



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93286 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 31/60 (2011.01)

A61K 31/52 (2011.01)

A61K 31/165 (2011.01)

A61K 9/48 (2011.01)

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ, ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ЖАРОЗНИЖУЮЧОЇ ДІЇ, ЙОГО КРИСТАЛІЧНИЙ СКЛАД

1

(21) а200905327

(22) 27.05.2009

(24) 25.01.2011

(46) 25.01.2011, Бюл.№ 2, 2011 р.

(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

(73) ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

(56) RU 2 276 982 C2, 27.05.2006

RU 2 237 475 C1, 10.10.2004

WO 95/07082 A1, 16.03.1995

(57) 1. Комбінований препарат анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії, що містить ацетилсаліцилову кислоту, парацетамол, кофеїн і лимонну кислоту, в формі твердих желатинових капсул, який **відрізняється** тим, що додатково містить мікрокристалічну целюлозу та магнію стеарат при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

ацетилсаліцилова кислота з об'ємною щільністю 0,75 г/мл та розміром частинок - 60-100 мкм	48,98-51,06
парацетамол з об'ємною щільністю не менше ніж 0,55 г/мл	36,73-38,30
кофеїн з об'ємною щільністю не менше ніж 0,6 г/мл	6,12-6,38
лимонна кислота	1,22-1,28
мікрокристалічна целюлоза типу 102	2,34-6,33
магнію стеарат	0,61-0,64.

2. Кристалічний склад комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії за п. 1, що має наступні показники рентгенівської дифракції, виміряні на дифрактометрі ДРОН 3 з дисциплінаційним детектором, мідним антикатодом  $\lambda=1,5405 \text{ \AA}$ , напругою 40 кВ, силою струму 40 мА, при розміщенні  $\theta-\theta$ , діапазоні вимірювання  $5-40^\circ$  при безперервній реєстрації на папері з уточненням положення шляхом точкової реєстрації з часом вимірювання на етапі 10 с, з приростом перед кожним вимірюванням  $0,02^\circ$  та

2

графітовим монохроматором на відбитому промені:

$2\theta$	$\theta$	$d, \text{ \AA}$	$I$	$I_0=I/I_{\max} \cdot 100$
7,80	3,90	11,32467	224	Асп 12,73
12,00	6,00	7,37036	400	Асп+пар 22,73
12,30	5,65	7,82367	536	Асп+пар 30,45
13,20	5,25	8,41789	104	Асп+пар 5,91
				Асп+пар
15,60	5,70	7,75526	1760	100,00
16,80	8,40	5,27269	456	Асп+пар 25,91
17,50	8,75	5,06333	304	Асп+пар 17,27
18,30	9,15	4,84532	368	Асп+пар 20,91
20,80	10,40	4,26686	120	Асп+пар 6,82
21,20	10,60	4,18725	272	Асп+пар 15,45
23,00	11,50	3,86346	344	Асп+пар 19,55
23,40	11,70	3,79832	480	Асп+пар 27,27
23,80	11,90	3,73538	280	Пар 13,60
24,60	12,30	3,61568	400	Пар 22,73
26,80	13,40	3,32366	480	Пар 27,27
27,00	13,50	3,29949	824	Асп+пар 46,82
29,60	14,80	3,01532	120	Асп+пар 6,82
31,50	15,75	2,83764	160	Асп+пар 9,09
33,00	16,50	2,71200	240	Асп+пар 13,63
34,00	17,00	2,63449	200	Асп 11,36
34,80	17,40	2,57574	160	Асп+пар 9,09
36,30	18,15	2,47267	344	Асп+пар 19,55
37,20	18,60	2,41489	88	Асп+пар 5,00
37,80	18,90	2,37792	56	Асп+пар 3,18
39,60	19,80	2,27388	232	Асп+пар 13,18
40,50	20,25	1,72746	86	Асп+пар 4,90
49,20	24,60	1,85032	456	Пар 25,91

3. Кристалічний склад за п. 2, який **відрізняється** тим, що ацетилсаліцилова кислота має наступні показники рентгенівської дифракції:

(13) C2

(11) 93286

(19) UA

2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100
8,00	4,00	11,0513 <sub>1</sub>	800	3,33
12,00	6,00	7,37503	144	0,60
15,60	7,80	5,68027	24000	100,00
16,80	8,40	5,27714	1520	6,33
18,20	9,10	4,87424	360	1,50
21,10	10,55	4,21042	2000	8,33
22,60	11,30	3,93425	1224	5,10
23,40	11,70	3,80152	4400	18,33
25,00	12,50	3,56174	120	0,50
27,10	13,55	3,29032	2600	10,83
29,00	14,50	3,07892	200	0,83
29,70	14,85	3,00793	312	1,30
30,20	15,10	2,95926	256	1,07
31,50	15,75	2,84004	720	3,00
32,70	16,35	2,73851	656	2,73
34,00	17,00	2,63671	560	2,33
34,60	17,30	2,59235	240	1,00
36,70	18,35	2,44870	240	1,00
39,50	19,75	2,28133	120	0,50
40,20	20,10	2,24321	120	0,50
42,00	21,00	2,15114	240	1,00
42,80	21,40	2,11277	376	1,57
43,60	21,80	2,07584	360	1,50

4. Кристалічний склад за п. 3, який **відрізняється** тим, що парацетамол має наступні показники рентгенівської дифракції:

2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100
12,10	6,05	7,31430	1360	26,56
14,00	7,00	6,32563	928	18,13
15,60	7,80	5,68027	2920	57,03
16,80	8,40	5,27714	720	
18,20	9,10	4,87424	3720	72,66
19,00	9,50	4,67078	640	12,50
20,50	10,25	4,33228	2000	39,06
23,50	11,75	3,78557	3800	74,22
24,40	12,20	3,64794	5120	100,00
26,60	13,30	3,35102	4600	89,84
27,20	13,60	3,27845	640	12,50
29,30	14,65	3,04808	320	6,25
31,50	15,75	2,84004	184	3,59
32,60	16,30	2,74668	880	17,19
36,40	18,20	2,46819	304	5,94
37,00	18,50	2,42953	520	10,16
38,60	19,30	2,33243	256	5,00
40,20	20,10	2,24321	160	3,13
40,80	20,40	2,21160	120	2,34
41,50	20,75	2,17590	184	3,59
42,50	21,25	2,12699	96	1,88
43,50	21,75	2,08038	120	2,34
48,30	24,15	1,88426	200	3,91

5. Кристалічний склад, який **відрізняється** тим, що кофеїн, лимонна кислота та мікрокристалічна целюлоза не відмічаються незалежно на дифрактограмі препарату.

Винахід належить до медицини, а саме, до створення ненаркотичних лікарських препаратів анальгетичної, протизапальної та жарознижуючої дії.

Особливістю цієї групи ліків є те, що серед них розповсюджені комбіновані препарати, які містять від 2 до 6 компонентів, що використовуються в медицині як самостійні ліки. Серед них найчастіше використовуються ацетилсаліцилова кислота, парацетамол, метамізол натрію (анальгін), кофеїн або його солі, спазмолітики, кодеїн, фенобарбітал та інші. Лікарські форми, в яких використовують комбінації цих ліків, є таблетки або тверді капсули.

Комбіновані препарати, які містять ацетилсаліцилову кислоту, найчастіше застосовуються у вигляді таблеток. З найвідоміших в Україні препаратів, які відпускаються без рецепту, є Цитрамон, одна таблетка якого містить ацетилсаліцилової кислоти 0,24 г, парацетамолу 0,18 г, кофеїну 0,03 г та лимонної кислоти. Випускаються декілька варіантів цього препарату, які відрізняються кількістю лимонної кислоти - від 0,006 до 0,02 г. Для всіх варіантів цього препарату характерне те, що кількість парацетамолу дорівнює 75 % від кількості ацетилсаліцилової кислоти, а лікарська доза ацетилсаліцилової кислоти найчастіше дорівнює 0,24 г. [(Компендиум Лекарственные препараты. Морин. Киев, 2007)]. Сама ацетилсаліцилова кислота застосовується як в таблетках, так і в твердих кап-

сулах, а комбіновані препарати з нею в Україні лише в таблетках.

Між тим відомо, що ацетилсаліцилова кислота є дуже нестійкою хімічною сполукою, яка під дією вологи, температури та багатьох інших факторів розщеплюється і утворює оцтову та саліцилову кислоти. Незважаючи на те, що саліцилова кислота не зменшує фармакологічної дії, таке розщеплення в препараті не допускається, і його ступінь контролюється вимогами усіх національних та міжнародних Фармакопей. Найсуттєвішими подразнючими факторами є волога і підвищена температура, тому для виготовлення цих комбінованих препаратів бажано застосовувати пряме пресування, але технологічні властивості суміші діючих речовин не дають змогу забезпечити точне дозування і твердість таблетки. Тому в промислових регламентах на цей препарат використовується грануляція суміші парацетамолу і кофеїну відповідним розчином гранулюючої рідини, наприклад, крохмальним клейстером, розчинами похідних целюлози, або полівінілпіролідону. Після отримання сухої гранульованої суміші, яка має належну плинність, насипну густину і можливість пресування, її опудрюють сумішшю ацетилсаліцилової кислоти з крохмалем, який виконує в таблетці роль розпушувача для забезпечення належної розпаду, і стеаратів кальцію або магнію, щоб запобігти адгезії порошку до поверхні пресувального інструме-

нта. Лимонна кислота може бути введена в суміші з ацетилсаліциловою кислотою, бо за літературними даними вона стабілізує ацетилсаліцилову кислоту, або в суміш перед зволоженням, щоб забезпечити кращу розчинність кофеїну. Крім того, лимонна кислота зменшує токсичність парацетамолу, а в більш ранніх сумах фенацетину, який використовувався в цьому препараті. Але навіть така технологія, яка найбільш захищає діючі речовини не може забезпечити високу стабільність, тому що існує механохімічне розщеплення ацетилсаліцилової кислоти при роздрібненні кристалів. Тобто сам процес пресування може бути причиною початку розпаду, тому що твердофазні реакції є автокаталітичними процесами.

Вплив механохімічних процесів можна значно зменшити шляхом виготовлення цього препарату у вигляді твердих капсул.

Відомо комбінований препарат анальгетичної, жарознижувачої та протизапальної дії, що містить ацетилсаліцилову кислоту, парацетамол, кофеїн та лимонну кислоту, а також спосіб його одержання, згідно з яким ацетилсаліцилову кислоту, кофеїн, лимонну кислоту просівають, змішують з парацетамолом в кількості 33-41 % від загальної маси суміші і допоміжними речовинами - 2-3 % талька, 0,6-0,75 % аеросилу, 0,6-0,75 % полівінілпіролідону та дозують в тверді желатинові капсули [RU №2110258, A61K31/325, A61K31/52, A61K31/60, A61K31/79, 1994].

Недоліком цього препарату є те, що лише при нижньому значенні наведеного інтервалу парацетамолу виконується співвідношення між ацетилсаліциловою кислотою і парацетамолом, яке є в Цитрамоні. Навіть у цьому випадку технологічні властивості лікарської суміші - плинність, насипна маса, коефіцієнт ущільнення потребують застосування допоміжних речовин у наведеній вище кількості. Але при використанні співвідношень діючих речовин у цитрамоні загальна маса повинна бути 0,53-0,54 г. Як показали наші експериментальні дослідження, така маса має насипний об'єм 0,46 г/см<sup>3</sup> і може з ущільненням поміщена лише в капсулу 00, тобто в капсулу дуже великого розміру. Для дозування в капсулу розміром 0, потрібно дуже значне ущільнення, яке може здійснюватись лише на деяких автоматах ротаційного типу.

Недоліком зазначеного способу є те, що в ньому не визначено відповідність кінетики розчинення компонентів з цієї форми кінетиці визволення компонентів з прототипу - таблеток цитрамону. Як показали наші експериментальні дослідження, така відповідність існує для кофеїну, а для ацетилсаліцилової кислоти і парацетамолу відсутня.

При виготовленні цього препарату застосовано комплекс допоміжних речовин, який використовується у виробництві таблеток цитрамону [Компендиум Лекарственные препараты. Морион. Кив, 2007], і покращує плинність порошку при дозуванні в таблетковому пресі та забезпечує розпад таблетки. При дозуванні порошку в тверді капсули не потрібна значна плинність, а потрібні речовини, які ущільнюють порошкову масу і знімають адгезію

порошків в місцях контактів з металевими поверхнями. Використані допоміжні речовини покращують плинність, але, як вказують і самі автори, не можуть забезпечити значне ущільнення порошкової суміші, в основному, за рахунок використання аеросилу.

Відомо дві кристалічні структури ацетилсаліцилової кислоти [PAT US 2008/0319068A1 A61K31/216, C07C 69/60].

Найближчим до винаходу є кристалічна структура, де показані можливості і умови створення змішаних кристалів ацетилсаліцилової кислоти, що мають різну стабільність. [DE 102006045780A1, C07C69/86; C07C67/08, 2008].

В основу винаходу поставлено задачу створення такого складу комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижувачої дії у вигляді твердих желатинових капсул, який мав би кінетику вивільнення всіх діючих речовин, що відповідала би кінетиці вивільнення їх із таблеток.

Друга задача, яку поставлено в основу винаходу, - це визначити кристалічну структуру суміші діючих речовин комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижувачої дії та окремо ацетилсаліцилової кислоти і парацетамолу, щоб встановити можливі зміни цього параметру при виробництві препарату.

Третя задача, яку поставлено в основу винаходу, - це створення способу одержання зазначеного препарату, що давав би таке його ущільнення, яке дозволяло би фасувати цей препарат у тверді желатинові капсули розміру 0 без значного ущільнення порошкової суміші.

Поставлену задачу вирішують тим, що комбінований препарат анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії, що включає ацетилсаліцилову кислоту, парацетамол, кофеїн, лимонну кислоту, згідно з винаходом додатково містить мікрокристалічну целюлозу та магнію стеарат, при наступному співвідношенню компонентів, мас. %:

ацетилсаліцилова кислота	48,98-51,06
парацетамол	36,73-38,30
кофеїн	6,12-6,38
лимонна кислота	1,22-1,28
мікрокристалічна целюлоза	2,34-6,33
магнію стеарат	0,61-0,64.

Ацетилсаліцилова кислота має об'ємну щільність 0,75 г/мл та розмір часток - 60-100% 65-100 мкм.

Парацетамол має об'ємну щільність - не менше, ніж 0,55 г/мл.

Кофеїн має об'ємну щільність - не менше, ніж 0,6 г/мл.

У препараті використовують мікрокристалічну целюлозу типу 102.

Комбінований препарат міститься в твердих желатинових капсулах розміром 0.

Другу поставлену задачу вирішують тим, що, згідно з винаходом, комбінований препарат анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії має наступну кристалічну структуру

$2\theta$	$\theta$	$d, \text{\AA}$	$I$	$I_0 = I/I_{\max} \cdot 100$
7,80	3,90	11,32467	224	Асп 12,73
12,00	6,00	7,37036	400	Асп+пар 22,73
12,30	5,65	7,82367	536	Асп+пар 30,45
13,20	5,25	8,41789	104	Асп+пар 5,91
15,60	5,70	7,75526	1760	Асп+пар 100,00
16,80	8,40	5,27269	456	Асп+пар 25,91
17,50	8,75	5,06333	304	Асп+пар 17,27
18,30	9,15	4,84532	368	Асп+пар 20,91
20,80	10,40	4,26686	120	Асп+пар 6,82
21,20	10,60	4,18725	272	Асп+пар 15,45
23,00	11,50	3,86346	344	Асп+пар 19,55
23,40	11,70	3,79832	480	Асп+пар 27,27
23,80	11,90	3,73538	280	Пар 13,60
24,60	12,30	3,61568	400	Пар 22,73
26,80	13,40	3,32366	480	Пар 27,27
27,00	13,50	3,29949	824	Асп+пар 46,82
29,60	14,80	3,01532	120	Асп+пар 6,82
31,50	15,75	2,83764	160	Асп+пар 9,09
33,00	16,50	2,71200	240	Асп+пар 13,63
34,00	17,00	2,63449	200	Асп 11,36
34,80	17,40	2,57574	160	Асп+пар 9,09
36,30	18,15	2,47267	344	Асп+пар 19,55
37,20	18,60	2,41489	88	Асп+пар 5,00
37,80	18,90	2,37792	56	Асп+пар 3,18
39,60	19,80	2,27388	232	Асп+пар 13,18
40,50	20,25	2,22746	86	Асп+пар 4,90
49,20	24,60	1,85032	456	Пар 25,91

Ацетилсаліцилова кислота має наступну кристалічну структуру

$2\theta$	$\theta$	$d, \text{\AA}$	$I$	$I_0 = I/I_{\max} \cdot 100$
8,00	4,00	11,05131	800	3,33
12,00	6,00	7,37503	144	0,60
15,60	7,80	5,68027	24000	100,00
16,80	8,40	5,27714	1520	6,33
18,20	9,10	4,87424	360	1,50
21,10	10,55	4,21042	2000	8,33
22,60	11,30	3,93425	1224	5,10
23,40	11,70	3,80152	4400	18,33
25,00	12,50	3,56174	120	0,50
27,10	13,55	3,29032	2600	10,83
29,00	14,50	3,07892	200	0,83
29,70	14,85	3,00793	312	1,30
30,20	15,10	2,95926	256	1,07
31,50	15,75	2,84004	720	3,00
32,70	16,35	2,73851	656	2,73
34,00	17,00	2,63671	560	2,33
34,60	17,30	2,59235	240	1,00
36,70	18,35	2,44870	240	1,00
39,50	19,75	2,28133	120	0,50
40,20	20,10	2,24321	120	0,50
42,00	21,00	2,15114	240	1,00
42,80	21,40	2,11277	376	1,57
43,60	21,80	2,07584	360	1,50

Парацетамол має наступну кристалічну структуру

2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100
12,10	6,05	7,31430	1360	26,56
14,00	7,00	6,32563	928	18,13
15,60	7,80	5,68027	2920	57,03
16,80	8,40	5,27714	720	
18,20	9,10	4,87424	3720	72,66
19,00	9,50	4,67078	640	12,50
20,50	10,25	4,33228	2000	39,06
23,50	11,75	3,78557	3800	74,22
24,40	12,20	3,64794	5120	100,00
26,60	13,30	3,35102	4600	89,84
27,20	13,60	3,27845	640	12,50
29,30	14,65	3,04808	320	6,25
31,50	15,75	2,84004	184	3,59
32,60	16,30	2,74668	880	17,19
36,40	18,20	2,46819	304	5,94
37,00	18,50	2,42953	520	10,16
38,60	19,30	2,33243	256	5,00
40,20	20,10	2,24321	160	3,13
40,80	20,40	2,21160	120	2,34
41,50	20,75	2,17590	184	3,59
42,50	21,25	2,12699	96	1,88
43,50	21,75	2,08038	120	2,34
48,30	24,15	1,88426	200	3,91

Третю поставлену задачу вирішують тим, що у способі виготовлення комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії, який включає змішування ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу, кофеїну, лимонної кислоти, дозування суміші в тверді желатинові капсули, згідно з винаходом, до змішаних компонентів додають мікрокристалічну целюлозу і перемішують протягом 30 хвилин, потім додають магнію стеарат і додатково перемішують ще 5 хвилин, а перед дозуванням суміші в тверді желатинові капсули отриману суміш пропускають через сітку с діаметром отворів 1-1,5 мм.

У способі використовують капсульну машину SANASI 40E.

Склад порошкової суміші, що заявляється, дозволяє отримати необхідну для фасування в капсули об'ємну щільність 0,7 г/мл. Звичайно навіть при використанні сортів діючих компонентів з максимальними для них показниками об'ємної щільності можливо отримати суміш лише з об'ємною щільністю не більш, ніж 0,64. Лише використання ацетилсаліцилової кислоти з вищевказаними показниками дозволяє при використанні мікрокристалічної целюлози в запропонованому кількісному діапазоні досягти завдяки значним позитивним відхиленням від адитивності необхідної об'ємної щільності 0,7 г/мл.

Цей склад компонентів дає змогу досягти однакової кінетики розчинення компонентів порівняно з таблетками прототипу. Дослідження показали, що, незважаючи на те, що в таблетках використовується ацетилсаліцилова кислота з кристалами більших розмірів і таблетки отримують шляхом прямого пресування, вона розчинюється із таблеток швидше, ніж із капсул. Це пояснюється тим,

що при пресуванні відбувається роздрібнення кристалів, однак ацетилсаліцилова кислота із значно меншими кристалами розчиняється із капсул значно повільніше. На швидкість розчинення цього компонента впливає вміст у складі таблеток мікрокристалічної целюлози.

Визначення кристалічної структури суміші діючих речовин комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії та окремо кристалічної структури ацетилсаліцилової кислоти і парацетамол дозволяє встановити можливі зміни цього параметру при виробництві препарату.

Винахід пояснюється малюнками.

На Фіг. 1 зображено кінетику розчину ацетилсаліцилової кислоти із капсул і таблеток;

на Фіг. 2 - кінетику розчину парацетамолу із капсул і таблеток

Комбінований препарат анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії, що заявляється, включає ацетилсаліцилову кислоту, парацетамол, кофеїн, лимонну кислоту, мікрокристалічну целюлозу та магнію стеарат, при наступному співвідношенню компонентів, мас. %:

ацетилсаліцилова кислота об'ємна щільність 0,75 г/мл та розмір часток - 60-100 % 65-100 мкм.	48,98-51,06
Парацетамол об'ємна щільність - не менше, ніж 0,55 г/мл.	36,73-38,30
Кофеїнооб'ємна щільність - не менше, ніж 0,6 г/мл.	6,12-6,38
лимонна кислота	1,22-1,28
мікрокристалічна целюлоза типу 102	2,34-6,33
магнію стеарат в твердих желатинових капсулах розміром 0.	0,61-0,64.

Конкретні приклади препарату наведені в Таблиці 1

Таблиця 1

Склад капсули	Приклад 1 мас. % г		Приклад 2 мас. % г		Приклад 3 мас. % г	
Ацетилсаліцилова кислота об'ємна щільність 0,75 г/мл, розмір кристалів 80 мкм - 90 %	50,0	2500	48,98	2449	51,06	2553
Парацетамол об'ємна щільність - 0,55 г/мл	37,5	1875	36,73	1837	38,30	1915
Кофеїн об'ємна щільність - 0,6 г/мл	6,25	313	6,12	306	6,38	319
Лимонна кислота	1,25	62	1,22	61	1,28	64
Мікрокристалічна целюлоза тип 102	4,38	219	6,33	316	2,34	117
Магнію стеарат	0,62	31	0,61	31	0,64	32
Всього	100	5000	100	5000	100	5000
Маса капсули		0,48		0,47		0,49

Дослідження кристалічної структури препарату здійснювали методами рентгеноструктурного аналізу 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  $5-40^\circ$
  - безперервна реєстрація на папері з уточненням положення шляхом точкової реєстрації з часом вимірювання на етапі 10 с
  - приріст перед кожним вимірюванням  $0,02^\circ$ .
- В Таблиці 2 і 3 наведена кристалічна структура комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії

Таблиця 2

капсульна маса у брикетах

$2\theta$	$\theta$	$d, \text{ \AA}$	$I$	$I_0=I/I_{\max} \cdot 100$
7,80	3,90	11,32834	1920	Асп 19,67
12,00	6,00	7,37120	840	Асп + пар 8,61
14,00	7,00	6,32235	136	Асп + пар 1,39
15,60	7,80	5,67732	9760	Асп + пар 100,00
16,80	8,40	5,27440	720	Асп + пар 7,38
18,30	9,15	4,84532	784	Асп + пар 8,03
19,00	9,50	4,66835	80	Асп + пар 0,82
20,50	10,25	4,33003	512	Асп + пар 5,25
21,10	10,55	4,20824	840	Асп + пар 8,61
22,80	11,25	3,94946	400	Асп + пар 4,10
23,50	11,75	3,78361	1776	18,20
24,50	12,25	3,63139	840	8,61
27,00	13,50	3,30056	1072	10,98
29,20	14,60	3,05670	120	1,23
29,80	14,90	2,99651	120	1,23
31,50	15,75	2,83856	264	2,70
32,60	16,30	2,74525	360	3,69
33,00	16,50	2,71288	240	2,46
36,40	18,20	2,46691	128	1,31
37,00	18,50	2,42827	160	1,64
38,50	19,25	2,33704	72	0,74
42,80	21,40	2,11167	224	2,30
43,60	21,80	2,07476	160	1,64

Таблиця 3

капсули і порошок

2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100	2θ
7,80	3,90	11,32467	224	Асп	12,73
12,00	6,00	7,37036	400	Асп+пар	22,73
12,30	5,65	7,82367	536	Асп+пар	30,45
13,20	5,25	8,41789	104	Асп+пар	5,91
15,60	5,70	7,75526	1760	Асп+пар	100,00
16,80	8,40	5,27269	456	Асп+пар	25,91
17,50	8,75	5,06333	304	Асп+пар	17,27
18,30	9,15	4,84532	368	Асп+пар	20,91
20,80	10,40	4,26686	120	Асп+пар	6,82
21,20	10,60	4,18725	272	Асп+пар	15,45
23,00	11,50	3,86346	344	Асп+пар	19,55
23,40	11,70	3,79832	480	Асп+пар	27,27
23,80	11,90	3,73538	280	Пар	13,60
24,60	12,30	3,61568	400	Пар	22,73
26,80	13,40	3,32366	480	Пар	27,27
27,00	13,50	3,29949	824	Асп+пар	46,82
29,60	14,80	3,01532	120	Асп+пар	6,82
31,50	15,75	2,83764	160	Асп+пар	9,09
33,00	16,50	2,71200	240	Асп+пар	13,63
34,00	17,00	2,63449	200	Асп	11,36
34,80	17,40	2,57574	160	Асп+пар	9,09
36,30	18,15	2,47267	344	Асп+пар	19,55
37,20	18,60	2,41489	88	Асп+пар	5,00
37,80	18,90	2,37792	56	Асп+пар	3,18
39,60	19,80	2,27388	232	Асп+пар	13,18
40,50	26,48	1,72746	86	Асп+пар	4,90
49,20	24,60	1,85032	456	Пар	25,91

Таблетки комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії мають наступну кристалічну структуру

Таблиця 4

2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100
8,00	4,00	11,05131	1840	85,19
12,00	6,00	7,37120	560	25,93
14,00	7,00	6,32563	144	6,67
15,60	7,80	5,68027	2160	100,00
16,80	8,40	5,27714	208	9,63
18,40	9,20	4,82171	528	24,44
20,60	10,30	4,31147	352	16,30
22,60	11,30	3,93425	352	16,30
23,40	11,70	3,80152	1040	48,15
24,50	12,25	3,63328	760	35,19
26,80	13,40	3,32646	824	38,15
27,10	13,55	3,29032	1064	49,26
29,00	14,50	3,07892	114	5,28
29,70	14,85	3,00793	90	4,17
30,20	15,10	2,95926	40	1,85
31,50	15,75	2,84004	272	12,59
32,70	16,35	2,73851	288	13,33
33,80	16,90	2,65186	40	1,85
36,20	18,10	2,48136	96	4,44
37,00	18,50	2,42953	112	5,19
38,60	19,30	2,33243	48	2,22
42,10	21,05	2,14626	48	2,22
43,60	21,80	2,07584	80	3,70

Основні кристалічні компоненти, що завдяки їх значному вмісту в лікарській формі обумовлюють кристалічну структуру ацетилсаліцилової кислоти

та парацетомолу, наведені в Таблиці 5 та Таблиці 6.

Таблиця 5

## Ацетилсаліцилова кислота

2 $\theta$	$\theta$	d, Å	I	$I_0=I/I_{max} \cdot 100$
8,00	4,00	11,05131	800	3,33
12,00	6,00	7,37503	144	0,60
15,60	7,80	5,68027	24000	100,00
16,80	8,40	5,27714	1520	6,33
18,20	9,10	4,87424	360	1,50
21,10	10,55	4,21042	2000	8,33
22,60	11,30	3,93425	1224	5,10
23,40	11,70	3,80152	4400	18,33
25,00	12,50	3,56174	120	0,50
27,10	13,55	3,29032	2600	10,83
29,00	14,50	3,07892	200	0,83
29,70	14,85	3,00793	312	1,30
30,20	15,10	2,95926	256	1,07
31,50	15,75	2,84004	720	3,00
32,70	16,35	2,73851	656	2,73
34,00	17,00	2,63671	560	2,33
34,60	17,30	2,59235	240	1,00
36,70	18,35	2,44870	240	1,00
39,50	19,75	2,28133	120	0,50
40,20	20,10	2,24321	120	0,50
42,00	21,00	2,15114	240	1,00
42,80	21,40	2,11277	376	1,57
43,60	21,80	2,07584	360	1,50

Вивчення дифрактограм трьох сортів ацетилсаліцилової кислоти фірми RHODINE і двох зразків фірми Vaishali показало, що між ними не існує істотних розбіжностей, які би виходили за межі похибки і свідчили про можливість існування іншої

структури. Абсолютні значення інтенсивності випромінювання можуть значно різнитись, що залежить від розмірів кристалів, кількості основної фракції, об'ємної щільності та деяких інших показників.

Таблиця 6

## Парацетамол atabay

2 $\theta$	$\theta$	d, Å	I	$I_0=I/I_{max} \cdot 100$
12,10	6,05	7,31430	1360	26,56
14,00	7,00	6,32563	928	18,13
15,60	7,80	5,68027	2920	57,03
16,80	8,40	5,27714	720	
18,20	9,10	4,87424	3720	72,66
19,00	9,50	4,67078	640	12,50
20,50	10,25	4,33228	2000	39,06
23,50	11,75	3,78557	3800	74,22
24,40	12,20	3,64794	5120	100,00
26,60	13,30	3,35102	4600	89,84
27,20	13,60	3,27845	640	12,50
29,30	14,65	3,04808	320	6,25
31,50	15,75	2,84004	184	3,59
32,60	16,30	2,74668	880	17,19
36,40	18,20	2,46819	304	5,94
37,00	18,50	2,42953	520	10,16



Продовження таблиці 6

$2\theta$	$\theta$	$d, \text{\AA}$	$I$	$I_0=I/I_{\max} \cdot 100$
38,60	19,30	2,33243	256	5,00
40,20	20,10	2,24321	160	3,13
40,80	20,40	2,21160	120	2,34
41,50	20,75	2,17590	184	3,59
42,50	21,25	2,12699	96	1,88
43,50	21,75	2,08038	120	2,34
48,30	24,15	1,88426	200	3,91

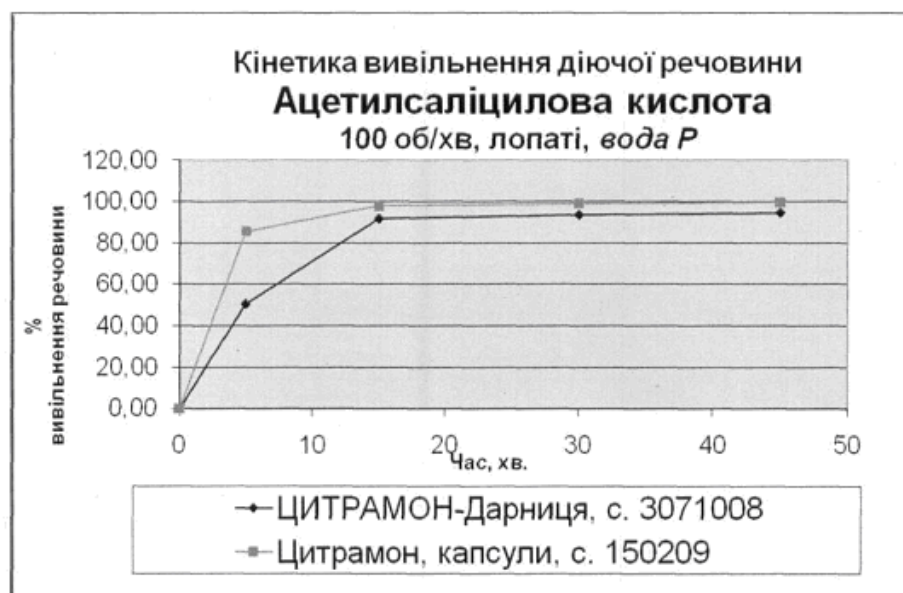
Порівняння таблиць 2-6 показує, що для брегівських кутів більших, ніж  $2\theta \geq 27,5^\circ$ , тобто для малих міжплосинних відстаней, менших, ніж  $3,3\text{\AA}$  максимуми на дифрактограмах вже не мають великих значень і більш нагадують аморфні лінії. Це відноситься до дифрактограм пресованих мас капсульної суміші і таблеток цитрамону. Для дифрактограми порошкової маси цей факт не спостерігається, як і не спостерігається для пресованих мас окремих компонентів. Ця зміна в дифрактограмах може пояснити відомий факт, чому ацетилсаліцилова кислота в комбінованих препаратах у таблетках менш стабільна, ніж у моно препаратах, і тому є можливість його використання для прогнозування стабільності препаратів.

Спосіб виготовлення препарату здійснюють наступним чином.

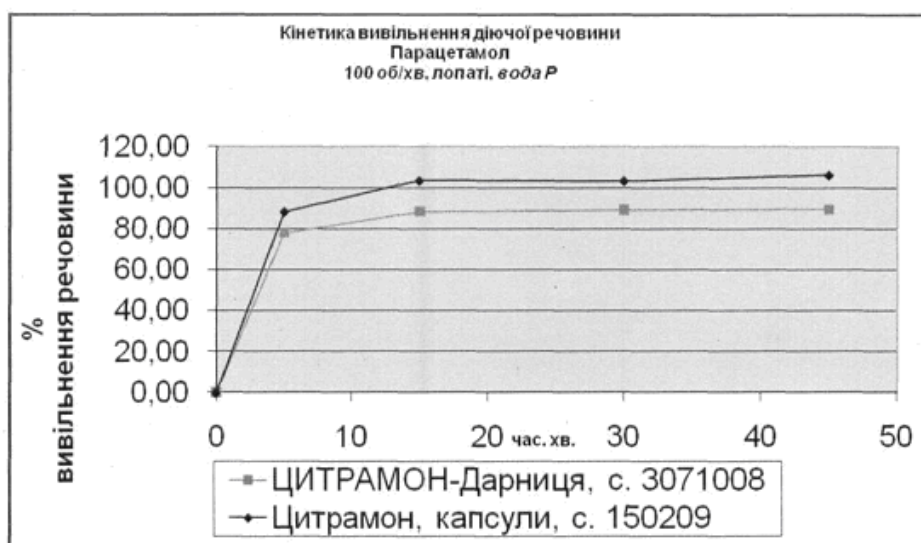
Усі компоненти, окрім магнію стеарату, зважу-

ють і завантажують у змішувач СМ-10. Змішують на протязі 30 хвилин. Окремо зважують магнію стеарат, додають до змішаних компонентів і додатково перемішують ще 5 хвилин. Отриману суміш пропускають через сітку з діаметром отворів 1-1,5 мм і подають на капсульну машину SANASI 40E, на якій розфасовують порошок в тверді капсули розміром 0 і вагою, вказаною в прикладах 1-3.

На Фіг. 1 наведена кінетика розчину ацетилсаліцилової кислоти із капсул, отриманих за прикладом 1 Таблиці 1. На Фіг. 2 - кінетика розчинення парацетамолу з таких же капсул. З порівняння цих показників з кінетикою розчину ацетилсаліцилової кислоти і парацетамолу з таблеток видно, що такий спосіб виготовлення капсул дає змогу забезпечити еквівалентність вивільнення лікарських речовин із таблеток і капсул, але в перший період вивільнення із капсул здійснюється швидше.



Фіг. 1



Фіг. 2