



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51254 (13) C2

(51) 7 A61K9/20, A61K31/122,
A61K33/06, A61P1/16МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТВЕРДА ЛІКАРСЬКА ФОРМА, ЯКА МАЄ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ

| 1 | 2 |
|---|---|
| (21) 2002021031 | комплекс алюмінію |
| (22) 08.02.2002 | з N-2,3-диметилфеніл- антраніловою кислотою |
| (24) 15.11.2004 | натрію лаурилсульфат |
| (46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р. | полівінілпіролідон |
| (72) | низькомолекулярний |
| (73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФА- РМАК" | лактоза |
| (56) RU C1 2145214 10.02.2000 | крохмаль картопляний |
| RU C1 02118540 10.09.98 | аеросил |
| UA A22548 30.06.98 | кальцій стеариновокислий |
| RU C1 2035906 27.05.95 | 1-водний |
| (57) Тверда лікарська форма, яка має гепатопротекторну дію, на основі субстанції комплексу алюмінію з N-2,3-диметилфенілантраніловою кислотою, яка відрізняється тим, що вона складається з ядра, що містить субстанцію і допоміжні речовини: натрію лаурилсульфат, полівінілпіролідон низькомолекулярний, лактозу, крохмаль картопляний, аеросил, кальцій стеариновокислий, при їх співвідношенні, мас. %: | 42,22-46,66 1,90-2,10 4,75-5,25 23,75-26,25 19,53-21,59 1,90-2,10 0,95-1,05, та оболонки, яка включає метилцелюлозу, титану діоксид, полісорбат та 4-(феніламіно)-азобензол-4'-сульфонат калію, при їх співвідношенні, мас. %: |
| | метилцелюлоза 61,62-68,10 титану діоксид 15,76-17,42 полісорбат 17,10-18,90 4-(феніламіно)-азобензол-4'-сульфонат калію 0,52-0,58. |

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме до твердих фармацевтичних композицій.

Відомі тверді форми лікарських препаратів на основі активної субстанції рослинного походження, які мають гепатопротекторну дію. Це препарати, що мають торгові марки легалон, карсил, сілібор та ін.

Активною речовиною синтетичного походження, яка має гепатопротекторну, протизапальну, анальгезуючу, жарознижуючу, а також протициротичну дію є комплекс алюмінію з N-2,3-диметилфенілантраніловою кислотою (далі-AI_{L3}).

Вдосконалений спосіб одержання комплексу AI_{L3} захищений патентом України №24327 [МПК6 C07F5/06] та включає етапи синтезу комплексної речовини, стадію гранулювання. Спосіб дозволяє одержати цільовий продукт, у вигляді порошку або гранул. Порошок AI_{L3} аморфний, не розчинний в воді, має світло-жовтий із зеленкуватим відтінком колір. Цей порошок або його гранульована форма можуть бути використані у якості лікарської форми. [Пат. України №22548, МПК6 A61K9/20].

Недоліками такої форми є непривабливий колір та гіркий смак порошку, який викликає неприємні відчуття у хворих, при вживанні.

При розробці нових лікарських препаратів в твердій формі, наприклад таблетованій, винахідницький задум реалізується, як правило, підбором допоміжних компонентів композиції, які повинні забезпечити достатні механічні характеристики та забезпечувати біодоступність активної речовини лікарської форми.

Задача винаходу полягає в розробці якісного та кількісного складу твердої лікарської форми, який забезпечує її прийнятний вигляд та смак та біодоступність субстанції.

Задача вирішується складом твердої лікарської форми, яка має гепатопротекторну дію, на основі комплексу алюмінію з N-2,3-диметилфенілантраніловою кислотою, яка, відповідно до винаходу, складається з ядра, що містить субстанцію і допоміжні речовини: натрію лаурилсульфат, полівінілпіролідон низькомолекулярний, лактозу, крохмаль картопляний, аеросил, кальцій стеариновокислий, при їх співвідношенні, мас. %:

(13) C2

(11) 51254

(19) UA

комплекс алюмінію з N-2,3-діметилфеніл-антраніловою кислотою 42,22-46,66
натрію лаурилсульфат 1,90-2,10
полівінілпіролідон низькомолекулярний 4,75-5,25
лактоза 23,75-26,25
крохмаль картопляний 19,53-21,59
аеросил 1,90-2,10
кальцій стеариновокислий 1-водний 0,95-1,05
та оболонки, яка включає метилцелюлозу, титану диоксид, полісорбат та 4-(феніламіно)-азобензол-4'-сульфонат калію ($C_{18}H_{14}KN_3O_3S$), при їх співвідношенні, мас. %:

метилцелюлоза 61,62-68,10
титану диоксид 15,76-17,42
полісорбат 17,10-18,90
 $C_{18}H_{14}KN_3O_3S$ 0,52-0,58.
Одержана тверда форма має жовтий колір та

гладку глянцевою поверхню, що забезпечує позитивне зорове відчуття, та не має вираженого смаку, що забезпечує відсутність негативних відчуттів при його прийомі.

Коливання вмісту активної речовини та інших компонентів лікарської форми відповідає фармакопейним нормам Державної фармакопеї України I видання 2001р.

Доклінічні та клінічні дослідження дозволили встановити терапевтично достатню кількість AlL_3 в одиниці твердої лікарської форми, як 0,2г - для дорослої людини та 0,1г - для дитини. Дослідження біодоступності лікарської форми проводили по впливу форми у порівнянні з впливом гранульованої активної речовини, введеної в рівній кількості білим крисам, печінка яких уражена тетрахлорметаном (ТХМ). Вплив різних лікарських форм AlL_3 на функціональний стан печінки в умовах її токсичного ураження показаний даними таблиці.

Таблиця

| Умови досліджу | Статистичні показники | Вміст глікогену, г% | Тривалість гексаналового сну, хв. |
|--|-----------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Інтактні тварини | п | 10 | 10 |
| | М | 2,95 | 18,7 |
| | м | 0,27 | 1,72 |
| На фоні ТХМ | п | 10 | 10 |
| | М | 0,80 | 54,2 |
| | м | 0,10 | 4,50 |
| | р | <0,05 | <0,05 |
| ТХМ+лікування таблетованою формою AlL_3 | п | 8 | 8 |
| | М | 2,10 | 26,7 |
| | м | 0,22 | 2,20 |
| | р | <0,05 | <0,05 |
| | P1 | <0,05 | <0,05 |
| | P2 | >0,05 | >0,05 |
| ТХМ+лікування гранульованою формою AlL_3 | п | 10 | 10 |
| | М | 2,25 | 28,4 |
| | м | 13 | 2,19 |
| | р | <0,05 | <0,05 |
| | P1 | <0,05 | <0,05 |
| | P2 | >0,05 | >0,05 |

Як впливає з таблиці, AlL_3 , як у гранульованій формі так і в таблетованій, має виражену гепатопротекторну дію, причому ступінь його вираженості ідентична. Про показники антитоксичної функції печінки свідчать також дані подовженості гексаналового сну. Відомо, що гексенал метаболізується за допомогою мікосомальних оксигеназ. ТХМ при введенні в організм в значній мірі зменшує дезінтоксикаційну функцію печінки, пригнічуючи синтез глікогену та блокуючи систему цитохрому Р-456. У відповідності до одержаних даних, введення AlL_3 в різних формах однаково сприяє збільшенню вмісту глікогену в печінці та зниженню тривалості гексаналового сну.

Серед відомих речовин, які використовуються при створенні твердих лікарських форм були відібрані такі, які мають спорідненість з порошком комплексної сполуки та добре з ним перемішуються, забезпечуючи текучість суміші - це крохмаль та аеросил та лактоза. Для того, щоб при перемішу-

ванні компоненти не збивалися в грудки, в суміш вводять кальцій стеариновокислий 1-водний. Введення суміші цих додаткових компонентів забезпечує досягнення однорідності складу ядра таблетованої форми, а введення лаурилсульфату, та полівініл-піролідону в якості зв'язуючого, забезпечує легке розпадання ядра після його вживання та забезпечення біодоступності активної речовини. Використання в якості компонентів оболонки суміші органічного та неорганічного носіїв - метилцелюлози та титану двоокису забезпечує одержання таблетованої форми з необхідними механічними властивостями, а введення полісорбату забезпечує легку розчинність таблетки після її прийому і тим самим біодоступність активної речовини. Крім того, введення полісорбату сприяє рівномірному розподіленню барвника в суспензії та забезпечує інші її фізико-механічні властивості, необхідні в процесі нанесення покриття. Підібраний склад компонентів оболонки забезпечує надання твердій

таблетованій формі приємного для зорового сприйняття вигляду: таблетки мають гладку та глянцеvu поверхню. Введення у склад оболонки 4-(феніламіно) -азобензол-4'-сульфонату калію -фармацевтичного барвника, який рівномірно переміщується у суспензії з іншими компонентами оболонки, забезпечує забарвлення таблетованої форми у приємний жовтий колір. Використання особливої структури таблетки в поєднанні з використанням відібраних додаткових компонентів ядра та оболонки, дозволяють досягнути очікуваного результату: одержати приємну для орального вживання тверду форму AlL_3 , та забезпечити біодоступність субстанції.

В якості полісорбату використовували Твін-80, а в якості 4-(феніламіно)-азобензол-4'-сульфонату калію ($C_{18}H_{14}KN_3O_3S$) - Тропеолін 00. Всі інші використані компоненти виготовлені як необхідно для використання в фармацевтичному препараті.

Спосіб одержання твердої лікарської форми AlL_3 включає етап одержання ядра таблетки та його покриття оболонкою.

Для одержання ядра, суміш AlL_3 (порошку), лактози, частини крохмалю та аеросилу змішували та зволожували розчином полівінілпіролідону та лаурилсульфату в воді. Масу перемішували та гранулювали. Вологий гранулят сушили при темпера-

турі 60-70°C та повторно гранулювали. Сухий гранулят обпудрювали сумішшю попередньо просіяних крохмалю та аеросилу, що залишилися, до яких додали стеарат калію. Суміш пудрених гранул пресували у таблетки, наприклад двояко випуклі, діаметром $11,0 \pm 0,3$ мм з радіусом кривизни $8,25$ мм, висотою $4,5 \pm 0,4$ мм.

Нанесення оболонки на таблетки здійснювали в апараті "псевдозріженого шару" шляхом розприскування водної суспензії суміші компонентів оболонки на поверхню таблеток, які знаходилися у завислому стані в середовищі повітря, завдяки динамічному потоку повітря (зріджуючого агенту).

В якості компонентів твердої лікарської форми використовували речовини спеціально виготовлені для фармацевтичного застосування, зокрема використовували полісорбат, що має торгову марку Твін-80, та 4-(феніламіно)-азобензол-4'-сульфонат калію ($C_{18}H_{14}KN_3O_3S$), що має торгову марку Тропеолін 00.

Нанесення оболонки в псевдозріженому шарі, забезпечує нанесення рівномірного покриття завдяки можливості точного дозування суспензії, що розприскується та сприяє одержанню таблеток середньої ваги $0,45$ г. у відповідності з Державною фармакопеею України, I видання, 2001 р.