметазидину, що забезпечується шляхом використання полімеру, похідного від целюлози, який застосовують у дозі 25-50% загальної маси таблетки. Як полімер можуть використовувати гідроксипропілметилцелюлози, що мають в'язкість від 100сП до 100000сП [заявка України № 2002075914, А61К 31/495, пул. 15.12.2000].

Зазначені матричні таблетки триметазидину, що містять полімерну гелеву матрицю з похідних целюлози, не можуть забезпечити збільшення часу подовження дії препарату та зменшення кратності прийому до однієї таблетки на добу простим збільшенням дози лікарської речовини і відповідно кількості допоміжних речовин через те, що при цьому збільшується кількість вивільненої речовини, а не період її дії. Це обумовлено тим, що полі-

мери, прийняті в основу матриці, при контакті з рідинами шлунково-кишкового тракту набухають і шляхом дифузії вивільняють ліки, що втрачають форму таблетки.

В основу корисної моделі поставлене завдання створення антишемічного препарату - триметазидину пролонгованої дії, який би дозволив за рахунок використання дози препарату і його складу забезпечити пролонгацію ефекту до 8 або до 12 годин і, таким чином, міг би застосовуватися один або два рази на добу, тобто простим подвоєнням таблетки досягти довшої дії препарату.

Поставлену задачу вирішують тим, що матрична таблетка з регульованим вивільненням триметазидину, яка включає полімер, допоміжні речовини, згідно з корисною моделлю, додатково містить віск, а як полімер використовується полімер метакрилової кислоти при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

триметазидин	15-30
полімер метакрилової кислоти	20-31
віск	20-31
допоміжні речовини	до 100,

причому на таблетки-ядра нанесено плівкове покриття, кількість якого складає 2-3% від маси таблетки-ядра.

Як полімер метакрилової кислоти може використовуватися еудрагіт RS PO. Кількість полімеру метакрилової кислоти складає від 20 до 31% загальної маси таблетки

- ядра.

Як віск може використовуватися віск монтановий гліколевий.

Кількість воску складає 20-31% загальної маси таблетки-ядра.

Як допоміжні речовини можуть використовуватися наповнювачі, розпушувачі та ковзні речовини.

Як наповнювачі можуть використовуватися манітол, лактоза, кальцій водневий, фосфат дігідрат.

Кількість наповнювачів складає 3-15% загальної маси таблетки - ядра.

Як розпушувач може використовуватися мікрокристалічна целюлоза.

Кількість розпушувачу складає 10 - 20% загальної маси таблетки - ядра.

Як ковзні речовини можуть використовуватися магнію стеарат або кальцію стеарат.

Кількість ковзних речовин складає 0,5 - 1% загальної маси таблетки-ядра. Плівкове покриття, нанесене на таблетки-ядра, може бути виконано на основі гідроксипропілметилцелюлози, наприклад, Opadry фірми Colorcon.

Матрична таблетка для призначення один раз на добу може містити 70мг триметазидину, 28мг манітолу, 42мг мікрокристалічної целюлози, 78мг воску монтанового гліколевого, 80мг еудрагіту RS PO, 2мг магнію стеарату та 6мг плівкового покриття Opadry фірми COLORCON.

Матрична таблетка для призначення за схемою два рази на добу може містити 35мг триметазидину, 14мг манітолу, 21мг мікрокристалічної целюлози, 39мг воску монтанового гліколевого, 40мг

еудрагіту RS PO, 1мг магнію стеарату та Змгплівкового покриття Opadry фірми COLORCON.

Технічний результат, який отримують при здійсненні корисної моделі, полягає в тому, що застосування полімеру метакрилової кислоти, зокрема еудрагіту, і воску, зокрема воску монтанового глікольного, разом з допоміжними речовинами створюють спресовану систему, яка при контакті з водою забезпечує рівномірне проникнення вологи всередину таблеток.

Плівка еудрагіту, нанесена на частки діючої речовини і наповнювача, змінює розчинність і змочуваність частинок у гідрофільному середовищі, значно уповільнюючи ці властивості порошоків і зменшуючи швидкість проникнення в поверхневі шари капілярів гранул і таблеток.

Для підвищення змочуваності і забезпечення повільного змочування і розчинності таблеток використовують мікрокристалічну целюлозу, яка завдяки своїй аморфній структурі разом з кристалічними наповнювачами створює високо пластичне середовище, що забезпечує мінімальну деформацію плівкового покриття часток порошоків.

Віск монтановий гліколевий має частки дуже малих розмірів і завдяки способу введення заходиться в полімерній плівці разом з полімером і, маючи гідрофобні властивості, перешкоджає проникненню в капіляри води, тим самим створюючи умови для поверхневого розпаду таблетки і виділенню триметазидину.

Корисна модель, що заявляється, виконує поставлене завдання щодо створення матриксної таблетки з регульованим визволенням триметазидину, в якій забезпечується можливість використання препарату один або два рази на добу.

Матриксні таблетки готують відомим способом мокрої грануляції з подальшою компресією.

Призначають таблетки для лікування ішемічної хвороби за схемою один або два рази на добу.

Корисна модель пояснюється прикладами.

Приклад 1

Еудрагіт RS PO розчиняли в органічному розчиннику і зволожували цим розчином суміш триметазидину, манітолу, воску монтанового гліколевого, мікрокристалічної целюлози. Вологу суміш гранулювали, сушили, опудрювали магнію стеаратом. Пресували таблетки вагою 150мг або 300мг та покривали їх розчином Opadry у воді для нанесення його у кількості 3мг для таблеток вагою 150мг і 6мг для таблеток вагою 300мг.

Отримана матриксна таблетка мала таке співвідношення компонентів, мас. %:

триметазидин дигидрохлорид	23,33
манітол	9,3
еудрагіт RS PO	26,67
віск монтановий гліколевий	26
мікрористалічна целюлоза	14
магнію стеарат	0,7
маса таблетки-ядра	150мг 300мг
покриття Opadry	2% 2%

Приклад 2

Матриксну таблетку одержували аналогічно прикладу 1, і вона мала таке співвідношення компонентів, мас. %:

триметазидин дигидрохлорид	10
манітол	15
еудрагіт RS PO	35
віск монтановий гліколевий	19
мікрористалічна целюлоза	20
магнію стеарат	1
маса таблетки-ядра	350мг 700мг
покриття Opadry	3% 3%

Кількості компонентів, використані в даному прикладі, прийнято як граничні, тому що при подальшому збільшенні таблетки виникають труднощі при пероральному вживанні.

Приклад 3

Матриксну таблетку одержували аналогічно прикладу 1, і вона мала таке співвідношення компонентів:

триметазидин дигидрохлорид	29,16
манітол	6
еудрагіт RS PO	19,54
віск монтановий гліколевий	31
мікрокристалічна целюлоза	12,5
магнію стеарат	0,5
маса таблетки-ядра	120мг 240мг
покриття Opadry	3% 3%

Кількості компонентів, використані в цьому прикладі, прийнято як граничні, тому що при подальшому зменшенні виникають труднощі при пресуванні таблеток.

Приклад 4

Матриксну таблетку одержували аналогічно прикладу 1, і вона мала таке співвідношення компонентів:

триметазидин дигидрохлорид	29,16
манітол	6
еудрагіт NE	19,54
віск монтановий гліколевий	31
мікрокристалічна целюлоза	12,5
кальцію стеарат	0,5
маса таблетки-ядра	120мг 240мг
покриття Opadry	3% 3%

Приклад 5

Матриксну таблетку одержували аналогічно прикладу 1, і вона мала таке співвідношення компонентів:

триметазидин дигидрохлорид	23,33
лактоза	9,3
еудрагіт RS PO	26,67
віск монтановий гліколевий	26
мікрористалічна целюлоза	14
магнію стеарат	0,7
маса Таблетки ядра	150мг 300мг
покриття Opadry	2% 2%

Приклад 6

Матриксну таблетку одержували аналогічно прикладу 1, і вона мала таке співвідношення компонентів:

триметазидин дигидрохлорид	23,33
кальцію гідрофосфат	9,3
еудрагіт RS PO	26,67

7	12297	8	
віск монтановий гліколевий	26	триметазидин дигідрохлорид	23,33
мікрористалічна целюлоза	14	лактоза	6.3
магнію стеарат	0,7	кальцію гідро фосфат	3
маса таблетки-ядра	150мг 300мг	еудрагіт RS PO	26.67
покриття Opadry	2% 2%	віск монтановий гліколевий	26
Приклад 7		мікрористалічна целюлоза	14
Матриксну таблетку одержували аналогічно		магнію стеарат	0,7
прикладу 1, і вона мала таке співвідношення ком-		маса таблетки-ядра	150мг 300мг
понентів:		покриття Opadry	2% 2%