



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57178 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/185
A61K 45/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КОМБІНОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ АНТИАГРЕГАТИВНОЇ ДІЇ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

1

2

(21) u201009977

(22) 12.08.2010

(24) 10.02.2011

(46) 10.02.2011, Бюл.№ 3, 2011 р.

(72) ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ,
ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ

(73) ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

(57) 1. Комбінований лікарський препарат антиагрегативної дії у формі таблеток, покритих плівковою оболонкою, що містить як діючі речовини ацетилсаліцилову кислоту і магнію гідроксид і як допоміжні речовини - целюлозу кристалічну, тальк, який відрізняється тим, що додатково містить як допоміжні речовини коповідон, кроскармелозу натрію, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

ацетилсаліцилова кислота	60,0-68,2
магнію гідроксид	12,15-13,82
целюлоза мікрокристалічна	10,0-15,25
коповідон	2,0-4,25
кроскармелоза натрію	1,7-3,6
тальк	0,26-1,0
плівкова оболонка OPADRY	2,35-2,55 %

сухих речовин від маси ядра.

2. Комбінований лікарський препарат за п. 1, який відрізняється тим, що додатково містить як допоміжну речовину аеросил.

3. Комбінований лікарський препарат за п. 1, який відрізняється тим, що додатково містить як допоміжну речовину алюмінію гідроксид.

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема, до кардіології, а саме, до препарату твердої лікарської форми, що містить ацетилсаліцилову кислоту.

Відомо, що аспірину властиві три основні ефекти: протизапальний, жарознижувачий і менш виражений знеболюючий. Саме ця тріада ефектів характеризує клас нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), куди окрім самого аспірину і інших саліцилатів входять відомі препарати різної хімічної структури (ортофен, індометацин, бутадіон та ін.). До стероїдних протизапальних засобів належать препарати кори надниркових залоз, такі, як гідрокортизон, преднізолон. Механізми дії аспірину складні, взаємозв'язані і все ще недостатньо вивчені. У пацієнтів з серцево-судинною недостатністю використання аспірину виконується з метою зменшення ризику первинного інфаркту міокарду.

В патенті WO 2007036809, A61K45/06; A61K9/50M; A61K31/60, 2007, FLAMEL TECHNOLOGIES SA [FR] розглянуто механізм антитромботичної дії аспірину і показано, що така дія найефективніша для аспірину з дозою від 0,075 г до 0,3 г, найчастіше у дозі 0,1 г у пацієнтів похилого віку, але для такої групи пацієнтів, які

приймають аспірин дуже великий ризик ульцерогенної дії. Існує декілька напрямків уникнути або зменшити цей ефект.

Один із цих напрямків використано фірмою Байер при створенні препарату Аспірин Кардіо, в якому для зменшення ульцерогенного ефекту застосовано використання кишково-розчинних полімерів - сополімеру метакрилової кислоти і етилового ефіру акрилової кислоти (1:1).

Недоліком цього напрямку і використання сополімерів метакрилової кислоти і етилового ефіру акрилової кислоти (1:1) є те, що необхідно використовувати метод вологої грануляції. Для аспірину волога грануляція є найбільш ризикованою тому, що в цих умовах він дуже легко розкладається на оцтову кислоту і саліцилову кислоту, що супроводжується появою специфічного запаху оцтової кислоти.

Другим напрямком роботи є використання аспірину в комплексі з допоміжними речовинами. Ще в патенті GB №171281. 1921-11-17, HOWARDS & SONS LTD; JOHN WILLIAM BLAGDEN, C07C69/86; C07C69/00 було запропоновано виробництво солей аспірину з лужними металами, що дає змогу зробити шлунковорозчинний препарат.

(13) U

(11) 57178

(19) UA

Подальший розвиток цього напрямку привів до створення шипучих форм аспірину та буферних препаратів. У цих препаратах солі лужних металів додавались як допоміжні речовини до складу композиції без попереднього етапу утворення солей для аспірину, який має жарознижуючий ефект в дозі 300 мг - 500 мг.

В патенті № US 4664915 BRISTOL MYERS CO [US] + A61K31/60; A61K33/10; A61K47/02; A61K9/20K4B, 1987-05-12 запропоновано окреме таблетування комплексу солей лужних металів для використання їх з препаратами аспірину в буферних таблетках.

Більш перспективно введення солей до складу твердої лікарської форми (таблетки і капсули) лужноземельних і лужних металів [патент №1518364 GB, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, 25.04.1977; патент №DE19502789A1, 1996-08-01, KRISCHENOWSKI DIRK [DE], A61K45/06].

У цьому напрямі перспективніше введення солей магнію і алюмінію, при цьому солі магнію використовуються у вигляді окису магнію (патент № GB 1033844, 1966-06-22, A61K31/19; A61K31/60; C07F5/06B; A61K31/455; A61K31/46; A61K31/515; A61K31/52; A61K33/06; A61K33/08; A61K33/26; C07C51/41B; C07C51/41B; C07C51/41B; C07C51/41B; C07C51/41B; C07C51/41B ARMOUR PHARMA).

Нещодавно було встановлено існування двох кристалічних форм ацетилсаліцилової кислоти PCT US 2008/031906A1 A61K31/216, C07C69/60.

В німецькому патенті DE 102006045780A1, 2008-04-10, C07C69/86; C07C67/08; C07C67/52 SCICONCEPT GMBH [DE] показана можливість і умови створення змішаних кристалів ацетилсаліцилової кислоти, які мають різну стабільність. Досліджень структури такого препарату, який би мав два компоненти ацетилсаліцилової кислоти та магнію гідроксиду, не має. Такі дослідження мають як науковий, так і практичний інтерес, тому що можуть показати вплив змін структур на фізико-механічні (міцність і старанність), та біофармацевтичні властивості (розчинення, розпадання, стабільність лікарської форми). Крім того, ці дослідження дозволять встановити як впливає волога грануляція або пряме пресування, що застосовані при виготовленні лікарської форми.

Найближчим до корисної моделі, що заявляється, є препарат Кардіомагніл® фірми Нікомед, який випускається з двома дозами аспірину 75 мг і 150 мг і для зменшення ульцерогенної дії використовується магнію гідроксид.

Препарат має наступний склад: діючі речовини – ацетилсаліцилова кислота 75 мг або 150 мг та магнію гідроксид 15,2 мг або 30,39 мг, допоміжні речовини - крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, крохмаль картопляний, гіпромелоза (метилгідроксипропілцелюлоза 15), макрогол (пропиленгліколь), тальк [http://www.compenderitn.com.ua/info/ 68894].

Таблетки вкриті плівковою оболонкою.

Недоліком цього препарату у формі таблеток є те, що таблетки не можуть бути використані у вигляді однієї круглої таблетки, яка би мала ризику для розділення, тому що експериментальна пе-

ревірка, проведена нами на таблетках круглої форми, що мають ризику для розділення двох доз, показала, що під час їх покриття або фасування на поверхні відбувається руйнування ризику і країв таблетки.

Другим недоліком цього препарату є те, що серед гідроксидів металів використовується лише гідроксид магнію. В інших таблетованих препаратах аспірину для зменшення негативної дії цієї субстанції використовують також гідроксид алюмінію, який створює при вживанні препарату колоїдний розчин навколо таблетки, що зменшує подразнюючий ефект аспірину.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити комбінований лікарський препарат антиагрегативної дії у формі таблеток, які були би виготовлені методом прямого пресування з можливістю їх розділення і які могли би витримувати тести на старанність і розчинення без порушення цілісності країв.

Поставлену задачу вирішують тим, що комбінований лікарський препарат антиагрегативної дії у формі таблеток, покритих плівковою оболонкою, який містить як діючі речовини - ацетилсаліцилову кислоту і магнію гідроксид і як допоміжні речовини - целюлозу кристалічну, тальк, згідно з корисною моделлю, додатково містить як допоміжні речовини коповідон, кроскармелозу натрію, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %

Ацетилсаліцилова кислота	60,0-68,2
Магнію гідроксид	12,15-13,82
Целюлоза мікрокристалічна	10,0-15,25
Коповідон	2,0-4,25
Кроскармелоза натрію,	1,7-3,6
Тальк	0,26-1,0
Плівкова оболонка OPADRY	2,35 - 2,55% сухих речовин від маси ядра

Комбінований лікарський препарат може додатково містити як допоміжну речовину аеросил.

Комбінований лікарський препарат може додатково містити як допоміжну речовину алюмінію гідроксид.

При вирішенні цієї задачі вдалось на основі експериментальних досліджень технологічних і рентгенологічних властивостей ацетилсаліцилової кислоти та магнію гідроксиду, відхилення від адитивності цих властивостей в суміші компонентів знайти аморфні речовини з необхідними технологічними властивостями, які забезпечують отримання таблеток необхідної міцності. Ці компоненти широко відомі в технології виробництва таблетованих препаратів, проте використання їх з поставленою метою не є прогнозованими, особливо в кількісному визначенні.

При використанні гідроксиду алюмінію для утворення колоїдного розчину при вживанні таблетки як наповнювач додатково використовується крохаль кукурудзяний прежелатинізований. Застосування цього наповнювача необхідно у зв'язку з тим, що гідроксид алюмінію має кристалічну структуру і при його використанні разом з гідроксидом магнію змінюється баланс кристалічних і аморфних порошків в таблетці.

Відомо, що мікрокристалічна целюлоза має певний розрихлюючий ефект. Для підсилення цього ефекту використовують натрію кроскармелозу, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований.

Як ковзні речовини використовують тальк і аеросил. Ці речовини широко застосовуються при виробництві таблетованих препаратів.

Було знайдено, що для складу, який заявляється, необхідно використовувати тальк і аеросил у відношенні 3:1 вагових одиниць.

Як антиадгезивні речовини було знайдено достатність використання магнію стеарату у кількості 0,5-2 %.

Крім того, як показали наші експериментальні дослідження технологічних властивостей, гідроксид алюмінію, застосований як допоміжна речовина, значно підвищує міцність таблеток.

Корисна модель пояснюється прикладами, наведеними в таблицях 1, 2, 3, 4.

Таблиця 1

Компоненти таблетки	Приклад 1, мг	Приклад 2, мг	%
Ацетилсаліцилова кислота	150	75	63,56
Магнію гідроксид	30,39	15,2	12,88
Целюлоза мікрокристалічна	30,5	15,25	12,93
Коповідон	8,5	4,25	3,6
Натрію кроскармелоза	6,5	3,25	2,75
Тальк	1,5	0,75	0,64
Аеросил	0,5	0,25	0,21
Магнію стеарат	2,11	1,05	0,89
Плівкове покриття	6	3	2,54
Разом	236	118	100

Таблиця 2

Компоненти таблетки	Приклад 3, мг	Приклад 4, мг	%
Ацетилсаліцилова кислота	150	75	68,18
Магнію гідроксид	30,39	15,2	13,82
Целюлоза мікрокристалічна	22	11	10
Коповідон	6	3	2,73
Натрію кроскармелоза	3,8	1,9	1,73
Тальк	0,6	0,3	0,26
Аеросил	0,4	0,2	0,18
Магнію стеарат	1,61	0,805	0,73
Плівкове покриття	5,2	2,6	2,37
Разом	220	110	

Таблиця 3

Компоненти таблетки	Приклад 5, мг	Приклад 6, мг	%
Ацетилсаліцилова кислота	150	75	60
Магнію гідроксид	30,39	15,2	12,156
Целюлоза мікрокристалічна	37,6	18,8	15,04
Коповідон	10,5	5,25	4,20
Натрію кроскармелоза	9	4,5	3,6
Тальк	2,5	1,25	1
Аеросил	0,7	0,35	0,28
Магнію стеарат	2,51	1,25	1,004
Плівкове покриття	6,8	3,4	2,72
Разом	250	125	100

Таблиця 4

Компоненти таблетки	Приклад 7, мг	Приклад 8, мг	%
Ацетилсаліцилова кислота	150	75	60,97
Магнію гідроксид	30,39	15,2	12,35
Целюлоза мікрокристалічна	27	13,5	10,97
Коповідон	5	2,5	2,03
Крохмаль кукурудзяний	13,5	6,75	5,49
Алюмінію гідроксид	10	5	4,07
Тальк	1,5	0,75	0,61
Аеросил	0,5	0,25	0,2
Магнію стеарат	2,11	1,05	0,87
Плівкове покриття	6	3,0	2,44
Разом	246	123	100

Порівняльні дані фізико-механічних властивостей таблеток, отриманих прямим пресуванням суміші, наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Приклади	Діаметр, мм	Міцність,	Старанність	Розпад	Розчинення
1	9	115	0,21%	4-5 хв.	PH1 F=60 PH 4,5F =53 PH 6,8F=56
2	7	66н	0,15%	4-5 хв.	1F=62 4,5F63 6,8F66
3	9	105н	0,23%	4 хв.	1F=60 4,5F57 6,8F66
4	7	68н	19%	5 хв.	1F=59 4,5F59 6,8F72
5	9	135н	0.29	5 хв.	1F=52 4,5F57 6,8F63
6	7	78н	0,18%	4,5 хв.	1F=52 4,5F63 6,8F68
7	9	106н	0,22%	10,5 хв.	1F=52 4,5F53 6,8F57
8	7	85н	0,21%	7 хв.	1F=54 4,5F52 6,8F53

Наведені дані показують, що кінетика вивільнення діючих речовин в таблетках згідно з винаходом і в таблетках аналогів, що оцінюється коефіціє-

нтами F, практично однакова. Механічна міцність значно вища.