



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **103061**

(13) **U**

(51) МПК

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2015 08973</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Могилюк Валентин Володимирович (UA),</b> <b>Давтян Лена Левонівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>17.09.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Могилюк Валентин Володимирович,</b> вул. Максима Рильського, 7-Г, кв. 23, м. Ірпінь, 08205 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.11.2015</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр.</b> <b>№184</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.11.2015, Бюл.№ 22</b>	

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ТРИМЕТАЗИДИНУ**

**(57) Реферат:**

Тверда фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнта триметазидину або його фармацевтично прийнятної солі містить щонайменше один матриксоутворювач та щонайменше одну допоміжну речовину. Як матриксоутворювач виступає щонайменше один полімер етилцелюлози або фізична суміш полівінілацетату та полівінілпіролідону.

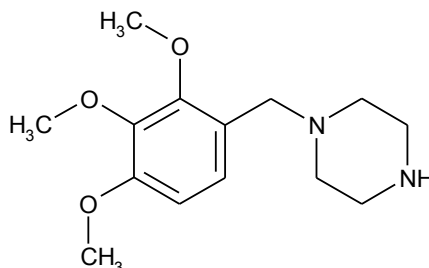
UA 103061 U



Корисна модель належить до галузі фармацевтичної хімії, а саме до вдосконалення твердих лікарських форм з пролонгованим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) триметазидину дигідрохлориду.

Триметазидин належить до похідних піперазину та має наступну формулу:

5



Триметазидин допомагає підтримувати енергетичний обмін клітин, що зазнають гіпоксії або ішемії, нормалізує енергетичний баланс запобігає зниженню внутрішньоклітинного рівня аденозинтрифосфату (АТФ). Триметазидин забезпечує клітковий гомеостаз, забезпечує нормальне функціонування іонних каналів мембрани та транспорт іонів. При ішемічній хворобі серця (ІХС) запобігає зниженню енергетичних резервів АТФ в клітинах міокарда, сприяє зберіганню рівня АТФ та циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) в клітинах мозку, підтримує функціональну активність мітохондрій гепатоцитів. У хворих на стенокардію триметазидин з 15-го дня лікування збільшує коронарний резерв, підвищує толерантність до навантажень, не впливаючи на частоту серцевих скорочень (ЧСС), знижує частоту приступів стенокардії, зменшує кількість вживання нітрогліцерину. На сьогоднішній день триметазидин здебільшого використовується для симптоматичного лікування стабільної стенокардії при недостатній ефективності або непереносимості антиангінальних препаратів першої лінії.

10

15

20

Треба відзначити, що в Україні 8,5 млн. хворих на ІХС, при цьому захворюваність на ІХС займає в Україні провідні позиції в структурі причин смертності, яка у 2-3 рази вища, ніж в Європі [1, 2].

У лікарських формах триметазидин використовується у формі фармацевтично прийнятної солі триметазидину дигідрохлориду.

25

Триметазидину дигідрохлорид має високу розчинність, швидку системну абсорбцію після перорального прийому та короткий період напіввиведення (6 годин). Через це, при застосуванні композицій триметазидину дигідрохлориду з негайним вивільненням із дозуванням 20 мг/таблетку, частіше за все, кратність прийому має складати 3 рази на добу. Тому були запропоновані та згодом з'явилися на фармацевтичному ринку (в тому числі українському) лікарські форми з пролонгованим (уповільненим) вивільненням триметазидину дигідрохлориду.

30

Відомий аналог, описаний в патенті України UA12297, опублікованому 16.01.2006 р. розкривається матриксна таблетка з регульованим вивільненням триметазидину, що включає полімер, допоміжні речовини, при цьому матриксна таблетка додатково містить віск (віск монтановий гліколевий) та полімер метакрилової кислоти (Eudragit RS PO) у певному співвідношенні компонентів.

35

Відомий аналог, описаний в патенті України UA89408, опублікованому 25.01.2010 р., в матриксних таблетках як матриксоутворювач використовується щонайменше один поліетиленоксид, що має молекулярну вагу в діапазоні від 100000 до 10000000 дальтонів.

40

Відомий аналог, описаний в патенті України UA28550, опублікованому 10.12.2007 р., описується субстанція триметазидину дигідрохлориду, що має певну кристалічну форму та характеризується рентгеноструктурною діаграмою, отриманою з використанням дифрактометра ДРОН-3 з хромовим антикатодом з ванадієвим фільтром та хвилевипромінюванням 2,29Å.

45

Відомий аналог, описаний в патенті України UA40964, опублікованому 27.04.2009 р., описується лікарський препарат у формі таблеток, що містить триметазидину дигідрохлорид у фіксованій лікарській дозі 35 мг, кристалічний наповнювач та допоміжні речовини, при цьому як кристалічний наповнювач використовують манітол та мікрокристалічну целюлозу. Крім того, лікарський препарат має певну кристалічну структуру, визначену при використанні випромінювання 1,5405 Å. при цьому кристалічна структура ретардної форми триметазидину дигідрохлориду має додаткову кристалічну фазу з брегівським кутом  $2\theta=25,4$  та  $d=3,505$ . Слід зазначити, що патентний документ UA41523, опублікований 25.05.2009 р., відрізняється від UA40964 тим, що як кристалічний наповнювач використовують кальцію гідрофосфат дигідрат з певною кристалічною структурою, визначеною за подібних умов.

50

Відомі аналоги, описані в патенті України UA45561 та UA45562, опубліковані 10.11.2009 р., в яких розкривається лікарський засіб триметазидину дигідрохлориду у формі матриксної таблетки з пролонгованою дією, який містить триметазидину дигідрохлорид, гідрофільні речовини, такі як гідрофільний наповнювач, гідрофільний структуроутворювач; нерозчинні речовини, такі як полімер метакрилової кислоти, гідрофобну речовину та допоміжні речовини. Причому лікарський засіб містить близько 30 % гідрофільних речовин (манітол) та 50 % нерозчинних (полімер метакрилової кислоти Eudragit RS PO, мікрокристалічна целюлоза, віск монтановий гліколевий, змащувальна речовина магнію стеарат) для забезпечення вивільнення протягом 24 годин, згідно з UA45561, або 12 годин, згідно з UA45562, при фіксованому терапевтичному вмісті триметазидину дигідрохлориду. У патенті України UA94980, опублікованому 25.06.2011р., зазначені дещо інші пропорції компонентів та досить детально розкриті стадії вологої грануляції, але суть принципово не відрізняється від UA45561 та UA45562.

Відомий аналог, описаний в патенті України UA52043, опублікованому 10.08.2010 р., відома пероральна лікарська форма з модифікованим вивільненням триметазидину дигідрохлориду, яка складається з декількох груп сфероїдів з діаметром 0,25-2,0 мм, що забезпечують як відносно швидке настання дії, так і підтримку терапевтично активної концентрації в плазмі протягом принаймні 8 годин. При цьому пероральна лікарська форма як модифікатора вивільнення містить похідну целюлози (гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу та/або прості ефіри целюлози) та поліакрилові смоли (Eudragit NE 30D або Eudragit R.S, або Eudragit RL, або їх суміші), як наповнювач - мікрокристалічну целюлозу, а також ковзні речовини при певному співвідношенні інгредієнтів (мас. %): триметазидину дигідрохлориду 30-70, модифікатор вивільнення 1-20, мікрокристалічна целюлоза 20-50.

Відомий аналог, описаний в патенті України UA66235, опублікованому 26.12.2011 р., зазначено, що таблетка з контрольованим вивільненням триметазидину дигідрохлориду містить в певному масовому співвідношенні мікрокристалічну целюлозу, стеарат магнію й діоксид кремнію та модифікатор контрольованого вивільнення прежелатинізований крохмаль та поліетилену оксид.

Відомий аналог, описаний в патенті України UA71064, опублікованому 25.06.2012 р., розкрита матриксна таблетка з регульованим вивільненням триметазидину або його фармацевтично прийнятної солі, що містить полімер та допоміжні речовини, при цьому як полімер введено полівінілацетат-полівінілпіролідон до 40 % та співполімер метакрилової кислоти - етилакрилат (1:1), тип А до 70 % мас. %.

Відомий аналог, описаний в патенті України UA92170, опублікованому 11.10.2010р., описується лікарський засіб триметазидину в формі матриксної таблетки з пролонгованою дією, яка окрім діючої речовини містить: віск монтановий гліколевий, полімер метакрилової кислоти (Eudragit RS PO), допоміжні речовини, при цьому для забезпечення пористої структури матриксної таблетки лікарський засіб додатково містить мікрокристалічну целюлозу та манітол при певному співвідношенні компонентів, % мас. В іншому варіанті здійснення корисної моделі лікарський засіб триметазидину з пролонгованою дією включає віск монтановий гліколевий, полімер (полімер метакрилової кислоти Eudragit NE 30 D або RL 30 D, або їх суміш), допоміжні речовини, при цьому для забезпечення пористої структури матриксної таблетки лікарський засіб додатково містить мікрокристалічну целюлозу, манітол, гідрофільний полімер (гідроксипропілметилцелюлозу Methocel K4 M або в суміші з гідроксипропілметилцелюлозою Methocel K100 LV CR Premium) при певному співвідношенні компонентів, % мас. Для виготовлення грануляту застосовують процес вологої грануляції у псевдозрідженому шарі та спиртові розчини полімерів.

Найближчим аналогом до корисної моделі є матриксна таблетка з пролонгованим вивільненням триметазидину ПРЕДУКТАЛ® MR (PREDUCTAL® MR, реєстраційне посвідчення № UA/3704/02/01 від 28.03.2012) компанії LES LABORATOIRES SERVIER (Франція) згідно з патентом України UA80087, опублікованому 15.10.2002 р. (найближчий аналог). В патенті UA80087 розкрита фармацевтична композиція у формі матриксної таблетки для подовженого вивільнення триметазидину або його фармацевтично прийнятної солі. При цьому фармацевтична композиція виготовляється за методом вологої грануляції з використанням 25-50 % від загальної маси таблетки одного з наступних полімерів: гідроксипропілцелюлози (ГПЦ), гідроксіетилцелюлози (ГЕЦ), гідроксиметилцелюлози (ГМЦ), метилцелюлози (МЦ) та гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ). Одержані матриксні таблетки вживаються 2 рази на день та забезпечують досягнення в плазмі концентрації 70 мкг/л після кожного прийому, а концентрація яка зберігається до наступного прийому перевищує або дорівнює 40 мкг/л. Слід

відмітити, що на сьогодні препарат ПРЕДУКТАЛ® MR з уповільненим вивільненням триметазидину є беззаперечним лідером продажу на ринку України.

До недоліків найближчого аналога слід віднести можливість деформації таблетки під впливом механічного навантаження з боку пілоричного сфінктера, яка спричиняє зміну кінетики вивільнення АФІ.

Спорожнення шлунка відбувається за рахунок скорочення шлунка та утворення градієнта тиску між шлунком та 12-палою кишкою за рахунок скорочень в антральному відділі шлунка, де перистальтика посилюється у напрямку до пілоричного сфінктера. Під час стискання пілоричного сфінктера таблетка, що в ньому опиняється, зазнає механічного впливу 1,2-1,89 Н [3, а після цього або проходить далі через пілоричний сфінктер до 12-палої кишки, або виштовхується назад у шлунок, і може знову зазнати повторного механічного впливу з боку пілоричного сфінктера. При експериментальній імітації механічного навантаження з боку пілоричного сфінктера на матриксні таблетки ПРЕДУКТАЛ® MR відбувається деформація таблеток та прискорюється кінетика вивільнення триметазидину (фіг. 1, що буде детально описана нижче).

В умовах in vivo пришвидшення вивільнення триметазидину прискорює його абсорбцію, метаболізм та виведення з організму. Таким чином, до запланованого прийому наступної таблетки після впливу пілоричного сфінктера та прискорення вивільнення триметазидину з матричної таблетки, концентрація триметазидину в плазмі крові може впасти нижче за доведену терапевтично ефективну концентрацію. А це, в свою чергу, може призвести до зниження ефективності лікування та підвищити ризики для здоров'я пацієнта.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнту триметазидину або його фармацевтично прийнятної солі, якісний та кількісний склад якої забезпечить досягнення технічного результату, що полягає у підвищенні механічної міцності матричних таблеток, яка дозволяє знизити вплив механічного навантаження з боку пілоричного сфінктеру на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду у порівнянні з таблетками прототипу.

Поставлена задача вирішується шляхом розробки твердої фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнта триметазидину або його фармацевтично прийнятної солі в поєднанні з щонайменше одним матриксуотворювачем та щонайменше однією допоміжною речовиною, при цьому як матриксуотворювач виступає щонайменше один полімер етилцелюлози або фізична суміш полівінілацетату та полівінілпіролідону.

У переважному варіанті виконання, фармацевтична композиція містить полімер або полімери етилцелюлози, причому полімер або полімери етилцелюлози являють собою целюлозу зі ступенем заміщення на радикал  $-CH_2CH_3$  47,0-50,0 %.

Переважно фармацевтична композиція містить фізичну суміш полівінілацетату та полівінілпіролідону зі співвідношенням 8:2, при цьому полівінілацетат має молекулярну масу близько 450 000 а. о. м., а полівінілпіролідон має молекулярну масу близько 50 000 а. о. м.

Також переважно фармацевтична композиція містить від 30 до 70 відсотків за вагою матриксуотворювача, відносно загальної ваги композиції.

Переважно фармацевтична композиція представлена у формі таблеток.

У переважному варіанті кожна таблетка містить від 31,5 мг до 38,5 мг триметазидину дигідрохлориду, переважно від 34 мг до 36 мг.

Нижче (табл. 1) наведено приклади складу таблеток, що містять триметазидин у формі дигідрохлориду, наповнювач лактози моногідрат, матриксуотворювач полімер етилцелюлози (Ethocel Std. 10FP) або фізичну суміш полівінілацетату та полівінілпіролідону (Kollidon SR), кремній діоксид колоїдний (Aerosil 200 Ph.) як речовину, що поліпшує плинність, та стеарил фумарат натрію (Pruv) як ковзну речовину у певному співвідношенні (мас. %).

Таблиця

Інгредієнти	Вміст компонентів. %	
	Приклад 1	Приклад 2
Триметазидину дигідрохлорид (Sochinaz SA, Швейцарія)	17,7	17,7
Лактози моногідрат (Granulac 200, Meggle AG, Німеччина)	31,1	31,1
Етилцелюлоза (Ethocel Std. 10 FP; The Dow Chemical Company, США)	50,0	-
Повідон-вінілацетат (8:2) (Kollidon SR; BASF SE, Німеччина)	-	50,0
Кремній діоксид колоїдний (Aerosil 200 Ph., Evonik AG, Німеччина)	0,2	0,2
Стеарил фумарат натрію (Pruv; JRS Pharma, Німеччина)	1,0	1,0

Для виготовлення фармацевтичної композиції у вигляді матричних таблеток за таблицею 1 використовувалася однакова процедура виготовлення таблеток: змішування триметазидину дигідрохлориду, наповнювача та полімеру у міксері (TurbulaT2F, Willy A. Bachofen AG, Швейцарія) протягом 15 хв., просіювання отриманої суміші через сито з розміром отворів 0,7 мм, змішування з ковзною речовиною та лубрикантом, попередньо просіяними через сито з розміром отворів 0,5 мм, у тому ж міксері протягом 5 хв. Для виготовлення таблеток двоопуклої форми з діаметром 8 мм з радіусом кривизни 6 мм та середньою вагою 200 мг було використано метод прямого пресування та застосовано однопозиційний ексцентриковий прес (Korsch EKO. Korsch AG, Німеччина).

Досягнення поставленої задачі фіксували за допомогою модифікованого тесту "розчинення", описаного нижче. Тест "розчинення" проводили у відповідності до європейської фармакопеї у Apparatus II (VanKel 7000, 7010, 7025, Varian Inc., США) за наступних умов: 900мл 0,1N розчину соляної кислоти, pH 1, з температурою  $37 \pm 0,5$  °C у якості середовища; швидкість обертання лопаті 100 об/хв. Зразки відбиралися через фільтри 0,35 мкм та після вимірювання оптичної густини поверталися до ємності. Оптична густина вимірювалася методом УФ-спектрофотометрії (UV-2101 PC, Shimadzu Scientific Instruments Inc., США) при довжині хвилі 269 нм. Концентрація триметазидину дигідрохлориду розраховувалася за допомогою попередньо побудованої калібрувальної кривої. Вивільнення триметазидину дигідрохлориду за певний час розраховувалося у відсотках відносно загальної кількості  $\text{TMZ} \cdot 2\text{HCl}$ , яку приймали за 100 %. Для оцінки впливу імітованого механічного навантаження з боку пілоричного сфінктера тест "розчинення" модифікували таким чином, що таблетки виймали з середовища розчинення разом з приблизно 15 мл рідини у скляний стакан з плоским дном, піддавали у стакані механічному навантаженню 2 Н протягом однієї хвилини (TA.XTplus, Stable Micro Systems Ltd., Великобританія) після першої, другої чи четвертої години тесту "розчинення", після чого вміст стакана разом з таблеткою повертали у середовище розчинення. Модифікований тест "розчинення" дозволяє порівняти таблетки прототипу (ПРЕДУКТАЛ® MR компанії LES LABORATOIRES SERVIER) з наведеними прикладами.

Описані нижче фігури ілюструють вплив механічного навантаження на вивільнення триметазидину з матричних таблеток прототипу та матричних таблеток згідно з корисною моделлю, що заявляється.

Корисна модель пояснюється кресленнями.

На фіг. 1 представлений вплив механічного навантаження на вивільнення триметазидину з матричних таблеток ПРЕДУКТАЛ® MR.

На фіг. 2 представлений вплив механічного навантаження на вивільнення триметазидину з таблеток з матриксоутворювачем Kollidon SR.

На фіг. 3 представлений вплив механічного навантаження на вивільнення триметазидину з таблеток з матриксоутворювачем Ethocel Std. 10 FP.

На фіг. 1 представлено вплив механічного навантаження на вивільнення триметазидину з матричних таблеток ПРЕДУКТАЛ® MR. Як видно з фіг. 1 механічне навантаження, що імітує вплив пілоричного сфінктера на матричну таблетку завдає впливу на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток прототипу (ПРЕДУКТАЛ® MR компанії LES LABORATOIRES SERVIER) після першої години тесту "розчинення" у порівнянні з таблетками, що не зазнали механічного навантаження. Вплив імітованого навантаження збільшується від навантаження після першої години тесту "розчинення" до навантаження після другої та четвертої години тесту.

На фіг. 2 представлено вплив механічного навантаження на вивільнення триметазидину з таблеток з матриксоутворювачем Kollidon SR. Як видно з фіг. 2, вплив механічного навантаження на таблетки з матриксоутворювачем Kollidon SR також збільшувався від впливу після першої до другої та четвертої години тесту "розчинення". Однак, порівнюючи фіг. 1 та фіг. 2 видно, що таблетки з матриксоутворювачем Kollidon SR зазнають значно меншого впливу від механічного навантаження ніж таблетки прототипу.

На фіг. 3 представлено вплив механічного навантаження на вивільнення триметазидину з таблеток з матриксоутворювачем Ethocel Std. 10 FP. Як видно з фіг. 3, механічне навантаження на таблетки з матриксоутворювачем Ethocel Std. 10 FP практично не мало ніякого впливу а ні після першої, ні після другої, ні четвертої години тесту "розчинення".

Отже можна зробити висновок, що кінетика вивільнення триметазидину дигідрохлориду з таблеток з матриксоутворювачами Kollidon SR та Ethocel Std. 10 FP згідно до наведених фігур зазнає значно меншого впливу від механічного навантаження у порівнянні з таблетками прототипу (ПРЕДУКТАЛ® MR компанії LES LABORATOIRES SERVIER).

Таким чином розроблено фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнту триметазидину або його фармацевтично прийнятної солі, якісний та кількісний склад якої забезпечує досягнення технічного результату, що полягає у підвищенні механічної міцності матричних таблеток, яка дозволяє знизити вплив механічного навантаження з боку пілоричного сфінктеру на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду у порівнянні з таблетками найближчого аналога.

Джерело інформації:

1. Бачинська І. В. Ішемічна хвороба серця - актуальність, поширеність, вплив на інвалідизацію та смертність, гострий коронарний синдром - домінантна проблема сучасності: статистичні факти / І. В. Бачинська // Буковинський медичний вісник. - 2013. - № 4, Т. 68. - С. 174-178.

2. Приходько Ю. В. Хроническая ишемическая болезнь сердца в практике терапевта: оптимизация лечебной тактики / Ю. В. Приходько // Мед. газета "Здоров'я України". - 2010. - № 4, Т. 233. - С. 71-72.

3. Kamba M.A unique dosage form to evaluate the mechanical destructive force in the gastrointestinal tract / M. Kamba et al. // Int. J. Pharm.-2000. - Vol. 208. P. 61-70.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Тверда фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнта триметазидину або його фармацевтично прийнятної солі, що містить щонайменше один матриксоутворювач та щонайменше одну допоміжну речовину, яка **відрізняється** тим, що як матриксоутворювач виступає щонайменше один полімер етилцелюлози або фізична суміш полівінілацетату та полівінілпіролідону.

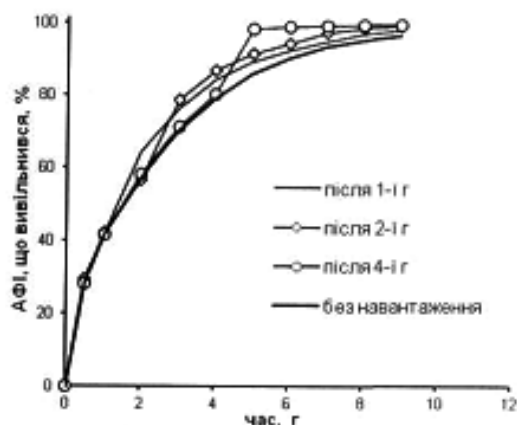
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що полімер або полімери етилцелюлози являють собою целюлозу зі ступенем заміщення на радикал  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  47,0-50,0 %.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фізична суміш полівінілацетату та полівінілпіролідону має співвідношення 8:2, при цьому полівінілацетат має молекулярну масу близько 450 000 а. о. м., а полівінілпіролідон має молекулярну масу близько 50 000 а. о. м.

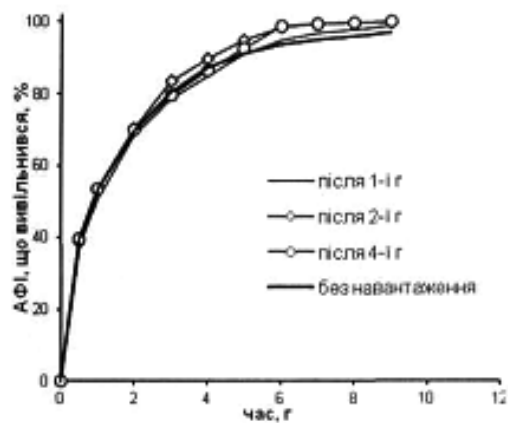
4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить від 30 до 70 відсотків за вагою матриксоутворювача, відносно загальної ваги композиції.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що представлена у формі таблеток.

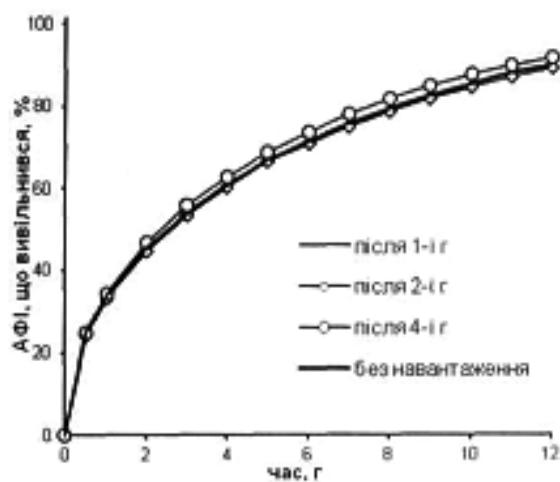
6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що кожна таблетка містить від 31,5 мг до 38,5 мг триметазидину дигідрохлориду, переважно від 34 мг до 36 мг.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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