



УКРАЇНА

(19) UA (11) 30965 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 9/22МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) МАТРИЧНА ТАБЛЕТКА ГЛІКЛАЗИДУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

1	2
(21) u200709581	манітол 6,5-14,3
(22) 23.08.2007	кальцію гідрогенфосфат дигідрат 10-15
(24) 25.03.2008	допоміжні речовини решта.
(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік	2. Матрична таблетка за п. 1, яка відрізняється
(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, UA	тим, що як похідні целюлози містить
(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ	гідроксипропілметилцелюлозу Metocel K 100 LV-
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ФАРМА СТАРТ", UA	CR.
(56)	3. Матрична таблетка за п. 1, яка відрізняється
(57) 1. Матрична таблетка гліклазиду	тим, що як допоміжні речовини містить ковзні та
пролонгованої дії, що містить гліклазид, похідні	антиадгезивні речовини.
целюлози, коповідон, допоміжні речовини, яка	4. Матрична таблетка за п. 3, яка відрізняється
відрізняється тим, що додатково містить манітол	тим, що як ковзну речовину використовують
та кальцію гідрогенфосфат дигідрат при	аеросил у кількості 0,2-0,3 мас. %.
наступному співвідношенні компонентів, мас. %:	5. Матрична таблетка за п. 3, яка відрізняється
гліклазид 15-21,5	тим, що як антиадгезивну речовину
похідні целюлози 32,5-46,5	використовують натрію стеарил фумарат у
коповідон Plasdone S 630 15-21,5	кількості 0,8-1,2 мас. %.

Корисна модель належить до медицини, зокрема до лікарських препаратів в таблетках, що забезпечують подовжене рівномірне вивільнення лікарських речовин з лікарської форми, і може бути використаний для лікування діабету 2-го типу.

Гліклазид – похідне сульфонілсечовини, що відрізняється від інших аналогічних сполук наявністю аміноазобіциклооктанового кільця. Гліклазид має високу селективність до рецепторів сульфонілсечовини β -клітин підшлункової залози. Гліклазид знижує рівень глюкози в крові шляхом збільшення секреції інсуліну β -клітинами острівків Лангерганса та підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну, підсилює обмін глюкози, що стимулюється інсуліном, шляхом потенціювання його фізіологічної дії на глікогенсинтетазу в скелетних м'язах. Збільшує постпрандіальну секрецію інсуліну та С-пептиду навіть при тривалому застосуванні. У хворих на цукровий діабет 2 типу гліклазид відновлює перший пік секреції інсуліну та забезпечує постпрандіальний контроль глікемії. Гліклазид також має гемоваскулярні властивості. Гліклазид знижує ризик розвитку мікротромбозів шляхом часткового інгібування адгезії та агрегації тромбоцитів із зменшенням кількості маркерів активації

тромбоцитів (β -тромбоглобуліну та тромбосану B₂), а також за рахунок впливу на фібринолітичну активність ендотелію судин підвищує активність тканинного активатора плазміногена.

Ефективний контроль рівня глюкози в крові є результатом як підвищення ефективної дії інсуліну, так і збільшення його секреції.

Гліклазид повністю всмоктується в травний тракт. Прийом їжі не впливає на ступінь абсорбції. Індивідуальна варіабельність фармакокінетики препарату не значна. Відзначається лінійна залежність між дозою та значенням AUC. Зв'язування гліклазиду з білками плазми крові досягає 95%. Більша частина гліклазиду метаболізується в печінці та екскретується із сечею, при цьому менш 1% – в незмінному вигляді. В плазмі крові визначаються неактивні метаболіти гліклазиду. Період піввиведення становить 16 годин. В осіб похилого віку не виявлено суттєвих змін фармакокінетичних параметрів препарату.

Відомі препарати гліклазиду пролонгованої дії.

Так, відомо матричну таблетку для тривалого вивільнення гліклазиду, що містить комбінацію целюлозної полімерної сполуки, представлену щонайменше однією гідроксипропілцелюлозою, і мальтодекстрину. Зазначена комбінація дозволяє

(19) UA (11) 30965 (13) U

контролювати тривале вивільнення гліклазиду і робить кінетику розчинення гліклазиду нечутливою до зміни рівня pH [UA №68414 C2, A61K 9/22, 2004].

Недоліком цієї матричної таблетки є те, що вона може забезпечити незалежність швидкості вивільнення від кислотності середі лише в інтервалі pH 6-8.

Матеріали по GMP та вимоги Фармакологічного Комітету України приписують діапазон зміни pH від 1 до 8. Досягнення цих вимог для гліклазиду є досить складною проблемою, тому що розчинність при pH 1 становить до 0,05мг/мл, в інтервалах pH від 2 до 5 - до 0,01мг/мл, а при pH 6,5-8 - від 0,2 до 1,8мг/мл.

Найближчою до корисної моделі, що заявляється, є матрична таблетка гліказидину з тривалим вивільненням, яка містить гліказид, гідроксипропілметилцелюлозу, коповідон, лактозу, аеросил, магній або калій стеарат при наступному співвідношенні, мас. %:

гліказид	15-25
гідроксипропілметилцелюлоза	18-25
коповідон	1-5
лактоза	45-60
аеросил	0,1-0,8
магній або калій стеарат	0,1-1,0

[UA №15612, A61K 9/22, 2005].

Недоліком цієї матричної таблетки є те, що вона містить лактозу, тому цей препарат неможливо використовувати хворим на цукровий діабет.

В патенті відсутні дані про незалежність кінетики розчинення від величини pH, та, як показали наші експериментальні дослідження, отримані таблетки мають, як і усі попередні аналоги, pH залежну кінетику розчинення.

В основу корисної моделі поставлено задачу шляхом підбору компонентів та їх кількості створити матричну таблетку гліказиду пролонгованої дії, яка би мала однакову програму вивільнення при інтервалах pH від 1 до 8, яка би була незалежна від особливостей моторики шлунково-кишкового тракту, пов'язаної з прийманням їжі, і яку можна було би використовувати хворим на діабет 2-го типу.

Поставлену задачу вирішують тим, що матрична таблетка гліклазиду пролонгованої дії, яка містить гліказид, похідні целюлози, коповідон, допоміжні речовини, згідно з корисною моделлю, додатково містить манітол та кальцію гідрогенфосфат дигідрат при наступному співвідношенні компонентів:

гліказид	15-21,5
похідні целюлози	32,5-46,5
коповідон Plasdone S 630	15-21,5
манітол	6,5-14,3%
кальцію гідрогенфосфат дигідрат	10-15
допоміжні речовини	решта

Як похідні целюлози використовують гідроксипропілметилцелюлозу Metocel K 100 LV-CR.

Як допоміжні речовини використовують ковзні та антиадгезивні речовини.

Як ковзну речовину використовують аеросил у кількості 0,2-0,3мас. %.

Як антиадгезивну речовину використовують натрію стеарил фумарат у кількості 0,8-1,2мас. %.

В прототипі використовують коповідон у кількості 1-5мас. %, який застосовується як тверде зв'язувальне. Як довели експерименти, при збільшенні його вмісту до 31мас. % коповідон разом з манітолом, кількість якого становить 6,5-14,3мас. %, значно поліпшує розчинність діючої речовини, особливо в pH 1-4,5.

Вміст коповідону може бути зменшено з 31 до 18,5мас. % без зміни кінетики розчинення введенням нерозчинного гідрофільного наповнювача - кальцію гідрофосфату дигідрату в кількості 10-15мас. %. Завдяки власній основності pH 7,3 при розчиненні таблетки в кислій середі він може поліпшити кінетику розчинення гліклазиду. Це пояснюється здатністю поперечношланих полімерів вінілпіролідону утворювати комплекси з деякими лікарськими речовинами, що поліпшує їх розчинність [Kollidon, BASF 2003 7 revised edition, 96-107, 238-240]. Для гліклазиду ця властивість досі не була описана. Роль манітолу в цьому процесі зумовлена його здатністю утворювати розчини з високим осмотичним тиском. Plasdone S 630, збільшуючи пластичність маси, що дає можливість отримати таблетку прямим пресуванням при малих зусиллях тиску. При цьому діюча речовина не піддається значній дії тиску і при контакті таблетки з водою відбувається рівномірне розчинення коповідону та манітолу з утворенням розчинів з високим осмотичним тиском, в яких розчиняється лікарська речовина. Цей контакт з водою приводить до часткового набухання таблетки із збереженням її форми.

Похідні целюлози використовують для рівномірного пролонгованого вивільнення гліклазиду.

В [патенті №11756 Fr, Les Laboratories Sender, France] було відзначено можливість похідних целюлози впливати на швидкість вивільнення незалежно від її фізико-хімічних властивостей, але рекомендується використовувати суміш гідроксипропілметилцелюлози з різною в'язкістю 4000спз та 100спз, у кількості 16-26мас. % від загальної маси таблетки.

Експериментально показано, що оптимальне використання гідроксипропілметилцелюлози с в'язкістю 100спз становить 38-42мас. % від загальної маси таблетки.

Застосування гідроксипропілметилцелюлози з меншою в'язкістю та у вдвічі більшій кількості, неочевидно для спеціаліста, а потребує експериментального підтвердження у кожному конкретному випадку, зумовленому складом додаткових речовин.

Розглянуті можливі механізми впливу кожної допоміжної речовини в матриці є орієнтовними, тому що унікальні властивості даної матриці обумовлені спільними діями всіх компонентів у тих кількісних діапазонах, які зазначені в таблетці. Зміна якісного або кількісного співвідношення призведе до зміни кінетики розчинення.

Для надання необхідних технологічних властивостей в системі при прямому пресуванні використовують допоміжні речовини.

Суміш порошків гліклазиду, коповідону, кальцію гідроген фосфату дигідрату, похідних целюлози, манітолу у кількостях, які відповідають складу, що заявляється, мають такі технологічні характеристики, при яких необхідно введення допоміжних речовин, що збільшують сипучість таблеткової маси та поліпшують її адгезивні властивості. В прототипі для покращення цих показників застосовується аеросил у кількості 0,1-0,8мас.% та магнію або кальцію стеарат 0,1-1,0мас.%. У корисній моделі, що заявляється, додано аеросил у кількості 0,2-0,3мас.%, що приводить до зменшення щільності таблеткової маси.

Принада такого різкого зменшення є неочевидною та полягає в тому, що діюча речовина разом з коповідонем утворює комплекси, що спричиняє ущільнення маси та збільшує її текучість. Проте магнію стеарат, що використовується як адгезивна речовина, не є доцільним у даній прописі через те, що при використанні його у кількості 1,0мас.% міцність таблетки на 10% нижче, ніж при використанні 1,0мас.% натрію стеарил фумарату.

Технічний результат, отриманий при застосуванні корисної моделі полягає в тому, що досягається рівномірна програма вивільнення протягом 12 годин.

Таблетки, що заявляються, за відсутності в них лактози можуть використовуватися хворими на цукровий діабет 2 типу.

Склад таблеток наведено в таблиці 1.

Таблиця 1.

Гліклазид, мас.%	15-21,5
Похідні целюлози	32,5-46,5
Коповідон Plasdnone S 630, мас.%	15-21,5
Кальцію гідрогенфосфат дигідрат, мас.%	10-15
Манітол, мас.%	6,5-14,3
Допоміжні речовини	Решта

Матричну таблетку отримують методом прямого пресування. Усі компоненти у визначеній кількості зважують, завантажують в ємність та перемішують протягом 10-15 хвилин, потім вивантажують і пресують таблетки на швидкісних роторних пресах.

Корисна модель пояснюється конкретними прикладами, наведеними в таблиці 2.

Кальцію гідрогенфосфат Дигідрат	12,5	10,0	
Манітол	8,125	6,5	
Аеросил	0,25	0,2	
Натрію стеарил фумарат	1,0	0,8	
Магнію стеарат	-	-	
Маса таблетки, мг	100	100	
Маса таблетки, мг	160	140	

Далі наведені результати розчинення в трьох середках pH 1,2, pH 4,5, pH 7,4.

Час, год.	pH 1,2			pH 4,5		
	Приклади			Приклади		
2	29,33	28,6	30,96	18,94	17,3	28,6
4	47,18	43,2	50,04	38,6	35,7	47,18
12	93,08	89,0	96,3	87,4	85,2	88,9

Час, год.	pH 1,2		pH 4,5	
	Прототип	Диабетон	Прототип	Диабетон
2	18,91	19,89	13,33	10,14
4	47,18	47,5	31,56	20,57
12	96,3	97,1	55,48	50,05

Як видно з наведених даних, прототип та препарат за [патентом №11756 Fr, фірми Les Laboratoires Servier, France], що є на ринку, не мають pH незалежного розчинення, особливо при pH 4,5. Трохи кращі результати розчинення препарату-прототипу обумовлені тим, що в склад входить коповідон.

Таблиця 2

Склад, мас.%	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Прототип	Диабетон MR
Гліклазид	18,75	21,43	15	20	18,75
Гідроксипропілметилцелюлоза Metocel K 100 LV-CR	40,625	46,07	32,5	23,0	-
Гідроксипропілметилцелюлоза 00спз + 4000спз	-	-	-	-	21,25
Коповідон Plasdnone S 630	18,75	15,0	21,5	2,0	-
Лактоза	-	-	-	53,67	-
Мальтодекстрин	-	-	-	-	7,2