



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57179 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/185 (2011.01)
A61K 45/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КРИСТАЛІЧНА СТРУКТУРА КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ АНТИАГРЕГАТИВНОЇ ДІЇ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

1

2

(21) u201009978

(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. Кристалічна структура комбінованого лікарського препарату антиагрегативної дії, яка відрізняється тим, що при кількості ацетилсаліцилової кислоти 150 мг і магнію гідроксиду 30,4 мг таблетки мають наступну кристалічну структуру:

Аспірин 150 мг і магнію гідроксид 30,4 мг					
2 θ	θ	d, Å	I	I=I/I _{max} *100	
7,80	3,90	11,33423	3616	51,13	аспірин
9,60	4,80	9,21272	192	2,71	магнію гідроксид
15,60	7,80	5,68027	7072	100,00	аспірин
16,70	8,35	5,30851	224	3,17	аспірин
18,50	9,25	4,79587	2752	38,91	магнію гідроксид
20,80	10,40	4,27046	1184	16,74	аспірин + магнію гідроксид
22,70	11,35	3,91714	3488	49,32	аспірин
23,30	11,65	3,81761	2400	33,94	аспірин
27,00	13,50	3,30227	5024	71,04	аспірин
28,80	14,40	3,09985	224	3,17	аспірин
29,60	14,80	3,01786	96	1,36	аспірин
30,50	15,25	2,93083	96	1,36	аспірин
31,50	15,75	2,84004	384	5,43	аспірин
32,50	16,25	2,75490	832	11,76	аспірин
33,80	16,90	2,65186	128	1,81	аспірин + магнію гідроксид
34,50	17,25	2,59964	192	2,71	аспірин + магнію гідроксид
35,90	17,95	2,50141	352	4,98	аспірин
38,00	19,00	2,36786	2592	36,65	магнію гідроксид
40,50	20,25	2,22728	128	1,81	аспірин
42,00	21,00	2,15114	320	4,52	аспірин + магнію гідроксид
42,90	21,45	2,10808	192	2,71	аспірин + магнію гідроксид
43,70	21,85	2,07132	224	3,17	аспірин
50,80	25,40	1,79724	1088	15,38	аспірин + магнію гідроксид

2. Кристалічна структура за п. 1, яка відрізняється тим, що ацетилсаліцилова кислота має наступну кристалічну структуру:

Аспірин				
2 θ	θ	d, Å	I	I=I/I _{max} *100
7,70	3,85	11,48120	3920	35,25
15,60	7,80	5,68027	11120	100,00
16,70	8,35	5,30851	640	5,76
18,10	9,05	4,90095	280	2,52
20,70	10,35	4,29087	960	8,63

22,50	11,25	3,95151	3160	28,42
23,30	11,65	3,81761	4000	35,97
24,90	12,45	3,57581	288	2,59
27,00	13,50	3,30227	4800	43,17
28,90	14,45	3,08935	768	6,91
29,60	14,80	3,01786	704	6,33
30,20	15,10	2,95926	576	5,18
31,50	15,75	2,84004	1056	9,50
32,70	16,35	2,73851	2560	23,02
33,90	16,95	2,64426	576	5,18
34,40	17,20	2,60697	512	4,60

(13) U
(11) 57179
(19) UA

36,00	18,00	2,49469	640	5,76
36,60	18,30	2,45516	608	5,47
37,50	18,75	2,39828	256	2,30
39,30	19,65	2,29248	384	3,45
40,50	20,25	2,22728	384	3,45
42,00	21,00	2,15114	640	5,76
42,80	21,40	2,11277	480	4,32
43,70	21,85	2,07132	864	7,77
46,30	23,15	1,96088	192	1,73
48,50	24,25	1,87695	384	3,45
50,80	25,40	1,79724	480	4,32
52,60	26,30	1,73990	192	1,73

3. Кристалічна структура за п. 1, яка **відрізняється** тим, що магнію гідроксид має наступну кристалічну структуру:

Магнію гідроксид				
2 Θ	Θ	d, Å	I	I=I/Imax*100

9,60	4,80	9,21272	128	1,35
15,40	7,70	5,75358	96	1,01
18,40	9,20	4,82171	4280	45,15
30,80	15,40	2,90297	112	1,18
32,90	16,45	2,72231	448	4,73
38,00	19,00	2,36786	9480	100,00
43,00	21,50	2,10341	768	8,10
51,00	25,50	1,79066	4400	46,41

4. Кристалічна структура за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має характерне значення відносної інтенсивності, яка проявляється при $2\Theta=22,6^\circ$ більше, ніж при $2\Theta=23,3^\circ$.

5. Кристалічна структура за п. 1, яка **відрізняється** тим, що значення відносної інтенсивності при $2\Theta=27^\circ$ вище, ніж для субстанції аспірину.

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

Було встановлено існування двох кристалічних форм ацетилсаліцилової кислоти [PCT US 2008/031906A1 A61 K31/216, C07C 69/60].

В німецькому патенті DE 102006045780A1, 2008-04-10, C07C69/86; C07C67/08; C07C67/52 SCICONCEPT GMBH показано можливість і умови створення змішаних кристалів ацетилсаліцилової кислоти, що мають різну стабільність. Досліджень структури такого препарату, який би мав два компоненти ацетилсаліцилову кислоту 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 стиранисть) і 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.

В патенті фірми MERCK UA 57089, 16.06.2003 A61P25/04, A61K3/5377, A61P1/08, C07D413/06 вважається необхідним при застосуванні похідних морфоліну або тіоморфоліну як лікарських речовин при лікуванні деяких психічних розладів визначення кристалічної структури діючих речовин.

Визначення кристалічної форми лікарської субстанції вважається необхідним для багатьох препаратів, наприклад, періндоприлу [патенти UA 57187 16.06.2003, A61K45/00, A61K31/404, A61K3/53, C07D209/08C07D209/42] і інших, особливо в тих випадках, коли можливе утворення різних поліморфних структур. Фармакопея США для карбамазепіну дозволяє використовувати лише одну з 5 відомих поліморфних форм. (5 видання, 2005 р, стор. 341)

Найближчим до корисної моделі, що заявляється, є патенті UA 28988 25.12.2007, C07D209/42, в якому показана необхідність визначення кристалічної структури лікарської речовини в твердих лікарських формах, де вона застосовується разом з іншими кристалічними допоміжними речовинами.

В основу корисної моделі поставлено задачу визначення кристалічної структури таблеток комбінованого лікарського препарату антиагрегативної дії для встановлення, з якої кристалічної субстанції виготовлені таблетки, а також можливу зміну структури під час проведення технологічних операцій.

Поставлену задачу, згідно з корисною моделлю, вирішують визначенням кристалічної структури таблеток препарату при кількості ацетилсаліцилової кислоти 150 мг і магнію гідроксиду 30,4 мг

Аспірин 150 мг магнію гідроксид 30,4 мг					
2 Θ	Θ	d, Å	I	I=I/Imax*100	
7,80	3,90	11,33423	3616	51,13	аспірин
9,60	4,80	9,21272	192	2,71	магнію гідроксид
15,60	7,80	5,68027	7072	100,00	аспірин
16,70	8,35	5,30851	224	3,17	аспірин
18,50	9,25	4,79587	2752	38,91	магнію гідроксид
					аспірин + магнію

20,80	10,40	4,27046	1184	16,74	гідроксид
22,70	11,35	3,91714	3488	49,32	аспірин
23,30	11,65	3,81761	2400	33,94	аспірин
27,00	13,50	3,30227	5024	71,04	аспірин
28,80	14,40	3,09985	224	3,17	аспірин
29,60	14,80	3,01786	96	1,36	аспірин
30,50	15,25	2,93083	96	1,36	аспірин
31,50	15,75	2,84004	384	5,43	аспірин
32,50	16,25	2,75490	832	11,76	аспірин
					аспірин + магнію
33,80	16,90	2,65186	128	1,81	гідроксид
					аспірин + магнію
34,50	17,25	2,59964	192	2,71	гідроксид
35,90	17,95	2,50141	352	4,98	аспірин
38,00	19,00	2,36786	2592	36,65	магнію гідроксид
40,50	20,25	2,22728	128	1,81	аспірин
					аспірин + магнію
42,00	21,00	2,15114	320	4,52	гідроксид
					аспірин + магнію
42,90	21,45	2,10808	192	2,71	гідроксид
43,70	21,85	2,07132	224	3,17	аспірин
					аспірин + магнію
50,80	25,40	1,79724	1088	15,38	гідроксид

Ацетилсаліцилова кислота має наступну кристалічну структуру

Аспірин				
2 θ	θ	d, Å	I	I=I/I _{max} *100
7,70	3,85	11,48120	3920	35,25
15,60	7,80	5,68027	11120	100,00
16,70	8,35	5,30851	640	5,76
18,10	9,05	4,90095	280	2,52
20,70	10,35	4,29087	960	8,63
22,50	11,25	3,95151	3160	28,42
23,30	11,65	3,81761	4000	35,97
24,90	12,45	3,57581	288	2,59
27,00	13,50	3,30227	4800	43,17
28,90	14,45	3,08935	768	6,91
29,60	14,80	3,01786	704	6,33
30,20	15,10	2,95926	576	5,18
31,50	15,75	2,84004	1056	9,50
32,70	16,35	2,73851	2560	23,02
33,90	16,95	2,64426	576	5,18
34,40	17,20	2,60697	512	4,60
36,00	18,00	2,49469	640	5,76
36,60	18,30	2,45516	608	5,47
37,50	18,75	2,39828	256	2,30
39,30	19,65	2,29248	384	3,45
40,50	20,25	2,22728	384	3,45
42,00	21,00	2,15114	640	5,76
42,80	21,40	2,11277	480	4,32
43,70	21,85	2,07132	864	7,77
46,30	23,15	1,96088	192	1,73
48,50	24,25	1,87695	384	3,45
50,80	25,40	1,79724	480	4,32
52,60	26,30	1,73990	192	1,73

Магнію гідроксид має наступну кристалічну структуру

Магнію гідроксид				
2 θ	θ	d, Å	I	I=I/I _{max} *100

9,60	4,80	9,21272	128	1,35
15,40	7,70	5,75358	96	1,01
18,40	9,20	4,82171	4280	45,15
30,80	15,40	2,90297	112	1,18
32,90	16,45	2,72231	448	4,73
38,00	19,00	2,36786	9480	100,00
43,00	21,50	2,10341	768	8,10
51,00	25,50	1,79066	4400	46,41

Кристалічна структура має характерне значення відносної інтенсивності, яка проявляється при $2\theta=22,6^\circ$ більше, ніж при $2\theta=23,3^\circ$.

Значення відносної інтенсивності при $2\theta=27^\circ$ вище, ніж для субстанції аспірину.

Визначення кристалічної структури таблеток ацетилсаліцилової кислоти з магнію гідроксидом, що застосовуються в промисловому виробництві, дозволяють знайти показники структури субстанції, які відтворюються в лікарській формі незмінними, і дають змогу встановити, з якої кристалічної субстанції виготовлені таблетки, а також можливу зміну структури під час проведення технологічних операцій. Структурні зміни можуть пояснити природу зміни фізико-механічних властивостей таблеток і можуть бути використані як прогностичний тест в неруйнуючих дослідженнях.

Для забезпечення ідентичності структури таблетки визначали рентгеноструктурні показники таблеток Кардіомагнілу 150/30,39 мг і досягай таких же показників в таблетках винаходу. Ці результати одержані при дослідженні дифрактограм різних зразків таблеток і субстанції в наступних умовах:

дифрактометр ДРОН 3, сцинтиляційний детектор;

мідний антикатод $\lambda=1,5405\text{\AA}$, напруга 40 кВ, сила струму 40 мА; розміщення $\theta-\theta$;

діапазон вимірювань 5-40°;
безперервна реєстрація на папері з
уточненням положення шляхом точкової
реєстрації з часом вимірювання на етапі 10 с;
приріст перед кожним вимірюванням 0,02°;
графітовий монохроматор на відбитому
промені.

Щоб мати змогу дешифрувати дифрактограми
багатокомпонентних таблеток потрібно визначити
структурні показники кристалічних компонентів. В
таблицях 1, 2, 3 наведені дифрактограми: 1 - за
даними довідника Інтернаціонального Центру
дифракційних показників, 2, 3 - встановлені нами
експериментально дифрактограми аспіринів
французької Rhodine 3210 та китайської фірми
Shandong у вигляді запресованих таблеток

Кислота ацетилсаліцилова

Таблиця 1

d	Int	h	K	L
11,4000	35	1	0	0
5,68000	100	0	0	2
5,29000	6	1	0	2
5,20000	2	1	1	1
5,00000	2	1	1	1
4,89000	2	1	0	2
4,30000	20	0	1	2
4,23000	4	2	0	2
4,13000	4	2	1	1
3,93000	35	2	1	1
3,83000	8	2	0	2
3,79000	2	3	0	0
3,56000	4	2	1	2
3,31000	20	3	0	2
3,29000	25	3	1	0
3,23000	4	3	1	1
3,17000	2	1	2	0
3,08000	2	1	1	3
3,02000	2	3	0	2
2,95700	4	3	1	2
2,84800	6	0	2	2
2,82000	2	1	0	4
2,74400	6	3	1	2
2,73400	2	2	2	1
2,64800	2	4	0	2
2,60000	4	2	2	2
2,49700	4	4	1	1
2,48800	4	3	2	0
2,45800	6	4	1	2
2,39800	2	3	2	1
2,29400	2	4	1	2
2,24600	2	4	1	3
2,22600	4	3	2	2
2,15700	6	0	3	1
2,14500	4	4	2	1
2,12700	2	1	3	1
2,11600	2	4	0	4
2,07800	2	5	1	1
2,04900	2	0	3	2
2,03000	2	2	3	1
1,96500	2	4	2	2

1,94800	2	3	1	5
1,90000	2	0	3	3
1,86900	4	1	2	5
1,83700	<1	1	0	6
1,79800	>1	3	1	5
1,77300	<1	6	1	1
1,73600	2	5	2	2
1,65700	<1	4	2	4
1,58000	2	5	3	1
1,56100	<1	1	4	2
1,54700	<1	4	3	3
1,51500	<1	2	4	2

Таблиця 2

Аспірин, субстанція				
2 θ	θ	d, Å	I	I=I/I _{max} *100
7,70	3,85	11,48120	3920	35,25
15,60	7,80	5,68027	11120	100,00
16,70	8,35	5,30851	640	5,76
18,10	9,05	4,90095	280	2,52
20,70	10,35	4,29087	960	8,63
22,50	11,25	3,95151	3160	28,42
23,30	11,65	3,81761	4000	35,97
24,90	12,45	3,57581	288	2,59
27,00	13,50	3,30227	4800	43,17
28,90	14,45	3,08935	768	6,91
29,60	14,80	3,01786	704	6,33
30,20	15,10	2,95926	576	5,18
31,50	15,75	2,84004	1056	9,50
32,70	16,35	2,73851	2560	23,02
33,90	16,95	2,64426	576	5,18
34,40	17,20	2,60697	512	4,60
36,00	18,00	2,49469	640	5,76
36,60	18,30	2,45516	608	5,47
37,50	18,75	2,39828	256	2,30
39,30	19,65	2,29248	384	3,45
40,50	20,25	2,22728	384	3,45
42,00	21,00	2,15114	640	5,76
42,80	21,40	2,11277	480	4,32
43,70	21,85	2,07132	864	7,77
46,30	23,15	1,96088	192	1,73
48,50	24,25	1,87695	384	3,45
50,80	25,40	1,79724	480	4,32
52,60	26,30	1,73990	192	1,73

Таблиця 3

Аспірин, Rhodine 3210				
2 θ	θ	d, Å	I	I=I/I _{max} *100
7,70	3,85	11,48120	3920	35,25
15,60	7,80	5,68027	11120	100,00
16,70	8,35	5,30851	640	5,76
18,10	9,05	4,90095	280	2,52
20,70	10,35	4,29087	960	8,63
22,50	11,25	3,95151	3160	28,42
23,30	11,65	3,81761	4000	35,97
24,90	12,45	3,57581	288	2,59
27,00	13,50	3,30227	4800	43,17
28,90	14,45	3,08935	768	6,91
29,60	14,80	3,01786	704	6,33
30,20	15,10	2,95926	576	5,18
31,50	15,75	2,84004	1056	9,50
32,70	16,35	2,73851	2560	23,02

33,90	16,95	2,64426	576	5,18
34,40	17,20	2,60697	512	4,60
36,00	18,00	2,49469	640	5,76
36,60	18,30	2,45516	608	5,47
37,50	18,75	2,39828	256	2,30
39,30	19,65	2,29248	384	3,45
40,50	20,25	2,22728	384	3,45
42,00	21,00	2,15114	640	5,76
42,80	21,40	2,11277	480	4,32
43,70	21,85	2,07132	864	7,77
46,30	23,15	1,96088	192	1,73
48,50	24,25	1,87695	384	3,45
50,80	25,40	1,79724	480	4,32
52,60	26,30	1,73990	192	1,73

Таблиця 4.

Магнію гідроксид				
2 Θ	Θ	d, Å	I	I=I/I _{max} *100
9,60	4,80	9,21272	128	1,35
15,40	7,70	5,75358	96	1,01
18,40	9,20	4,82171	4280	45,15
30,80	15,40	2,90297	112	1,18
32,90	16,45	2,72231	448	4,73
38,00	19,00	2,36786	9480	100,00
43,00	21,50	2,10341	768	8,10
51,00	25,50	1,79066	4400	46,41

Магнію гідроксид має кристалічну структуру, показану на дифрактограмі таблиця 4.

Кристалічні структури Кардіомагнілу фірми Нікомед, наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Кардіомагніл 150 мг Нікомед					
2 Θ	Θ	d, Å	I	I=I/I _{max} *100	
7,70	3,85	11,48120	3264	80,95	аспірин
9,60	4,80	9,21272	2784	69,05	магнію гідроксид, тальк
15,60	7,80	5,68027	4000	99,21	аспірин
16,70	8,35	5,30851	480	11,90	аспірин
18,50	9,25	4,79587	3520	87,30	магнію гідроксид
20,90	10,45	4,25026	1344	33,33	аспірин + магнію гідроксид
22,70	11,35	3,91714	2080	51,59	аспірин
23,30	11,65	3,81761	4032	100,00	аспірин
27,00	13,50	3,30227	3008	74,60	аспірин
28,60	14,30	3,12107	1920	47,62	аспірин
29,60	14,80	3,01786	224	5,56	аспірин
31,50	15,75	2,84004	640	15,87	аспірин
32,50	16,25	2,75490	800	19,84	аспірин
33,80	16,90	2,65186	320	7,94	аспірин + магнію гідроксид
34,50	17,25	2,59964	160	3,97	аспірин + магнію гідроксид
38,00	19,00	2,36786	2624	65,08	магнію гідроксид
42,60	21,30	2,12222	288	7,14	аспірин + магнію гідроксид
43,60	21,80	2,07584	288	7,14	аспірин
50,80	25,40	1,79724	1280	31,75	аспірин + магнію гідроксид
50,80	25,40	1,79724	736	17,69	аспірин + магнію гідроксид

Лікарський препарат, виготовлений за запропонованим в патенті складом, має дифрактограми наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

Аспірин 150 мг магнію гідроксид 30,4 мг					
2 Θ	Θ	d, Å	I	I=I/I _{max} *100	
7,80	3,90	11,33423	3616	51,13	аспірин
9,60	4,80	9,21272	192	2,71	магнію гідроксид
15,60	7,80	5,68027	7072	100,00	аспірин
16,70	8,35	5,30851	224	3,17	аспірин
18,50	9,25	4,79587	2752	38,91	магнію гідроксид
20,80	10,40	4,27046	1184	16,74	аспірин + магнію гідроксид
22,70	11,35	3,91714	3488	49,32	аспірин
23,30	11,65	3,81761	2400	33,94	аспірин
27,00	13,50	3,30227	5024	71,04	аспірин
28,80	14,40	3,09985	224	3,17	аспірин
29,60	14,80	3,01786	96	1,36	аспірин
30,50	15,25	2,93083	96	1,36	аспірин

Продовження таблиці 6

31,50	15,75	2,84004	384	5,43	аспирин
32,50	16,25	2,75490	832	11,76	аспирин
33,80	16,90	2,65186	128	1,81	аспирин + магнію гідроксид
34,50	17,25	2,59964	192	2,71	аспирин + магнію гідроксид
35,90	17,95	2,50141	352	4,98	аспирин
38,00	19,00	2,36786	2592	36,65	магнію гідроксид
40,50	20,25	2,22728	128	1,81	аспирин
42,00	21,00	2,15114	320	4,52	аспирин + магнію гідроксид
42,90	21,45	2,10808	192	2,71	аспирин + магнію гідроксид
43,70	21,85	2,07132	224	3,17	аспирин
50,80	25,40	1,79724	1088	15,38	аспирин + магнію гідроксид

Аналіз дифрактограм дає можливість зробити висновки про тотожність і відміну дифрактограм комбінованого препарату, що заявляється, в порівнянні з препаратом фірми Нікомед.

З дифрактограм 1, 2, 3 видно, що аспирин різних виробників має однакову кристалічну структуру, з дифрактограми 6 видно, що аспирин може незалежно визначатись при значній кількості значень 2θ , крім того максимальні значення $I_{\text{відн.}}$, які дорівнюють 100 % теж належать аспіріну. Однак визначено деякі розбіжності, які не можна було очікувати.

При $2\theta=9,6^\circ$ значно більші значення відносної інтенсивності у препараті фірми НІКОМЕД, ніж за складом винаходу. Значення відносної інтенсивності при $2\theta=21^\circ$ для препарату НІКОМЕДА, у заявленому препараті значення відносної інтенсивності проявляється при

$2\theta=20,7^\circ$. При $2\theta=22,7^\circ$ та $23,3^\circ$ значення відносної інтенсивності для препарату НІКОМЕДА такі ж самі, як і аспіріну. Для препарату, що заявляється, значення відносної інтенсивності проявляється при $2\theta=22,6^\circ$ більше, ніж при $2\theta=23,3^\circ$. Значення відносної інтенсивності при $2\theta=27^\circ$ для препарату, що заявляється, вище ніж для препарату НІКОМЕДА і субстанції аспіріну. Всі ці розбіжності можна пояснити лише тим, що в препараті, який заявляється, використовується інший склад допоміжних речовин, ніж у препараті НІКОМЕД. Таким чином, можемо констатувати, що різниця аморфних допоміжних речовин, використаних у складі препарату, що заявляється, впливає на структуру кристалічних речовин, які також входять у склад таблеток. Цей факт не є відомим.