



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16941 (13) U
(51) МПК (2006)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/50

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВІ ДОКСАЗОЗИНУ

1

(21) а200603759
(22) 06.04.2006
(24) 15.09.2006
(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.
(72) Доровський Олександр Вікторович, Хорунжий Геннадій Геннадійович, Чебаненко Наталія Олексіївна, Комісаренко Андрій Миколайович
(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ДОСЛІДНИЙ ЗАВОД "ГНЦЛС"
(57) 1. Лікарський препарат, що містить як активну речовину доксазозин, а як допоміжні речовини кукурудзяний крохмаль, стеарат лужноземельного

2

металу і лактозу, який відрізняється тим, що додатково містить мікрокристалічну целюлозу при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

доксазозин	1,80-3,20
кукурудзяний крохмаль	13,50-21,00
стеарат лужноземельного металу	0,50-1,05
целюлоза мікрокристалічна	19,00-22,7
лактоза	решта.

2. Лікарський препарат за п. 1, який відрізняється тим, що як стеарат лужноземельного металу містить магнію стеарат або кальцію стеарат.

Корисна модель відноситься до області фармацевтичної промисловості, зокрема, до лікарських засобів, володіючих антигіпертензивними, судинорозширювальними, антиатеросклерозними діями і виявляючих захисну дію проти розвитку атеросклерозу і ішемічної хвороби серця, а також використовуються для лікування аденоми передміхурової залози.

Відомі різні препарати аналогічного призначення на основі доксазозина, які відрізняються складом допоміжних речовин.

Відомий лікарський препарат [1], що містить у якості активної речовини доксазозин, а у якості допоміжних речовин натрію додецилсульфат, полівінілпірролідон, суміш аеросила і екзополісахаріда, узятих в співвідношенні 1:15-20, магнію стеарат, лактозу, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

доксазозин метилат	2,0-3,0
натрій додецилсульфат	0,1-0,3
полівінілпірролідон	2,5-3,0
суміш аеросила і екзополісахаріда	35,0-45,0
магній стеарат	0,5-1,5
лактоза	інше.

Дана сукупність компонентів забезпечує підвищення міцності таблеток. Проте, недовіком препарату є те, що в процесі отримання лікарської форми відбуваються втрати доксазозина, зростає розкид змісту активного компоненту в лікарській формі, погіршуються фізико-хімічні показники і

знижується біологічна доступність активної речовини.

Відомий лікарський препарат [2], що містить у якості активної речовини доксазозин, а у якості допоміжних речовин натрію додецилсульфат, полівінілпірролідон і молочний цукор, кальцій стеариновокислий, кальцій фосфат і тальк при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

доксазозин	0,3-8,0
кальцій стеариновокислий	0,1-2,0
кальцій фосфат	10,0-26,0
полівінілпірролідон	0,2-2,5
натрію додецилсульфат	0,1-3,0
тальк	0,1-3,0
цукор молочний	інше.

Використовування приведених допоміжних речовин забезпечує поліпшення фізико-хімічних показників і збільшення біологічної доступності активного компоненту за рахунок зниження втрат доксазозина в процесі отримання препарату. Проте, наявність молочного цукру у складі препарату обмежує круг споживачів, оскільки виключає його вживання пацієнтами, страждаючими цукровим діабетом.

Відомий лікарський препарат Доксазин-АВАНТ [3], що містить у якості активної речовини доксазозин мезилат, а також такі допоміжні речовини як мікрокристалічну целюлозу, крохмаль кукурудзяний, натрію метилпарабен, пропилпарабен, натрію крохмальгліколят, тальк очищений, кремній ко-

(13) U
(11) 16941
(19) UA

лоїдний безводний, крохмаль висушений, магнію стеарат, лактозу. В таблетки по 4мл додатково вводять фарбник еритрозин, а в таблетки по 2мл - діамантово-голубий і/або тартазін.

Недоліком даного препарату є наявність великої кількості допоміжних речовин, що ускладнює і здорожує технологію виготовлення препарату, а також викликає різні побічні ефекти у пацієнтів.

Найближчим до лікарського препарату, що за-являється, є лікарський препарат [4], що містить у якості активної речовини доксазозин, а у якості допоміжних речовин кукурудзяний крохмаль, стеарат лужноземельного металу і лактозу при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

доксазозин	0,4-6,4
кукурудзяний крохмаль	17,4
лактоза	51,8-57,8
стеарат магнію	0,4
вода	24,0

При цьому як активну речовину використовують оптично чистий (+) доксазозин, а як стеарат лужноземельна речовина використовують стеарат магнію. Вода випаровується під час приготування.

Даний препарат простий по складу, проте він володіє низькою міцністю таблеток, неоднорідністю дозування і обмеженням терміном придатності.

В основу корисної моделі поставлена задача створення такого лікарського препарату, в якому шляхом оптимального підбору допоміжних компонентів досягається поліпшення фізико-технологічних показників із збільшенням терміну придатності.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому лікарському препараті, що містить у якості активної речовини доксазозин, а у якості допоміжних речовин кукурудзяний крохмаль, стеарат лужноземельного металу і лактозу, згідно корисної моделі додатково міститься мікрокристалічна целюлоза при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

доксазозин	1,80-3,20
кукурудзяний крохмаль	13,50-21,00
стеарат лужноземельного металу	0,50-1,05
целюлоза мікрокристалічна	19,00-22,7
лактоза	інше.

При цьому у якості стеарату лужноземельного металу містить магнію стеарат або кальцію стеарат.

Даний лікарський препарат містить доксазозин у формі доксазозина мезилата і може бути виготовлений у вигляді таблеток.

Вживання доксазозина у складі лікарського препарату для лікування хворих на артеріальну гіпертензію приводить до клінічного значного зниження артеріального тиску унаслідок зменшення периферичного опору судин. Появу цього ефекту пов'язують з селективною блокадою альфа-адренорецепторів, розташованих в мережі судин. При прийомі препарату 1 раз/доба клінічно значущий гіпотензивний ефект зберігається впродовж всього дня (продовжується протягом 24г.). Артеріальний тиск знижується поступово, максимум ефекту спостерігається звичайно через 2-6 години після прийому препарату. На відміну від неселективних альфа-адреноблокаторів при тривалому

лікуванні доксазозином толерантність до препарату не розвивається. При проведенні підтримуючої терапії підвищення активності реніна плазми і тахікардія зустрічаються рідко. Доксазозин робить сприятливий вплив на ліпідний профіль крові, значно підвищуючи співвідношення змісту ЛПВП до загального холестерину і значно знижуючи зміст загальних триглицеридів і загального холестерину. У зв'язку з цим він має перевагу перед діуретиками і бета-адреноблокаторами, які несприятливо впливають на вказані параметри. Враховуючи встановлений зв'язок артеріальної гіпертензії і ліпідного профілю крові з ІБС, сприятлива дія доксазозина одночасна на артеріальний тиск (АТ) і рівень ліпідів вказують на зниження ризику розвитку ІБС. Відомо, що вживання доксазозина приводить до регресії гіпертрофії лівого шлуночка, пригнічення агрегації тромбоцитів і посилення активності тканинного активізатора плазміногена. Крім того, доксазозин покращує чутливість до інсуліну у хворих, у яких вона порушена. Призначення доксазозина хворим з симптомами доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЖ) приводить до значного поліпшення уродинаміки і зменшення проявів симптомів захворювання. Цю дію препарату пов'язують з селективною блокадою альфа-адренорецепторів, розташованих в стромі і капсулі передміхурової залози і шийці сечового міхура. Відомо, що доксазозин є блокатором β_1 -адренорецепторів підтипу 1А, які складають приблизно 70% від всіх підтипів, представлених в простаті. Цим і пояснюється його дія у пацієнтів з ДГПЖ.

Введення до складу лікарського препарату мікрокристалічної целюлози покращує такі його фізико-технологічні властивості як сипучість, пресуємість, розпадність, забезпечує однорідність дозування. Крім того, введення мікрокристалічної целюлози забезпечує більш легке розчинення компонентів, а значить, прискорює дію препарату на пацієнта.

Використовування у складі препарату стеарата лужноземельного металу (магнію стеарата або кальцію стеарата) дозволяє одержати однорідну, сипку суміш більш чистого складу, що не містить сторонні домішки. Крім того, стеарат лужноземельного металу використовують як ковзаюче для утворення тонкої плівки на поверхні таблетки, що створює ковзаючий ефект і полегшує заковтування таблетки при прийомі.

Лактоза використовується як наповнювач і зв'язуюча речовина, що забезпечує достатнє скріплення всіх компонентів в препараті. Вона сприяє формуванню форми таблетки, а також покращує смакові якості таблетки.

Кукурудзяний крохмаль є розпушувачем і забезпечує утворення нещільної структури в середині таблетки, що покращує всмоктування таблетки організмом.

Оптимальна кількість допоміжних компонентів у складі лікарського препарату визначена експериментально.

Лікарський препарат володіє високою біодоступністю (62-69%). Крім того, заявлене співвідношення компонентів дозволяє збільшити термін придатності препарату до 3 років.

Корисна модель здійснюється таким чином.

Беруть доксазозин мезилат, целюлозу мікрокристалічну, лактозу фармацевтичну, крохмаль кукурудзяний і магнію стеарат і просіюють кожний компонент окремо.

Змішують компоненти і зволожують крохмальним клейстером і гранулюють. Потім гранули сушать, проводять суху грануляцію і опудрюють стеаратом магнію або стеаратом кальцію. Одержану масу таблетки передають на таблетування.

Препарат може випускатися з вмістом в одній таблетці доксазозина мезилата (в перерахунку на доксіазин) 0,001г, або 0,002г, або 0,004г.

Приклад 1.

Для отримання таблетки, що містить доксазозина мезилата (в перерахунку на доксіазин) 0,001г суміш попередньо просіяних доксазозина мезилата в кількості 0,726кг і лактози фармацевтичної в кількості 16,2кг ретельно перемішують. До одержаної суміші при постійному перемішуванні додають заздалегідь просіяні целюлозу мікрокристалічну в кількості 6,774кг і частину крохмалю кукурудзяного в кількості 3,0кг. Суху суміш перемішують протягом 6 хвилин. З крохмалю кукурудзяного (3,0кг), що залишився, готують крохмальний клейстер і зволожують суху масу до рівномірного зволоження. Потім проводять грануляцію вологої маси протягом 6 хвилин. Вологі гранули просушують при температурі 45-50°C до залишкової вогкості $2\pm 0,5\%$. Висушені гранули охолоджують до кімнатної температури і проводять суху грануляцію. Одержаний сухий гранулят опудрюють заздалегідь просіяним стеаратом магнію в кількості 0,3кг. Суміш перемішують до утворення однорідної маси і потім таблетують на пресі таблетки. Одержують таблетки циліндрової форми з діаметром $5\pm 0,2$ мм, заввишки $2,2\pm 0,3$ мм і масою 0,05г. Одержана таблетка має наступний склад, г:

доксазозин	0,001
кукурудзяний крохмаль	0,010
стеарат магнію	0,0005
целюлоза мікрокристалічна	0,01129
лактоза	0,0270

Приклад 2.

Для отримання таблетки, що містить доксазозина мезилата (в перерахунку на доксіазин) 0,002г суміш попередньо просіяних доксазозина мезилата в кількості 1,458кг і лактози фармацевтичної в кількості 30,0кг ретельно перемішують. До одержаної суміші при постійному перемішуванні додають заздалегідь просіяні целюлозу мікрокристалічну в кількості 11,992кг і частину крохмалю кукурудзяного в кількості 5,0кг. Суху суміш перемішують протягом 6 хвилин. З крохмалю кукурудзяного (5,0кг), що залишився, готують крохмальний клейстер і зволожують суху масу до рівномірного зволоження. Потім проводять грануляцію вологої маси протягом 6 хвилин. Вологі гранули просушують при температурі 45-50°C до залишкової вогкості $2\pm 0,5\%$. Висушені гранули охолоджують до кімнатної температури і проводять суху грануляцію. Одержаний сухий гранулят

опудрюють заздалегідь просіяним стеаратом кальцію в кількості 0,54кг. Суміш перемішують до утворення однорідної маси протягом 3 хвилин і потім таблетують на пресі таблетки. Одержують таблетки циліндрової форми з діаметром $6\pm 0,2$ мм, заввишки $2,6\pm 0,3$ мм і масою 0,09г. Одержана таблетка має наступний склад, г:

доксазозин	0,02
кукурудзяний крохмаль	0,01680
стеарат лужноземельного металу	0,0009
целюлоза мікрокристалічна	0,01987
лактоза	0,05

Приклад 3.

Для отримання таблетки, що містить доксазозина мезилата (в перерахунку на доксіазин) 0,004г суміш попередньо просіяних доксазозина мезилата в кількості 1,455кг і лактози фармацевтичної в кількості 24,9кг ретельно перемішують. До одержаної суміші при постійному перемішуванні додають заздалегідь просіяні целюлозу мікрокристалічну в кількості 9,225кг і частину крохмалю кукурудзяного в кількості 3,0кг. Суху суміш перемішують протягом 6 хвилин. З крохмалю кукурудзяного (3,0кг), що залишився, готують крохмальний клейстер і зволожують суху масу до рівномірного зволоження. Потім проводять грануляцію вологої маси протягом 6 хвилин. Вологі гранули просушують при температурі 45-50°C до залишкової вогкості $2\pm 0,5\%$. Висушені гранули охолоджують до кімнатної температури і проводять суху грануляцію. Одержаний сухий гранулят опудрюють заздалегідь просіяним стеаратом кальцію в кількості 0,42кг. Суміш перемішують до утворення однорідної маси протягом 3 хвилин і потім таблетують на пресі таблетки. Одержують таблетки циліндрової форми з діаметром $7\pm 0,2$ мм, заввишки $3,2\pm 0,3$ мм і масою 0,14г. Одержана таблетка має наступний склад, г:

доксазозин	0,00485
кукурудзяний крохмаль	0,02
стеарат кальцію	0,0014
целюлоза мікрокристалічна	0,03075
лактоза	0,083

Одержаний препарат був клінічно досліджений по оцінці ефективності і перенесення в лікуванні гіпертонічної хвороби II стадії в порівнянні з ефективністю і перенесення препарату «Кардура» виробництва фірми «Пфайзер ГмбХ», Німеччину. Дослідження були проведені в НДІ терапії АМН України. В дослідженнях взяло участь 58 пацієнтів НДІ терапії АМН України, що знаходились на лікуванні в клініки, а також ті пацієнти, що проходили амбулаторне лікування в поліклініці. Пацієнти були розбиті на дві групи: I група, в якій хворі приймали досліджуваний препарат, і II група, в якій хворі приймали референтний (препарат порівняння) препарат.

У таблиці 1 представлені дані по рівню артеріального тиску (АТ), частоті серцевих скорочень (ЧСС) і параметри добового моніторингу АТ в період рандомізації.

Таблиця 1

Параметри	Групи		Р
	I (n=29)	II (n=29)	
САД (мм рт. ст.)	165,2±4,6	160,7±4,4	>0,05
ДАД (мм рт. ст.)	104,2±3,3	106,9±3,1	>0,05
ЧСС (мін-1)	68,9±3,6	62,2±3,9	>0,05
САДср (день), мм рт. ст.	149,2±9,4	150,3±6,2	>0,05
ДАДср (день), мм рт. ст.	93,5±5,7	92,4±4,5	>0,05
САДср (ніч), мм рт.	132,6±9,8	130,2±4,5	>0,05
ДАДср (ніч), мм рт.	79,9±0,9	80,5±4,9	>0,05
СІ %	7,2±0,9	7,0±1,0	>0,05

Як видно з табл. 1, групи хворих на момент включення в дослідження не відрізнялися між собою по рівню офісного АТ, ЧСС і параметрам добового моніторингу АТ.

Були вивчені дані лабораторних обстежень (параметри загального і біохімічного аналізів крові, загального аналізу сечі) у хворих досліджуваних

груп, на підставі яких зроблений висновок, що досліджувані групи репрезентативні між собою в період рандомізації.

Оцінка клінічної ефективності препарату Доксазозин на 21 добу терапії показала наступні результати (табл. 2).

Таблиця 2

Ефективність	Групи		Р
	I (n=29)	II (n=29)	
Низька	1 (3,4 %)	0	>0,05
Помірна	25 (86,2 %)	25 (86,2 %)	>0,05
Висока	3 (10,3 %)	4 (13,8 %)	>0,05

Ефективність терапії даним препаратом була висока у 10,3% хворих, помірної - у 86,2% і низкою - у 3,4%. Як видно, достовірних відмінностей ефективності Доксазозина (група I) від такої в групі хворих, що вживали препарат порівняння (група II), не знайдено.

Таким чином, клінічна ефективність досліджуваного препарату на 21 день терапевтичної фази дослідження є достатньо високою і відповідає референтному лікарському препарату.

Термін придатності препарату складає три роки.

Таким чином, одержаний препарат має поліпшені фізико-технологічні показники і збільшений термін придатності і є ефективним гіпотензивним засобом, а також призначений для лікування хронічної серцевої недостатності, доброякісної гіпер-

плазії передміхурової залози і утрудненого відтоку сечі. Препарат добре переноситься хворими, не викликає патологічних змін лабораторних показників біологічних середовищ хворих.

Джерела інформації:

1. Патент Російської Федерації №2190392, опубл. 10.10.2002 р., МПК⁷ А61К9/20, А61К31/505, А61Р13/08.

2. Патент Російської Федерації №224011, опубл. 20.11.2004 р., МПК⁷ А61К9/20, А61К31/505, А61Р13/08.

3. Листок-вкладиш. Інформація для пацієнта. Доксазозин-Авант, препарат «Торгового будинку «Авант», Україна.

4. Патент України №26818 СІ, опубл. 12.11.1999 р., МПК⁶ А61К31/505.