



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42341 (13) A

(51) 7 A61K9/20, A61K31/40, A61K31/655,  
A61P9/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ТВЕРДА ЛІКАРСЬКА ФОРМА НА ОСНОВІ МАЛЕАТУ ЕНАЛАПРИЛУ

(21) 2001010347

(22) 16 01 2001

(24) 15 10 2001

(33) UA

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

(72) Жебровська Філія Іванівна, Борщевська Марина Іллівна, Коваленко Володимир Миколайович

(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФА-РМАК", UA

(57) 1 Тверда лікарська форма на основі малеату еналаприлу, який міститься у терапевтично ефективній кількості в одиниці лікарської форми, а форма виконана у вигляді спресованих проміж себе та пудрених сумішшю крохмалю та стеарату магнію або кальцію гранул, які містять малеат еналаприлу та допоміжні речовини: лактозу, полівінілпіролідон і крохмаль, яка відрізняється тим, що додатково

містить активний компонент - гідрохлортiazид в терапевтично ефективній кількості при співвідношенні допоміжних речовин, яке характеризується їх масовими частинами

лактоза	102-113
крохмаль	134-147
полівінілпіролідон	12-14
кальцій або магній стеариновокислий	2-4,

а вміст крохмалю в гранулі та шарі, що нанесений пудренням, співвідноситься як 72-80% до 20-28%

2 Тверда лікарська форма по п. 1, яка відрізняється тим, що оптимальний вміст активних речовин на одиницю лікарської форми вагою 285-315 мг складає, мг

малеат еналаприлу	9,5-10,5
гідрохлортiazид	23,75-26,25

Винахід відноситься до фармакології, а саме до лікарських форм препаратів антигіпертензивної яка може бути використана для лікування артеріальної гіпертонії, серцевої недостатності

Відома тверда лікарська форма на основі малеату еналаприлу, яка уявляє собою спресовані гранули, які містять терапевтично ефективну кількість активного компоненту та допоміжні речовини: лактозу, крохмаль, полівінілпіролідон, які пудрени сумішшю крохмалю та стеарату кальцію або магнію, при кількісному вмісті допоміжних речовин в лікарській формі, має ч

лактоза	48-52
крохмаль	33-42
полівінілпіролідон	1-2
стеарат кальцію або магнію	1,

при цьому 17-60% маси крохмалю міститься у складі гранули, а 40-83% - в складі суміші, для пудрення. Терапевтично ефективна кількість малеату еналаприлу складає 10 мг на одиницю лікарської форми вагою 0,1 г (пат. РФ № 2140261)

Ефективність дії малеату еналаприлу ґрунтується на інгібуванні АПФ, побічним явищем якого є накопичення рідини в організмі. Накопичення рідини в організмі викликає підвищення тиску та зменшує термін дії лікарської форми. Разом з тим, якщо в організм окремо ввести діуретик, це підсилить і виведення малеату еналаприлу із організму, що також знизить подовженість дії активної речовини

В основу винаходу поставлена задача створення лікарської форми на основі малеату еналаприлу, яка, шляхом введення додаткового активного компоненту з іншим ніж у малеату еналаприлу механізмом дії на організм, мала би подовжений термін дії на організм

Задача вирішується твердою лікарською формою на основі малеату еналаприлу, який міститься у терапевтично ефективній кількості в одиниці лікарської форми, яка виконана у вигляді спресованих проміж себе та пудрених сумішшю крохмалю та стеарату магнію або кальцію гранул, які містять малеат еналаприлу та допоміжні речовини: лактозу, полівінілпіролідон і крохмаль та яка, відповідно до винаходу, додатково містить активний компонент - гідрохлортiazид в терапевтично ефективній кількості в одиниці лікарської форми, при співвідношенні допоміжних речовин, яке характеризується їх масовими частинами

лактоза	102-113
крохмаль	134-147
полівінілпіролідон	12-14
кальцій або магній стеариновокислий	2-4,

а вміст крохмалю в гранулі та в шарі, що нанесений пудренням, співвідноситься як 72-80% до 20-28%

Оптимальний вміст активних речовин на одиницю лікарської форми вагою 285-315 мг складає в мг

(19) UA (11) 42341 (13) A

малеату еналаприлу 9,5-10,5  
гідрохлортіазиду 23,75-26,25

Використаний в якості додаткового активного компоненту - гідрохлортіазид - відома біологічно активна речовина, що має гіпертензивну дію (Машковский МД Лекарственные средства Т 1 - 1997 - С 484)

Для малеату еналаприлу відбувається відповідно механізму інгібування АПФ, а гідрохлортіазиду - відповідно до механізму дії на надниркову кору

Виявилось, що використання малеату еналаприлу і гідрохлортіазиду в єдиній лікарській формі не тільки дозволяє пролонгувати дію лікарської форми на основі малеату еналаприлу, а і підвищити ефективність її дії, що в свою чергу, дозволяє знизити дозу та частоту прийому форми

У випадку поєднання малеату еналаприлу та гідрохлортіазиду в єдиній лікарській формі, вона характеризується більш сильною гіпотензивною дією, ніж кожний її компонент окремо

Дослідження токсичності препарату, який містить суміш малеату еналаприлу з гідрохлортіазидом показали, що він характеризується показником  $LD_{50}=7,2$

Приготування лікарської форми, що пропонується, здійснювали відомим способом попередньо просіяні кризи сито малеат еналаприлу та гідрохлортіазид, лактозу та крохмаль змішували протягом 15-20 хвилин та зволожували розчином полівінілпіролідону (спиртовим або водним) Масу перемішували 15-20 хвилин, піддавали гранулюванню криз ситку з діаметром отворів 3,0 мм та сушили до залишкової вологості Суху масу вдруге гранулювали криз ситку з діаметром отворів 1,0 мм Гранули пудрили сумішшю попередньо просіяних крохмалю та кальцію або магнію стеарату, а пудрена суміш була спресована в таблетки аби якого типу, наприклад - плоско циліндричні з фаскою та рискою, діаметром  $9,0\pm 0,3$  мм, висотою  $3,0\pm 0,4$  мм та середньою масою 0,3 г

Введення додаткового компоненту викликало потребу зміни кількісного складу допоміжних речовин, для одержання лікарської форми, що відпові-

дає вимогам "ГФ XI, вып 2, с 150", тобто форми, яка витримує механічні навантаження до 4,5 кг та характеризується часом розчинення після внутрішнього прийому - 2-3 хвилини Діапазон зміни вмісту компонентів, що пропонуються, не перевищує коливань що визначені "ГФ XI, вып 2, с 150" та не змінює ефективності або інших характеристик лікарської форми, що пропонується, в кожному окремому випадку

Антигіпертензивну активність лікарської форми оцінювали відповідно до односторонньої моделі на кролях породи шиншилла Лікарську форму вводили в шлункову порожнину спеціальним зондом у дозах 0,69 мг та 0,76 мг на кілограм маси тварини, в водному розчині Реєстрували вихідні показники САТ, ЧСС, РОК до введення лікарської форми, а потім спостерігали тварин протягом 3-х годин після введення Спостереження підслідної групи кролів проводили протягом 14 днів

Характер зміни показників загальної гемодинаміки під впливом лікарської форми, що пропонується, у дозі 0,69 мг/кг наведений у табл 1

Характер зміни показників загальної гемодинаміки під впливом лікарської форми, що пропонується, у дозі 0,76 мг/кг у порівнянні з показниками лікарської форми по патенту РФ № 2140261, яка вводилась кролям у дозі 10 мг/кг, наведені в табл 2

Активна речовина в організмі міститься до введення - 12 годин Аналіз даних показав, що

1 Лікарська форма, що пропонується, в дозі 0,76 мг/кг має однакову ефективність з лікарською формою по патенту РФ № 2140261 в дозі 10 мг/кг протягом 30-60 хвилин

2 Термін дії лікарської форми, що пропонується, перевищує термін дії відомого препарату в 3 рази (не знижується протягом 3-х годин), що дозволяє скоротити число прийомів препарату

3 Лікарська форма, що пропонується, як і відома лікарська форма, практично не змінюють показників ЧСС та РОК

Таблиця 1

Час, після введення препарату, хв	САТ, мм рт ст		% зміни сист /діаст	РОК, мл/мин	ЧСС, уд/мин
	Систолічне	Діастолічне			
Вихідні дані (модель гіпертензії)	180±10	110±11	-	16,6±3,9	150±12
30	170±1	105±10	-6/-5	16,0±4,8	150±10
60	150±10	100±11	-17/-10	15,8±3,3	150±11
120	140±11	95±10	-22/-14	16,0±3,0	149±9
180	130±12	95±11	-28/-14	15,3±4,2	151±8

Таблиця 2

Час, після введення препарату, хв	САТ, мм рт ст				% зміни сист /діаст		РОК, мл/мин		ЧСС, уд/мин	
	Систолічне		Діастолічне		Запропонований	Відомий	Запропонований	Відомий	Запропонований	Відомий
	Запропонований	Відомий	Запропонований	Відомий						
Вихідні дані (модель гіпертензії)	180±10		110±11		-		16,6±3,9		150±12	
30	150±9	150±9	100±11	95±10	-22/-18	-19/-14	15,0±4,0	15,0±4,0	150±10	150±11
60	130±12	120±15	90±8	90±8	-28/-14	-33/-25	15,0±3,5	15,0±3,5	149±11	150±11
120	120±15	150±11	80±10	95±10	-33/-25	-22/-14	15,3±3,2	15,8±3,3	151±8	150±11
180	120±15	160±9	80±10	100±11	-33/-25	-11/-9	15,0±3,5	16,0±5,0	160±8	151±8

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60x84 1/8  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180  
(044) 268-25-22