



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **57180** (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) КРИСТАЛІЧНА СТРУКТУРА КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ АНТИАГРЕГАТИВНОЇ ДІЇ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

1

2

(21) u201009979

(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 75 мг та магнію гідроксиду 15,2 мг таблеток мають наступну кристалічну структуру:

Аспірин 75 мг та магнію гідроксид 15,2 мг					
2 θ	θ	d, Å	I	I відн.	
7,70	3,85	11,48120	1488	41,15	аспірин
9,60	4,80	9,21272	96	16,54	магнію гідроксид
15,60	7,80	5,68027	3616	100,00	аспірин
16,70	8,35	5,30851	208	5,75	аспірин
18,50	9,25	4,79587	1312	36,28	магнію гідроксид
20,70	10,35	4,29087	640	17,70	аспірин + магнію гідроксид
22,70	11,35	3,91714	1760	48,67	аспірин
23,30	11,65	3,81761	1360	37,61	аспірин
27,00	13,50	3,30227	2560	70,80	аспірин
28,60	14,30	3,12107	128	3,54	аспірин
29,60	14,80	3,01786	64	1,77	аспірин
31,50	15,75	2,84004	224	6,19	аспірин
32,50	16,25	2,75490	480	13,27	аспірин
33,80	16,90	2,65186	80	2,21	аспірин + магнію гідроксид
34,50	17,25	2,59964	128	3,54	аспірин + магнію гідроксид
38,00	19,00	2,36786	1280	35,40	магнію гідроксид
42,00	21,00	2,15114	192	5,31	аспірин + магнію гідроксид
43,60	21,80	2,07584	192	5,31	аспірин
50,80	25,40	1,79724	576	15,93	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

(13) **U**

(11) **57180**

(19) **UA**

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

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 _{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

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

5. Кристалічна структура за п. 1, яка **відрізняється** тим, що значення відносної інтенсивності при 2 θ =27° 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 A61K31/216, C07C69/60].

В німецькому патенті DE 102006045780A1, 2008-04-10, C07C69/86; C07C67/08; C07C67/52 SCICONCEPT GMBH показана можливість і умови створення змішаних кристалів ацетилсаліцилової кислоти, які 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), 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.

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, C07D209/08 C07D209/42) та 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 є патент 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-

ри таблеток препарату при кількості ацетилсаліцилової кислоти 75 мг та магнію гідроксиду 15,2 мг.

Аспірин 75 мг магнію гідроксид 15,2 мг					
2 θ	θ	d, Å	I	I отн	
7,70	3,85	11,48120	1488	41,15	аспірин
9,60	4,80	9,21272	96	16,54	магнію гідроксид
15,60	7,80	5,68027	3616	100,00	аспірин
16,70	8,35	5,30851	208	5,75	аспірин
18,50	9,25	4,79587	1312	36,28	магнію гідроксид
					аспірин + магнію
					гідроксид
20,70	10,35	4,29087	640	17,70	аспірин
22,70	11,35	3,91714	1760	48,67	аспірин
23,30	11,65	3,81761	1360	37,61	аспірин
27,00	13,50	3,30227	2560	70,80	аспірин
28,60	14,30	3,12107	128	3,54	аспірин
29,60	14,80	3,01786	64	1,77	аспірин
31,50	15,75	2,84004	224	6,19	аспірин
32,50	16,25	2,75490	480	13,27	аспірин
					аспірин + магнію
33,80	16,90	2,65186	80	2,21	гідроксид
					аспірин + магнію
34,50	17,25	2,59964	128	3,54	гідроксид
38,00	19,00	2,36786	1280	35,40	магнію гідроксид
					аспірин + магнію
42,00	21,00	2,15114	192	5,31	гідроксид
43,60	21,80	2,07584	192	5,31	аспірин
					аспірин + магнію
50,80	25,40	1,79724	576	15,93	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 θ =22,6° більше, ніж при 2 θ =23,3°.

Значення відносної інтенсивності при 2 θ =27° 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 таблеток визначали рентгеноструктурні показники таб-

леток Кардіомагнілу 75/15,2 і 150/30,39 мг і досягли таких же показників в таблетках корисної моделі. Ці результати одержані при дослідженні дифрактограм різних зразків таблеток і субстанції в наступних умовах:

дифрактометр ДРОН 3, скінтіляційний детектор;

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

розміщення θ - θ ;

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

Таблиця 1

Кислота ацетилсаліцилова

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

Магнію гідроксид має кристалічну структуру, показану на дифрактограмі таблиця 4

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

Кристалічні структури Кардіомагнілу фірми Нікомед, наведені в таблицях 5.

Таблиця 5

Кардіомагніл 75 мг Нікомед					
2 θ	θ	d, Å	I	I отн	
7,70	3,85	11,48120	1792	43,08	аспірин
9,60	4,80	9,21272	688	16,54	магнію гідроксид, тальк
15,60	7,80	5,68027	4160	100,00	аспірин
16,70	8,35	5,30851	480	11,54	аспірин
18,50	9,25	4,79587	2128	51,15	магнію гідроксид
20,90	10,45	4,25026	496	11,92	аспірин + магнію гідроксид
22,70	11,35	3,91714	1200	28,85	аспірин
23,30	11,65	3,81761	1696	40,77	аспірин
27,00	13,50	3,30227	1824	43,85	аспірин
28,60	14,30	3,12107	528	12,69	аспірин
29,60	14,80	3,01786	144	3,46	аспірин
31,50	15,75	2,84004	320	7,69	аспірин
32,50	16,25	2,75490	432	10,38	аспірин
33,80	16,90	2,65186	144	3,46	аспірин + магнію гідроксид
34,50	17,25	2,59964	144	3,46	аспірин + магнію гідроксид
38,00	19,00	2,36786	1408	33,85	магнію гідроксид
42,60	21,30	2,12222	144	3,46	аспірин + магнію гідроксид
43,60	21,80	2,07584	256	6,15	аспірин
50,80	25,40	1,79724	736	17,69	аспірин + магнію гідроксид

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

Таблиця 6

Аспірин 75 мг магнію гідроксид 15,2 мг					
2Θ	Θ	$d, \text{\AA}$	I	$I_{\text{отн}}$	
7,70	3,85	11,48120	1488	41,15	аспірин
9,60	4,80	9,21272	96	16,54	магнію гідроксид
15,60	7,80	5,68027	3616	100,00	аспірин
16,70	8,35	5,30851	208	5,75	аспірин
18,50	9,25	4,79587	1312	36,28	магнію гідроксид
20,70	10,35	4,29087	640	17,70	аспірин + магнію гідроксид
22,70	11,35	3,91714	1760	48,67	аспірин
23,30	11,65	3,81761	1360	37,61	аспірин
27,00	13,50	3,30227	2560	70,80	аспірин
28,60	14,30	3,12107	128	3,54	аспірин
29,60	14,80	3,01786	64	1,77	аспірин
31,50	15,75	2,84004	224	6,19	аспірин
32,50	16,25	2,75490	480	13,27	аспірин
33,80	16,90	2,65186	80	2,21	аспірин + магнію гідроксид
34,50	17,25	2,59964	128	3,54	аспірин + магнію гідроксид
38,00	19,00	2,36786	1280	35,40	магнію гідроксид
42,00	21,00	2,15114	192	5,31	аспірин + магнію гідроксид
43,60	21,80	2,07584	192	5,31	аспірин
50,80	25,40	1,79724	576	15,93	аспірин + 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 аспірин різних виробників має однакову кристалічну структуру, з дифрактограми 6 видно, що аспірин може незалежно визначатись при значній кількості значень 2Θ , крім того максимальні значення $I_{\text{відн.}}$, які дорівнюють 100 % теж належать аспірину. 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 винахід. 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 аспірину. 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 аспірину. 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.