



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 68536

(13) U

(51) МПК

A61K 31/475 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 11667**

(22) Дата подання заявки: **03.10.2011**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **26.03.2012**

(46) Публікація відомостей **26.03.2012, Бюл.№ 6**  
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Триколіч Олександр Володимирович  
(UA)**

(73) Власник(и):

**Триколіч Олександр Володимирович,  
вул. Академіка Богомольця, 6 кв. 29, м. Київ,  
01024 (UA)**

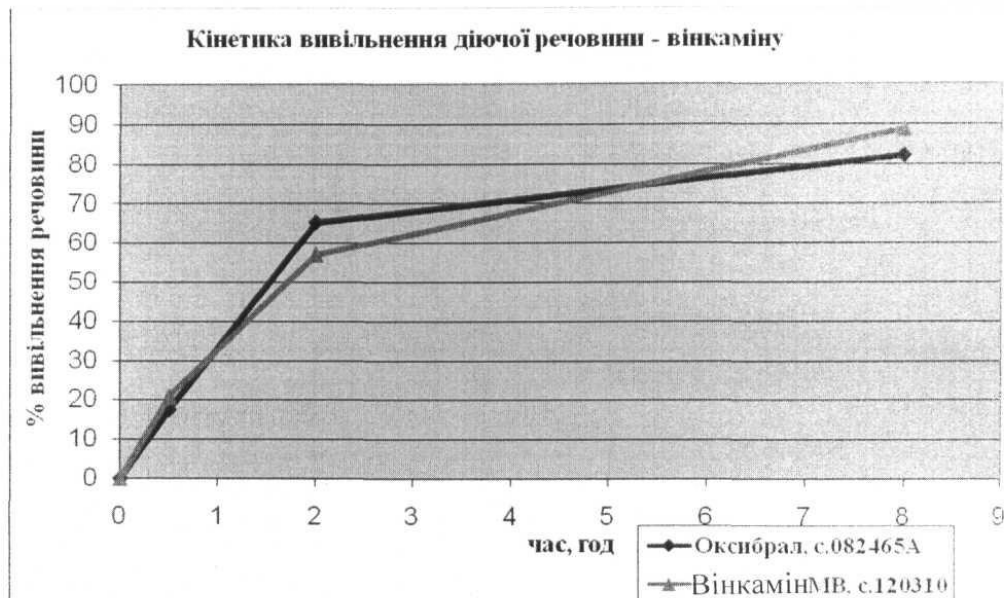
(74) Представник:

**Лісна Тетяна Леонідівна, реєстр. №286**

## (54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ ВІНКАМІНУ У ФОРМІ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ПОЛІПШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

### (57) Реферат:

Лікарський препарат вінкаміну у формі матричних таблеток для поліпшення мозкового кровообігу включає діючу речовину - вінкамін і допоміжну речовину - магнію стеарат. Містить лактозу моногідрат, гіпромелозу 100 сантіпуаз, коповідон, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, кремнію діоксид.



UA 68536 U



Корисна модель належить до медицини, а саме, до твердої дозованої форми - таблеток вінкаміну, який належить до периферичних вазодилататорів і використовується як препарат, що поліпшує мозковий кровообіг.

Препарати вінкаміну приймають для нормалізації і адаптації церебрального кровообігу відповідно до метаболічних потреб мозку: для покращання, регуляції і підтримання функцій головного мозку при таких станах: погіршення пам'яті, порушення концентрації уваги, діабетична ангіопатія, атеросклеротичне ураження судин головного мозку, посттравматичні черепно-мозкові порушення, після гострого порушення мозкового кровообігу, церебральні порушення після ішемії мозку, гіпертонічна енцефалопатія, порушення слуху та зору судинного генезу, порушення орієнтації у просторі і часі, емоційні порушення, що є наслідками різних психічних порушень.

З рівня техніки відомо патенти: № UA44193, A61K 36/00, A61P 35/00, 03.04.2009, де описується фармацевтична композиція, в яку входить барвінок малий (вінкамін); US3 454 583, 08.07.1969, C07D295/03; C07D461/00; C07D471/14, в якому описано новий синтез одержання вінкаміну.

У патенті FR 2253507, A61K27/12, C07D 57/06, 1973, зазначено, що ретардна лікарська форма вінкаміну має переваги перед лікарською формою разового визволення тому, що вінкамін швидко проявляється в організмі після вживання, і максимальна концентрація вінкаміну вже через годину зникає з кровотоку. В цьому патенті пропонується як найбільш доцільна форма, яка виділяє рівномірно вінкамін протягом 8 годин. Це доза - 40 мг вінкаміну, що міститься в гранулах розміром від 20 мк до 80 мк, що виготовлені для повільного вивільнення за допомогою ефірів пальмітостеаратів гліцерину «PrecirolGattefose». Такі частинки пресуються в таблетки або фасуються в капсули.

Проте не надані реальні технологічні показники цієї форми ні за способом виготовлення, ні за способом контролю. Крім того, приклади використання такого препарату недостатні для створення лікарської форми промислового виготовлення.

У патенті № FR2313915 (A1), CORNEILLEGILBERT [FR], A61K31/475, A61K9/50K2, C07D461/00, 1977 описано ретардну форму вінкаміну у вигляді твердих капсул. Подано вивільнення вінкаміну, яке відповідає наступним нормам: за 1 годину - менш 40 %, за 4 години менш 75 %, за 8 годину більш 75 %. Вивільнення за 1 годину перевіряється у штучному шлунковому соку з pH 1,5, і в кінці цієї першої години шлунковий сік замінюють і помішують мікрогранули у штучний кишковий сік з pH 7,2.

Така лікарська форма відповідає відомому на фармацевтичному ринку препарату Оксібрал, в якому пропонується програма вивільнення за 30 хвилин - 30 %, за 2 години 30-70 %, за 8 годин - не менш 80 %.

Недоліками цього патенту є те, що по-перше, препарат, який пропонується в формі твердих капсул, складається з двох сортів пелет. Пелети отримуються напиленням шару з вінкаміном на нейтральні кульки з цукру, крохмалю та інших допоміжних речовин, а потім нанесенням захисного шару, який містить не менше двох полімерних компонентів - гумілак, желатин, похідні целюлози, метакрилати, полівінілпіролідон. Вибір полімерних компонентів забезпечує різний час розчинення вінкаміну. Комбінацією з двох сортів пелет забезпечується програма вивільнення вінкаміну. Така технологія не дає надійних показників розчинення вінкаміну, розчинність якого дуже залежить від pH розчину.

Другий недолік полягає в тому, що формування на нейтральних кульках шару вінкаміну і полімерних матеріалів потребує використання значних кількостей вибухонебезпечних органічних розчинників, тобто потребує спеціального технологічного обладнання і відповідної організації виробництва.

Найближчим до корисної моделі, що заявляється, є ретардна форма вінкаміну у вигляді таблеток, в яких для програмування вивільнення діючої речовини - вінкаміну використовується суміш Eudragite RL-PM і RS-PM у співвідношенні 2:1 та етилцелюлоза. Як допоміжні речовини використовуються також кальцію фосфат, тальк, магнію стеарат. Програма вивільнення визначена в апараті Сарторіус і в залежності від кількості етилцелюлози має такі показники: за 1 годину 12-30%, за 2 години 23-40%, за 3 години 32-55%, за 4 години 40-62%, за 6 годин 55-77% [DE 2707763, A61K 31/475, 1977].

Така програма вивільнення не скорегована з даними in vivo на людині, апарати Сарторіус не є офіційними для визначення цього тесту. Крім того, не визначені умови розчинення (рідина і pH). Недоліком також є те, що для виготовлення цього препарату вінкамін з допоміжними речовинами гранулюють розчинами полімерів Eudragite RL-PM і RS-PM у співвідношенні 2:1 або етилцелюлози в органічному розчиннику - метиленхлориді, що унеможливорює використання цієї технології в промислових умовах через застосування вибухонебезпечних розчинів.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення лікарський препарату вінкаміну у формі матричних таблеток для поліпшення мозкового кровообігу, який би був ефективнішим при вивільненні вінкаміну і відповідав би пролонгованому вивільненню вінкаміну у капсулах.

Поставлену задачу вирішують тим, що лікарський препарат вінкаміну у формі матричних таблеток для поліпшення мозкового кровообігу, який включає діючу речовину - вінкамін і допоміжну речовину - магнію стеарат, згідно з корисною моделлю, містить лактозу моногідрат, гіпромелозу 100 сантіпуаз, коповідон, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, кремніюдіоксида наступному співвідношенні компонентів, мас. %

Назва компоненту	Кількість, %
Вінкамін	21,43-16,67
Лактоза моногідрат	31,86-34,55
Гіпромелоза 100 сантіпуаз	29,0-32,5
Коповідон	12,14-13,0
Кремнію діоксид колоїдний гідрофобний	0,5-0,6
Кремнію діоксин	0,5-0,6
Магнію стеарат	2,8-3,3.

У прототипі програма вивільнення вінкаміну забезпечується використанням суміші двох оїдрагітів і застосуванням гідрофільного нерозчинного наповнювача - кальцію гідрофосфату дигідрату. Розчини полімерів при гранулюванні сприяють кращій розчинності діючої речовини у воді. А полімерний склад цих розчинів забезпечує певну швидкість цього процесу.

У корисній моделі, що заявляється, збільшення розчинності забезпечується використанням розчинного, наповнювача - лактози моногідрат кристалічної структури і двох полімерів - коповідону та гіпромелози, дія яких, як свідчать літературні дані, досягається шляхом комплексування з вінкаміном. Для коповідону описана можливість такого комплексування з деякими лікарськими речовинами [Kollidon, BASF 2003 7 revised edition, p. 96-107, 238-240], але для вінкаміну, який має складну хімічну структуру, така взаємодія не була відома. Забезпечення необхідних фізико-механічних показників у таблетці прототипу здійснюється шляхом використання тальку та магнію стеарату. За останні три десятиліття більшою популярністю користуються кремнію діоксиди. Різна розчинність субстанції вінкаміну в залежності від pH середовища показала, що найефективнішим є використання суміші рівних частин гідрофільного та гідрофобного кремнію діоксида в кількості від 1,5 до 2,0 % і підвищеної кількості антиадгезивної речовини - магнію стеарату. Незважаючи на те, що всі використані допоміжні речовини широковідомі як наповнювачі, їх кількість і співвідношення в даному препараті була доведена експериментальними даними і не може бути прогнозована на сучасному рівні знань.

Запропонований склад допоміжних речовин та їх кількість дають можливість забезпечити виконання другої задачі винаходу технології виробництва максимально спрощеним способом методом прямого таблетування, при якому відсутні приготування зволожуючого розчину, зволоження, грануляція, сушіння, тобто операції максимально впливають на стабільність компонентів. Цей метод прямого таблетування максимально скорочує час виготовлення, руйнуючу дію технологічних режимів роботи та виконується без використання вибухонебезпечних органічних розчинів.

Конкретні приклади лікарського препарату наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
Назва компоненту	Кількість, %	Кількість, %	Кількість, %
Вінкамін	18,75	21,43	16,67
Лактозу моногідрат	33,38	31,71	34,67
Гіпромелозу 100 сантіпуаз	31,25	29,64	32,5
Коповідон	12,5	12,86	12,22
Кремнію діоксид колоїдний гідрофобний	0,5	0,57	0,5
Кремнію діоксин	0,5	0,57	0,5
Магнію стеарат	3,12	3,22	2,94
Мас. %	100	100	100

Дані фізико-механічних властивостей та вивільнення вінкаміну наведені таблиці 2.

Таблиця 2

Показники	
Середня вага таблетки, мг	160
Розчинність, %	менше 30 % через 30 хвилин, від 30 до 70 % через 120 хв, не менш 80 % через 480 хвилин
Стирання, %	0,06
Стійкість до роздавлювання, N	81,7
Висота, мм	3,4 мм±0,2 мм
Діаметр, мм	7,0 мм±0,2 мм

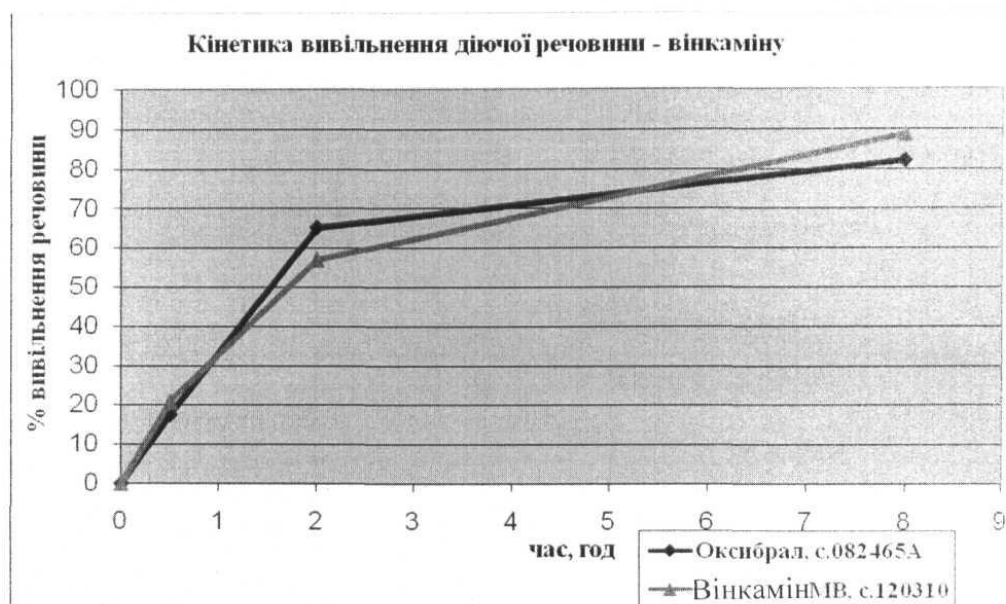
Порівняння кінетики вивільнення діючої речовини - вінкаміну і оксибралу зображена на графіку.

- 5 Наведені дані показують, що вивільнення вінкаміну з матричної твердої лікарської форми, а саме таблеток, відповідає пролонгованому вивільненню у капсулах препарату - порівняння «Оксибрал», тобто кількість вінкаміну 30 мг, яке переходить у розчин, менше 30 % через 30 хвилин, від 30 до 70 % через 120 хвилин, не менш 80 % через 480 хвилин.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Лікарський препарат вінкаміну у формі матричних таблеток для поліпшення мозкового кровообігу, що включає діючу речовину - вінкамін і допоміжну речовину - магнію стеарат, який **відрізняється** тим, що містить лактозу моногідрат, гіпромелозу 100 сантіпуаз, коповідон, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, кремнію діоксид у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

вінкамін	21,43-16,67
лактоза моногідрат	31,86-34,55
гіпромелоза 100 сантіпуаз	29,0-32,5
коповідон	12,14-13,0
кремнію діоксид колоїдний гідрофобний	0,5-0,6
кремнію діоксид	0,5-0,6
магнію стеарат	2,8-3,3.



---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601