



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80087 (13) C2

(51) МПК (2006)  
A61K 31/495  
A61K 9/22  
A61P 11/00  
A61K 47/38

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) МАТРИКСНА ТАБЛЕТКА ДЛЯ ПОДОВЖЕНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ТА СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ**

1

2

(21) 2002075914

(22) 15.12.2000

(24) 27.08.2007

(86) PCT/FR00/03546, 15.12.2000

(31) 99/15960

(32) 17.12.1999

(33) FR

(46) 27.08.2007, Бюл. № 13, 2007 р.

(72) Хюе Де Барош, FR, Дофан Клод, FR, Вютріш Патрік, FR

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ, FR

(56) EP A 0673649, 27.09.1995

US A 5334392, 02.08.1994

FR A 2490963, 02.04.1982

DATABASE WPI Week 8644 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1986-289031 XP002145828 "Sustained release tablets contg. water-soluble medicine - using ultramicropowder of enteric polymer base as matrix material" & JP 61 212517 A ((NICM) NIPPON CHEMIPHAR CO), 20 September 1986 (1986-09-20) & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 8, 23 February 1987 (1987-02-23) Columbus, Ohio, US; abstract no. 55929, Y YOSHIYUKI, K SEIJI, Y HIRANOJO, O HEIICHI: "Long-lasting tablet formulations"

(57) 1. Матриксна таблетка для подовженого вивільнення триметазидину або його фармацевтично прийнятної солі, яка відрізняється тим, що подовжене вивільнення забезпечується шляхом використання полімеру, похідного від целюлози, присутнього в матриксі, вибраного з гідроксипропілцелюлози, гідроксіетилцелюлози, гідроксиметилцелюлози, метилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози.

2. Матриксна таблетка за п. 1, яка відрізняється тим, що полімер, похідний від целюлози, складає від 25 до 50 % загальної маси таблетки.

3. Матриксна таблетка за п. 1, яка відрізняється тим, що вона також містить зв'язуюче, розріджувач, змащувальний агент та агент, що підвищує плинність.

4. Матриксна таблетка за п. 3, яка відрізняється тим, що як зв'язуюче містить полівідон.

5. Матриксна таблетка за п. 4, яка відрізняється тим, що полівідон складає від 3 до 12 % загальної маси таблетки.

6. Матриксна таблетка за будь-яким з пп. 3, 4 та 5, яка відрізняється тим, що як розріджувач містить кальційводневий фосфат дигідрат.

7. Матриксна таблетка за п. 6, яка відрізняється тим, що кальційводневий фосфат дигідрат складає від 25 до 75 % загальної маси таблетки.

8. Матриксна таблетка за будь-яким з пп. 3 - 7, яка відрізняється тим, що як змащувальний агент містить стеарат магнію, а як агент, що підвищує плинність, - безводний колоїдний діоксид кремнію.

9. Матриксна таблетка за п. 1, яка відрізняється тим, що містить триметазидин у формі дигідрохлориду.

10. Матриксна таблетка за п. 9, яка відрізняється тим, що триметазидину дигідрохлорид складає від 15 до 30 % загальної маси таблетки.

11. Матриксна таблетка за п. 9 або п. 10, яка відрізняється тим, що триметазидину дигідрохлорид складає 17,5 % загальної маси таблетки.

12. Матриксна таблетка за будь-яким з пп. 1-11, яка відрізняється тим, що вона містить 35 мг триметазидину дигідрохлориду, 74 мг гідроксипропілметилцелюлози, 8,7 мг полівідону, 80,9 мг кальційводневого фосфат дигідрату, 1 мг стеарату магнію та 0,4 мг безводного колоїдного діоксиду кремнію.

13. Матриксна таблетка за п. 12, яка відрізняється тим, що її прийом призначають за схемою два рази на день.

14. Матриксна таблетка за п. 1, яка відрізняється тим, то вона забезпечує досягнення в організмі людини рівня плазми, що перевищує 70 мкг/л після кожного прийому, та рівня плазми, що перевищує або дорівнює 40 мкг/л, який зберігається до наступного прийому.

15. Процес виготовлення матриксної таблетки за будь-яким з пп. 1 - 12, який відрізняється тим, що: - мокру грануляцію виконують шляхом змішування триметазидину, полівідону та розріджувача з подальшим змочуванням отриманої суміші,

(13) C2

(11) 80087

(19) UA

- гранулят, отриманий у такий спосіб, змішують з похідним целюлози,
- після цього додають змащувальний агент та агент, що підвищує плинність,
- потім отриману суміш пресують.

Предметом цього винаходу є матриксна таблетка, яка при пероральному прийомі викликає подовжене вивільнення триметазидину або його адитивної солі з фармацевтично прийнятною кислотою.

Триметазидин, або 1-(2,3,4-триметоксибензил)піперазин - це сполука, яка шляхом підтримання енергетичного обміну речовин у клітині, що піддається гіпоксії або ішемії, дозволяє уникати руйнування міжклітинного рівня аденозину трифосфату (АТФ). Таким чином, вона забезпечує функціонування іонних насосів і натрієво-калієвих трансмембранних потоків та підтримує клітинний гомеостаз.

Триметазидину гідрохлорид зараз застосовують терапевтично для профілактичного лікування стенокардії, у випадках хоріоретинальних нападів та для лікування запаморочення судинного походження (запаморочення Менієра, дзвін у вухах).

Триметазидину гідрохлорид до цього часу вживався перорально дозами від 40 до 60мг на день у формі таблеток, що містять 20мг активної речовини, або питного розчину з вмістом 20мг активної речовини на 1мл. Ці дві форми препарату є формами з швидким вивільненням активної речовини [патент FR 2 490 963 описує форму таблетки]. Триметазидину гідрохлорид швидко засвоюється і знищується організмом, оскільки період його плазмового напіврозпаду триває менш, ніж 6 годин. Це означає, що для підтримання достатнього рівня плазми активної речовини її застосування слід розділяти на 2 або 3 рази на день. Найчастіше необхідною лікувальною дозою є три таблетки на день. Недоліком багаторазового прийому є те, що і пацієнти, які ведуть активний спосіб життя, і особи старшого віку, які одночасно вживають також багато інших ліків, можуть забувати й пропускати чергову дозу.

Оскільки триметазидину гідрохлорид має високий ступінь засвоюваності та 6-годинний напіврозпад, при вживанні форм препарату з швидким вивільненням на момент прийому наступної дози в крові вже залишається низький рівень вмісту активної речовини. Водночас, відомо про важливість підтримання ефективного міокардного захисту протягом усієї доби, особливо рано вранці, коли наслідки ішемії є найбільш серйозними. Оскільки при застосуванні форм препарату з швидким вивільненням активної речовини необхідний рівень дії протягом дня не досягається. Заявником розроблено форму з подовженим вивільненням, яка дозволяє забезпечувати ідеальний рівень дії протягом 24 годин, достатній рівень вмісту активної речовини в крові в період між прийомами, водночас підтримуючи великий максимальний рівень

16. Матриксна таблетка за будь-яким з пп. 1 - 14, яка застосовується для профілактичного лікування стенокардії, у випадках хоріоретинальних нападів та для лікування запаморочення судинного походження.

плазми після кожного прийому і отже зберігаючи силу дії триметазидину, а також підтримувати енергетичний обмін речовин у клітині, що піддається гіпоксії або ішемії, та уникати зниження міжклітинного рівня АТФ.

Препарат також дозволяє уникати периферального судинорозширювального ефекту, водночас стабілізуючи інтенсивність кровообігу та тиск.

Згідно з даним винаходом нова композиція зберігає позитивні характеристики композиції, описаної в [патенті FR 2490963], водночас забезпечуючи більш високий рівень подовженої дії протягом дня, що гарантує задоволення відповідних потреб і безперервний захист.

Предметом цього винаходу є матриксна таблетка, яка при пероральному прийомі викликає подовжене вивільнення триметазидину або його адитивної солі і яка складається з гідрофільного матриксу, який відрізняється тим, що подовжене вивільнення активної речовини забезпечується шляхом використання полімеру, похідного від целюлози.

Ця матриксна таблетка, приймати яку бажано двічі на день, забезпечує подовжене вивільнення активної речовини, що досягається за збереження великого максимального рівня плазми після кожного прийому. При цьому після кожного прийому рівень плазми в організмі людини досягає понад 70цг/л, а до моменту наступного прийому підтримується рівень плазми, який перевищує або дорівнює 40цг/л, чого не спостерігалось під час трьохразового на день прийому таблетки за [патентом FR 2490963].

Серед похідних целюлози, які використані у матриксі за даним винаходом, можна особливо виділити целюлозні ефіри, такі як гідроксипропілцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, метилцелюлоза та гідроксипропілметилцелюлоза.

Серед полімерів, похідних від целюлози, перевага при виготовленні таблетки надається гідроксипропілметилцелюлозі. Частка полімеру, похідного від целюлози, складає від 25 до 50% загальної маси таблетки.

Можуть використовуватись гідроксипропілметилцелюлози, які мають в'язкість від 100сП до 10000сП. Перевага при цьому надається в'язкості в 4000сП.

Гідрофільний матрикс містить різноманітні ексципієнти, наприклад, зв'язуючі, розріджувачі, змащувальні агенти та агенти, що підвищують плинність. Серед зв'язуючих агентів перевага при виготовленні таблетки надається полівідону. Частка полівідону складає від 3 до 12% загальної маси таблетки. Серед розріджувачів перевага при виго-

товленні таблетки надається кальційводневому фосфат дигідрату, який забезпечує кращу плинність та кращу стисливість, ніж інші розріджувачі, такі як моногідрат лактози. Доля кальційводневого фосфату складає від 25 до 75% загальної маси таблетки.

Хоча не слід звужувати коло змащувальних агентів, які потенційно можуть бути застосовані, серед них особливо виділяються стеарат магнію, стеаринова кислота, бегенат гліцерину та бензоат натрію. Перевага при цьому надається стеарату магнію. Що стосується агента, що підвищує плинність, то в цьому випадку перевага надається колоїдному діоксиду кремнію.

Згідно з цим винаходом при виготовленні матриксної таблетки перевага надається триметазидину у формі дигідрохлориду.

Доля триметазидину дигідрохлориду складає від 15 до 30% загальної маси таблетки, переважно - від 15 до 18%.

Фахівці в даній галузі техніки вважають, що притаманна матриксним таблеткам кінетика вивільнення активної речовини залежить від складу та обсягу основного компоненту матриксу, яким, зокрема, в цьому випадку є похідне целюлози.

Проте, несподівано, виявляється, що кінетика вивільнення активної речовини, притаманна матриксній таблетці згідно з цим винаходом, не залежить ані від кількості, ані від ступеню чистоти використовованого похідного целюлози.

Різноманітні препарати, при виготовленні яких використовувались, з одного боку, гідроксипропілметилцелюлози різної в'язкості і, з іншого боку, різні обсяги гідроксипропілметилцелюлози однакового ступеню чистоти, виявили еквівалентну кінетику вивільнення активної речовини, що вказує на існування певної взаємодії між похідним целюлози і триметазидином.

Цей винахід також стосується процесу виготовлення матриксної таблетки. Матриксна таблетка може виготовлятися шляхом мокрої грануляції з подальшою компресією, шляхом сухої грануляції з подальшою компресією, а також шляхом прямої компресії. Перевага надається мокрій грануляції з подальшою компресією.

Мокру грануляцію виконують шляхом змішування триметазидину, полівідону та розчинника з подальшим змочуванням отриманої суміші. Такий перший етап спричиняють до створення навколо активного інгредієнту гідрофільного середовища, що сприяє його розчиненню, а також дозволяє отримувати найбільш однорідні дози.

На другому етапі попередньо отриманий гранулят змішують з похідним целюлози. Після цього до суміші додають змащувальний агент та агент, що підвищує плинність. На третьому етапі передбачають компресію отриманої змашеної суміші.

Таким чином виготовляють таблетки, які після цього в разі потреби покривають оболонкою за стандартною технологією.

Приклади, наведені нижче, ілюструють винахід, але жодним чином його не обмежують. Матриксні таблетки, описані в Прикладах, виготовляли наступним чином:

- Етап А: Змішування триметазидину, полівідону та кальційводневого фосфат дигідрату, потім змочування суміші достатньою кількістю дистильованої води, грануляція і висушування грануляту.

- Етап В: Змішування грануляту, отриманого на етапі А, з гідроксипропілметилцелюлозою.

- Етап С: Змашування суміші, отриманої на етапі В, стеаратом магнію та колоїдним діоксидом кремнію.

- Етап D: Компресія змашеної суміші, отриманої на етапі С, на ротаційному агрегаті, в результаті якої отримують таблетки з приблизною твердістю від 40 до 160 N, вимірюваною при переломлюванні по діаметру.

Приклад 1: Формули різних матриксних таблеток з вмістом різних обсягів триметазидину

Таблиця 1: Загальні формули для 3 видів таблеток

Сполука	Обсяг (мг)		
	Ф <sub>1</sub>	Ф <sub>2</sub>	Ф <sub>3</sub>
Триметазидину дигідрохлорид	60	30	35
Гідроксипропілметилцелюлоза	112	74	74
Полівідон	13.3	8.7	8.7
Кальційводневий фосфат дигідрат	92	85.9	80.9
Стеарат магнію	2.2	1	1
Безводний колоїдний діоксид кремнію	0.5	0.4	0.4
Загальна маса таблетки	280	200	200

Приклад 2:

Приклад 2 показує, що різниця в обсягах гідроксипропілметилцелюлози не впливає на розчинувальну кінетику таблетки.

Таблиця 2: Загальні формули / змінні обсяги гідроксипропілметилцелюлози

Сполука	Обсяг (мг)	
	Ф <sub>4</sub>	Ф <sub>5</sub>
Триметазидину дигідрохлорид	35	35
Гідроксипропілметилцелюлоза	54	94
Полівідон	10.1	7.3
Кальційводневий фосфат дигідрат	99.5	62.3
Стеарат магнію	1	1
Безводний колоїдний діоксид кремнію	0.4	0.4
Загальна маса таблетки	200	200

Таблиця 3 показує процент речовини, що вивільняється протягом певного проміжку часу з складу Ф<sub>4</sub> та Ф<sub>5</sub>.

Таблиця 3: Кінетика вивільнення активної речовини

Час (год.)	Процент речовини, що вивільняється (%)	
	Ф <sub>4</sub>	Ф <sub>5</sub>
1	41	38
2	59	59
3	80	77
4	97	96

Приклад 3:

Приклад 3 показує, що різні ступені чистоти використовованої гідроксипропілметилцелюлози не впливають на розчинувальну кінетику таблетки.

Таблиця 4: Формули / змінні ступені чистоти гідроксипропілметилцелюлози

Сполука	Обсяг (мг)		
	Ф <sub>3</sub>	Ф <sub>6</sub>	Ф <sub>7</sub>
Триметазидину дигідрохлорид	35	35	35
Гідроксипропілметилцелюлоза 4000 сП	74	-	-
Гідроксипропілметилцелюлоза 100 сП	-	-	74
Гідроксипропілметилцелюлоза 100 000 сП	-	74	-
Полівідон	8.7	8.7	8.7
Кальційводневий фосфат дигідрат	80.9	80.9	80.9
Стеарат магнію	1	1	1
Безводний колоїдний діоксид кремнію	0.4	0.4	0.4

Таблиця 5 показує процент речовини, що вивільняється протягом певного проміжку часу зі складу Ф3, Ф6 та Ф7.

Таблиця 5 : Кінетика вивільнення активної речовини

Час (год.)	Процент речовини, що вивільняється (%)		
	Ф <sub>3</sub>	Ф <sub>6</sub>	Ф <sub>7</sub>
1	43	41	40
2	62	59	60
3	86	83	83
4	105	102	100

Приклад 4 : Дослідження плазмової кінетики

Плазмову кінетику досліджували після прийому 12 здоровими волонтерами матриксної таблетки, виготовленої за формулою Ф3, яка описана в Прикладі 1.

Прийом здійснювали протягом 4 днів за схемою дві таблетки на день. Плазмову кінетику таблетки, виготовленої за формулою Ф3, було порівняно з цим показником для таблетки зі швидким вивільненням активної речовини (ШВ), яку приймали протягом 4 днів за схемою три таблетки на день.

Загальна формула таблетки зі швидким вивільненням активної речовини (ШВ) виглядає наступним чином:

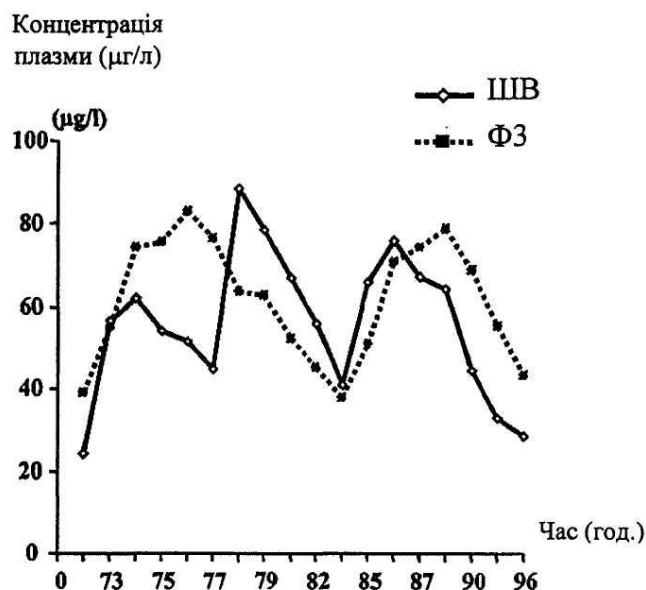
Триметазидину дигідрохлорид	20мг
Кукурудзяний крохмаль	26мг
Манітол	34мг
Полівідон	4мг
Стеарат магнію	1мг
Тальк	5мг

Середню концентрацію плазми показано на Фігурі 1.

Фіг.1 - плазмове кінетика триметазидину; середня плазмове концентрація триметазидину (в  $\mu\text{g/l}$ ) після перорального прийому 12 здоровими волонтерами таблетки, виготовленої за формулою Ф3, та ШВ-форми.

Ця діаграма чітко показує, що форма Ф3 забезпечує подовжене вивільнення триметазидину, водночас підтримуючи великий максимальний рівень плазми після кожного прийому.

Після кожного прийому спостерігається рівень плазми, що наближується до  $90\mu\text{g/l}$  і мало відрізняється від рівня, який досягається при вживанні ШВ-форми. Наприкінці 24-годинного періоду рівень плазми перевищує  $40\mu\text{g/l}$ , тоді як для ШВ-форми цей показник становить лише близько  $25\mu\text{g/l}$ .



Фіг. 1