



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41303** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C07D 209/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КОМБІНОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ ВАЛСАРТАНУ З ГІДРОХЛОРТІАЗИДОМ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

1

(21) u200900382
(22) 19.01.2009
(24) 12.05.2009
(46) 12.05.2009, Бюл.№ 9, 2009 р.
(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, UA, ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ, UA
(73) ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ, UA
(57) Комбінований лікарський препарат валсартану з гідрохлортіазидом у формі таблеток, що містить допоміжні речовини - мікрокристалічну целюлозу, аеросил і магнію стеарат, який **відрізняється** тим, що додатково містить крохмаль картопляний, крохмаль кукурудзяний, натрію

2

лаурилсульфат, кроскармелозу натрію, тальк у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

валсартан	33-54
гідрохлортіазид	5-7
мікрокристалічна целюлоза	24-40
крохмаль картопляний	1,25-2,0
крохмаль кукурудзяний	0,7-1,0
натрію лаурилсульфат	0,3-0,45
кроскармелоза натрію	10-16,5
тальк	2,8-3,1
аеросил	0,95-1,4
магнію стеарат	0,4-0,55.

Корисна модель належить до медицини, а саме, до кардіології, де як антигіпертензивні препарати вживаються тверді лікарські форми, які містять валсартан.

Валсартан - кристалічний порошок білого або майже білого кольору, добре розчиняється в 96 % спирті та в метанолі, помірно розчиняється в етилацетаті, практично не розчиняється у воді. Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT₁, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II, не має будь-якої часткової активності антагоністу відносно AT₁ рецепторів, має набагато більшу (приблизно у 20.000 разів) спорідненість з AT₁ рецепторами, ніж з AT₂ рецепторами.

Гідрохлортіазид - кристалічний порошок білого або майже білого кольору, практично нерозчинний у воді, але гігроскопічний на повітрі. Дисперсність: до 0,1 мкм становить 1,5 %, до 0,5 мкм - до 10 %, до 0,9 мкм - до 95 %.

Валсартан має асиметричний атом вуглецю, тому є оптично-активною речовиною, яка має два оптично активні ізомери.

Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців,

де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до дії діуретиків і де відбувається пригнічення транспорту іонів Na і Cl. Механізм дії тіазидів пов'язаний з пригніченням насоса Na⁺Cl⁻, що, очевидно, відбувається внаслідок конкуренції за місця транспорту Cl⁻. У результаті цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаковою мірою. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію в сироватці. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому призначення антагоністу рецепторів ангіотензину II зменшує втрату калію, пов'язану з застосуванням тіазидного діуретика.

Відомо склад таблеток валтасару з гідрохлортіазидом, мас. %:

валсартан	53,3
гідрохлортіазид	8,3
аеросил	1,1
мікрокристалічна целюлоза	21
кросповідон	13,4
магнію стеарат	3,0

(19) **UA** (11) **41303** (13) **U**

[US 6294197, A61/K 31/54, A61/K 9/20, A61/K 31/41, 21.09.2001].

Зазначені таблетки мають незначну міцність, і, незважаючи на покриття, легко руйнуються при фасуванні.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити склад комбінованого препарату валсартану з гідрохлортіазидом у формі таблеток, який би забезпечив більшу міцність таблеток і, як наслідок, можливість виготовлення таблеток з різною випуклою поверхнею і рисками різної форми і глибини.

Поставлену задачу вирішують тим, що комбінований лікарський препарат валсартану з гідрохлортіазидом у формі таблеток, який містить допоміжні речовини - мікрокристалічну целюлозу, аеросил і магнію стеарат, згідно з корисною моделлю, додатково містить крохмаль картопляний, крохмаль кукурудзяний, натрію лаурилсульфат, кроскармелозу натрію, тальк у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

валсартан	33-54
гідрохлортіазид	5-7
мікрокристалічна целюлоза	24-40
крохмаль картопляний	1,25-2,0
крохмаль кукурудзяний	0,7-1,0
натрію лаурилсульфат	0,3-0,45
кроскармелоза натрію	10-16,5
тальк	2,8-3,1
аеросил	0,95-1,4
магнію стеарат	0,4-0,55

Склад допоміжних речовин підвищує механічні властивості таблеток, створює кращу розчинність гідрофобного валсартану. Для цієї мети в склад введено також аеросил. Розчинність в цьому складі допоміжних речовин забезпечує значна кількість кросповідону, який може утворювати комплекси з лікарськими речовинами. Вибір як наповнуча мікрокристалічної целюлози сприяє утво-

ренню достатньої капілярної структур таблетки, що, в свою чергу, сприяє разом з кросповідоном її розчинності.

Кроскармелоза використовується в більших кількостях, ніж в звичайних технологіях, і в сукупності з тальком і мікрокристалічною целюлозою дає необхідну міцність, а разом з крохмалем і мікрокристалічною целюлозою дає необхідну розчинність.

Аеросил та магнію стеарат поліпшують плинність порошкової маси та зменшують її адгезивність до поверхні прес-інструменту, тобто вживаються за своїми відомими якостями.

Склад допоміжних речовин утворює з лікарськими речовинами технологічні системи, які дозволяють одержати таблетку з бажаними властивостями - міцністю і розчинністю.

Таблетки готують наступним чином.

Спочатку готують 4 % крохмальний клейстер з кукурудзяного крохмалю, в якому розчиняють 10 % натрію лаурилсульфат. Розчин охолоджують і до нього додають 20 % етилового спирту. Далі валсартан, 66 % мікрокристалічної целюлози, 82 % натрію кроскармелозу, крохмаль картопляний зволожують 4 % крохмальним клейстером. Вологу масу висушують при температурі не вище 60 °С. Після грануляції та сушки масу колібрують та опудрюють гідрохлортіазидом, 34 % мікрокристалічної целюлози, 18 % натрію кроскармелози. Після змішування суміш опудрюють стеаратом магнію окремо. Після цього пресують таблетки-ядра вагою 219 мг для Валсартану 80, 320мг для Валсартану 160.

На поверхню таблеток наносять плівкову оболонку на основі гідроксипропілметилцелюлозою. Суха маса покриття для Валсартану 80-6 мг, для Валсартану 160-10 мг.

Корисна модель пояснюється прикладами, наведеними в таблиці 1 та таблиці 2.

Таблиця 1.

	Компоненти таблетки **** ево-допа	Приклад 1 %	Приклад 2 %	Приклад 3 35-40 %
1	Валсартан	36,53	33,33	40,0
2	Гідрохлортіазид	5,71	5,21	6,25
3	Мікрокристалічна целюлоза	34,88	38,0	31,55
4	Кроскармелоза	15,52	16,08	15,0
5	Крохмаль картопляний	1,83	1,92	1,6
6	Крохмаль кукурудзяний	0,75	0,72	0,79
7	Натрію лаурилсульфат	0,31	0,3	0,325
8	Аеросил безводний	1,0	0,98	1,035
9	Тальк	3,01	3,04	2,95
10	Магнію стеарат	0,46	0,42	0,5
	Разом	100,0	100,0	100,0

Таблиця 2.

	Компоненти таблетки *** еводо- па	Приклад 4 %	Приклад 5 %	Приклад 6 35-40 %
1	Валсартан	50,00	47,06	53,33
2	Гідрохлортіазид	3,91	3,68	4,17
3	Мікрокристалічна целюлоза	27,45	29,82	24,74
4	Кроскармелоза	11,56	12,36	10,66
5	Крохмаль картопляний	1,25	1,26	1,27
6	Крохмаль кукурудзяний	0,96	0,97	0,98
7	Натрію лауріл Сульфат	0,4	0,38	0,42
8	Аеросил безводний	1,0	1,0	1,0
9	Тальк	2,97	3,0	2,9
10	Магнію стеарат	0,5	0,47	0,53
	Разом	100,0	100,0	100,0

Порівняльні дані фізико-механічних властивостей таблеток-ядер за прикладами 1-3, 4-6 у

порівнянні з таблетками прототипу, вкритих оболонкою, наведені в таблиці 3 та таблиці 4.

Таблиця 3.

Показники	Приклади 1-3	прототип
Середня вага таблетки, мг	200- 240	160
Розчинність, %		
Валсартан	99,2-109,1	97-108
Гідрохлортіазид	91,4-98,8	92-97,6
Час розпаду, хвилини	3	3-4
Стирання, %	0,2	
Стійкість до роздавлювання	87-106	37-54
Висота, мм	4,2	
Діаметр, мм	8	

Таблиця 4.

Показники	Приклади 4-6	прототип
Середня вага таблетки, мг	300- 340	320
Розчинність, %		
Валсартан	99,2-109,1	97-108
Гідрохлортіазид	91,4-98,8	92-97,6
Час розпадаємості, хвилини	3	3-4
Стирання, %	0,15	
Стійкість до роздавлювання	143	53-60
Висота, мм	4,4	
Діаметр, мм	10	

Одержані результати показують, що запропонований склад дозволяє отримати у порівнянні з прототипом значно міцніші таблетки, які можуть

витримати навантаження під час покриття і фасування.