



УКРАЇНА

(19) UA (11) 67368 (13) U
(51) МПК
A61K 9/20 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ВИГЛЯДІ ТВЕРДОЇ ДОЗОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

1

2

(21) u2011115216

(22) 22.12.2011

(24) 10.02.2012

(46) 10.02.2012, Бюл. № 3, 2012 р.

(72) БАРКОВСЬКИЙ ІГОР ВОЛОДИМИРОВИЧ

(73) БАРКОВСЬКИЙ ІГОР ВОЛОДИМИРОВИЧ

(57) 1. Фармацевтична композиція у вигляді твердої дозованої лікарської форми, що містить алтейного кореня екстракт сухий та цукор, яка **відрізняється** тим, що додатково містить магнію карбонат легкий, аспартам, кислоти лимонної моногідрат, апельсиновий ароматизатор, повідон, магнію стеарат при такому співвідношенні інгредієнтів, мас. %:

алтейного кореня екстракт сухий	16-66
магнію карбонат легкий	2,5-7,5
повідон	1,0-2,0
магнію стеарат	0,5-1,5
цукор	30-70
аспартам (Е 951)	0,5-1,2
кислоти лимонної моногідрат	1,5-6,5
апельсиновий ароматизатор	0,1-1,0.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що являє собою таблетку для жування.

Корисна модель належить до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме до засобів для лікування гострих і хронічних запальних захворювань органів дихання.

Відомий лікарський засіб «Мукалтин» у формі таблеток, який містить різновид екстракту алтейської як діючу речовину, а також кислоти лимонної моногідрат та цукор як допоміжні речовини («Мукалтин табл. 0,05 N30» [знайдено 12-12-2011]; виявлено з ІНТерНет: <http://e-apteka.dp.ua/catalog/123.0033>. Однак, така композиція використовується у формі таблетки для прийому всередину. Діюча речовина (активна субстанція) мукалтин, полісахаридний комплекс) спричинює бронхолітичний ефект, при цьому відходження мокротиння з нижніх відділів дихальної системи до верхніх і його відхаркування відбувається за рахунок подразнення рецепторів шлунка, стимулювання блювотного та дихального центрів. Вплив на рефлекторні центри може спричинити надмірний кашель та болі в області діафрагми.

Відома фармацевтична композиція лікарського засобу з бронхолітичними властивостями у формі таблетки, яка містить діючу речовину та допоміжні речовини, серед яких є магнію стеарат і повідон (патент України № 47106, МПК А61К 9/20, публ. 11.01.2010, бюл. № 1, 2010). Основним недоліком зазначеної композиції є використання як діючої речовини ацетилцистеїну, хімічної речовини, застосування якої неможливе хворими з виразковою

хворобою шлунка або дванадцятипалої кишки і є несумісним із одночасним прийомом антибіотиків тетрациклінового ряду. Ризик побічних реакцій на препарат, виготовлений на основі такої фармацевтичної композиції, обмежує його застосування.

Відома фармацевтична композиція у формі таблетки для жування, яка містить діючу речовину, допоміжні речовини бази для жування, серед яких є сполуки цукру, та допоміжні речовини для покращення смаку, серед яких є підсолоджувач та ароматизатор (міжнародна заявка № 9408560, МПК А61К 31/34, А61К 9/20, дата подачі заявки 28.04.94). Однак, такий лікарський засіб не застосовується для лікування органів дихання.

Відома фармацевтична композиція лікарського засобу для лікування захворювань дихальних шляхів у вигляді твердої дозованої лікарської форми, яка містить діючу речовину у вигляді екстракту лікарської рослини як джерела слизу, а саме алтейської (кореня), та допоміжні речовини, серед яких є цукор та його замінники як корегуючі смак речовин (патент РФ № 2328303, МПК А61К 36/898, А61К 9/20, публ. 10.07.2008). Основним недоліком такого лікарського засобу є застосування екстракту алтейської у фармакологічній композиції для виготовлення таблеток для розсмоктування. Терапевтична дія лікарського засобу в такій формі обмежується ротовою порожниною та глоткою, діюча речовина всмоктується тільки в слизові оболонки зазначених органів і не надхо-

(19) UA (11) 67368 (13) U

дять до розташованих нижче органів дихання, внаслідок чого не в повній мірі використовуються лікувальні властивості екстракту алтеї лікарської як джерела слизу, зокрема, його відхаркувальні властивості при кашлі, бронхітах і хворобах легень. Крім того, високий вміст в лікарському засобі цукру та його сполук є в цілому небажаним і не дає можливості застосовувати його для лікування певних груп пацієнтів (діти, хворі на цукровий діабет).

В основу корисної моделі поставлено задачу створення нової фармацевтичної композиції лікарського засобу для лікування широкого спектра гострих і хронічних запальних захворювань органів дихання, які супроводжуються кашлем, шляхом оптимального підбору якісного і кількісного складу інгредієнтів і оформлення її у вигляді такої твердої дозованої лікарської форми, яка забезпечує ефективну пролонговану терапевтичну дію отриманого лікарського засобу при мінімальних ризиках побічних реакцій.

Поставлена задача вирішується тим, що фармацевтична композиція у вигляді твердої дозованої лікарської форми, згідно з корисною моделлю, містить алтейного кореня екстракт сухий, цукор, магнію карбонат легкий, аспартам (Е 951), кислоти лимонної моногідрат, апельсиновий ароматизатор, повідон, магнію стеарат при такому співвідношенні інгредієнтів, мас. %:

алтейного кореня екстракт сухий	16-66
магнію карбонат легкий	2,5-7,5
повідон	1,0-2,0
магнію стеарат	0,5-1,5
цукор	30-70
аспартам (Е 951)	0,5-1,2
кислоти лимонної моногідрат	1,5-6,5
апельсиновий ароматизатор	0,1-1,0.

Крім того, фармацевтична композиція, згідно з корисною моделлю, оформлена у вигляді твердої дозованої лікарської форми, що являє собою таблетку для жування.

Фармакологічні властивості лікарського засобу, виготовленого із запропонованої згідно з корисною моделлю фармакологічної композиції у вигляді таблетки для жування, обумовлені особливостями дії інгредієнтів, що входять до його складу, а саме сухого екстракту алтейного кореня.

Алтейного кореня екстракт сухий містить комплекс біологічно-активних речовин: полісахариди, пектини, амінокислоти, крохмаль та інші. Саме полісахаридний комплекс складає основу цілющого слизу, специфічний вплив якого на організм людини обумовлює ефективність препаратів на його основі.

Зазначений слиз насамперед має прямий механізм дії, коли він безпосередньо контактує із слизовими оболонками дихальних шляхів - горла, гортані і далі по трахеобронхіальному дереву, - обволікаючи їх і посилюючи при цьому моторну функцію епітелію бронхів, що полегшує процес виведення мокротиння. Такий механізм частково працює в разі застосування традиційних відварів, які приймають теплими маленькими ковтками.

Інший механізм дії полісахаридів проявляється внаслідок їх всмоктування у кров, після чого вони частково виділяються бронхіальними залозами і

вже після цього виявляють саме у нижніх відділах дихальних шляхів свою обволікаючу, пом'якшуючу і протизапальну дію, дещо збільшуючи виділення рідкої складової бронхіального секрету і нормалізуючи його реологічні властивості (в'язкість, еластичність, адгезивність). Такий механізм частково використовується в разі застосування препаратів, які містять екстракт кореня алтеї, призначені для прийому шляхом ковтання.

Одночасне використання обох механізмів дії лікувальної складової рослинного походження - алтейного кореня екстракту сухого - дає можливість отримати максимально ефективний препарат широкого спектра дії. При цьому важливо забезпечити довготривалий контакт діючої речовини із слизовими оболонками верхніх дихальних шляхів з її подальшим остаточним всмоктуванням у кров і надходженням до бронхів. Такий ефект досягається в разі використання алтейного кореня екстракту сухого в складі фармацевтичної композиції, оформленої в формі таблетки для жування. Для цього використовуються зазначені нижче допоміжні речовини, які утворюють базу для жування, в комплексі з допоміжними речовинами, які корегують органолептичні якості препарату з урахуванням смакових якостей діючої речовини.

Магнію карбонат легкий є допоміжною речовиною, яка використовується згідно з корисною моделлю в складі фармацевтичної композиції як наповнювач, що входить до складу основи для тривалого жування таблетки.

Повідон є допоміжною речовиною, яка використовується згідно з корисною моделлю в складі фармацевтичної композиції як зв'язуюча речовина, це полімер, який виявляє зволожуючі властивості, зміцнюючи основу таблетки для жування і подовжуючи час, потрібний для остаточного розжовування такої таблетки.

Магнію стеарат є допоміжною речовиною, яка використовується згідно з корисною моделлю в складі фармацевтичної композиції як наповнювач і виявляє властивості, що запобігають налипанню таблетки під час її розжовування, сприяючи тим самим тривалому жуванню таблетки.

Цукор є допоміжною речовиною, яка використовується згідно з корисною моделлю в складі фармацевтичної композиції як наповнювач і водночас проявляє свої смакові властивості, при цьому збільшується базовий об'єм таблетки.

Аспартам (Е 951) є допоміжною речовиною, яка використовується згідно з корисною моделлю в складі фармацевтичної композиції як допоміжна речовина, яка корегує смакові якості таблетки для жування.

Кислоти лимонної моногідрат є допоміжною речовиною, яка використовується згідно з корисною моделлю в складі фармацевтичної композиції як допоміжна речовина, яка також корегує смакові якості таблетки для жування.

Апельсиновий ароматизатор є допоміжною речовиною, яка використовується згідно з корисною моделлю в складі фармацевтичної композиції як допоміжна речовина, яка також корегує смакові якості таблетки для жування. Ароматизатор вибрано з числа інших ароматизаторів як такий, що в

поєднанні із специфічним смаком алтеї дає найкращі органолептичні показники.

Поєднання інгредієнтів фармацевтичної композиції та їх кількісний склад, підтверджений експериментами, дозволяє отримати лікарський засіб в формі таблетки для жування згідно з корисною моделлю, яка може використовуватися для ефективного лікування широкого спектра гострих і хронічних запальних захворювань органів дихання. Фармацевтична композиція в цілому забезпечує можливість оформити її в формі таблетки, яку можна певний час жувати, що забезпечує поступову, тривалу терапевтичну дію. Таблетка при цьому містить достатню кількість діючої речовини для її контакту із слизовими оболонками ротової порожнини та горла з подальшим всмоктуванням у них і надходженням в кров та, згодом, до виділення

бронхіальними залозами в нижніх відділах дихальних шляхів. При цьому підсилюються перистальтичні рухи бронхіол і моторна функція миготливого епітелію бронхів, що сприяє виведенню мокротиння. Крім того, при розжовуванні таблетки діюча речовина розчиняється в слині ротової порожнини і стікає по гіперемованій та набряклій слизовій оболонці горла та гортані, при цьому проявляється її пом'якшувальна і протизапальна дія. Також таблетка має органолептичні якості, які не дратують пацієнта, а навпаки, сприяють поліпшенню його емоційного стану.

Для приготування фармацевтичної композиції згідно з корисною моделлю використовують діючу речовину та допоміжні речовини із характеристиками відповідно до таблиці.

Таблиця

№ п/п	Назва речовини	Документ, який регламентує якість речовини
1	Алтейного кореня екстракту сухого (4:1)	АНД (Наказ № 588 від 01.09.2006)
2	Магнію карбонат легкий	АНД ВК 03.02-118, ДФУ 1.1 мон. «Магнію карбонат легкий»
3	Повідон	АНД ВК 03.02-012, ДФУ 1.1 мон. «Повідон»
4	Магнію стеарат	АНД ВК 03.02-011, Ph. Eur. 6.8 «Magnesii stearas»
5	Цукор	АНД ВК 04.02-005
6	Аспартам (Е 951)	АНД ВК 03.02-119, Ph. Eur. 1.0 «Aspartame»
7	Кислоти лимонної моногідрат	АНД ВК 04.02-026, ДФУ 1.2 мон. «Кислота лимонна моногідрат»
8	Апельсиновий ароматизатор	АНД ВК 03.02-120

Фармацевтичну композицію згідно з корисною моделлю готують із зазначених інгредієнтів таким чином.

По-перше здійснюють подрібнення цукру та кислоти лимонної моногідрату. Далі здійснюють просіювання та зважування інших інгредієнтів: алтейного кореня екстракту сухого, магнію карбонату легкого, цукру-пудри, аспартаму (Е 951), кислоти лимонної моногідрату, також здійснюють просіювання компонентів опудрення (магнію стеарат, апельсиновий ароматизатор).

Наступним етапом є приготування зволожувача. Для цього попередньо відважений повідон розчиняють у 80 % спиртоводній суміші.

Далі готують сухий гранулят. У міксер-гранулятор завантажують попередньо зважені: алтейного кореня екстракт сухий, магнію карбонат легкий, цукор, аспартам (Е 951), кислоти лимонної моногідрат. Перемішують та зволожують попередньо приготуванним зволожувачем. Вологий гранулят сушать. Суху масу гранулюють.

Сухий гранулят та опудрювач, який отримують шляхом змішування магнію стеарату та апельсинового ароматизатора, завантажують в опудрювач. Проводять перемішування. Готовий опудрений гранулят передають на таблетування. В процесі таблетування таблетки обезпилюються.

Готові таблетки подають на фасування, маркування та пакування. Отриманий лікарський засіб приймають перед вживанням їжі, таблетки слід розжовувати якомога довше. Дорослі та діти старше 14 років приймають по 1 таблетці 4-6 разів на добу. Дози для дітей залежно від віку становлять:

для дітей 7-14 років - по 1 таблетці 3-4 рази на добу, для дітей 2-7 років - по $\frac{1}{2}$ таблетки 3-4 рази на добу. Тривалість лікування визначається лікарем індивідуально і зазвичай становить від 7 днів до 2 тижнів.

За експериментальними даними, вихід за граничні значення кожного з інгредієнтів призводить або до низького загального лікувального ефекту, або до низьких органолептичних властивостей кінцевого продукту та незадовільного зовнішнього вигляду таблетки.

Згідно із запропонованим і описаним прикладом було виготовлено ряд експериментальних варіантів фармацевтичної композиції і таблеток на її основі.

Приклад 1.

Фармацевтична композиція у вигляді таблетки, мас. %:

алтейного кореня екстракт сухий	70
магнію карбонат легкий	2,5
повідон	1,0
магнію стеарат	0,5
цукор	23,8
аспартам (Е951)	0,5
кислоти лимонної моногідрат	1,5
апельсиновий ароматизатор	0,2.

Таблетки лікарського засобу, отримані із фармацевтичної композиції такого складу, погано сформовані, розпорошуються, надмірний вміст екстракту алтеї просто втрачається через нестійку форму таблетки. Таблетка не придатна для тривалого жування і швидко опиняється в шлунку. Терапевтичний ефект отриманого засобу набли-

жається до такого, який має мукалтин. Органолептичні властивості не відповідають бажаним.

Приклад 2.

Фармацевтична композиція у вигляді таблетки, мас. %:

алтейного кореня екстракт сухий	15
магнію карбонат легкий	5,0
повідон	2,0
магнію стеарат	1,0
цукор	72,4
аспартам (E951)	0,8
кислоти лимонної моногідрат	3,3
апельсиновий ароматизатор	0,5.

Таблетки лікарського засобу, отримані із фармацевтичної композиції такого складу, добре сформовані і мають чудові органолептичні властивості, але фактично такі жувальні таблетки виявляють слабкий терапевтичний ефект навіть для лікування дітей, оскільки діючої речовини замало для відчутного впливу на органи дихальної системи.

Приклад 3.

Фармацевтична композиція у вигляді таблетки, мас. %:

алтейного кореня екстракт сухий	33,33
магнію карбонат легкий	5,0
повідон	1,94
магнію стеарат	1,0
цукор	54,07
аспартам (E951)	0,83
кислоти лимонної моногідрат	3,33
апельсиновий ароматизатор	0,5.

Таблетки лікарського засобу, отримані із фармацевтичної композиції такого складу, мають виражений терапевтичний ефект. Наведена вище композиція містить оптимальний склад інгредієнтів, забезпечує достатній рівень органолептичних якостей таблетки для жування та стійкість лікувальної форми, при цьому лікувальні властивості препарату повністю проявляються завдяки тому, що діюча речовина надходить до організму пацієнта саме тими шляхами, які було передбачено.

Лікувальний ефект таблеток для жування згідно з корисною моделлю підтверджено експериментальними даними.

Приклад 1.

Хворий Н., 45 років. Діагноз: бронхіт. Скарги на кашель, що супроводжується виділенням мокротиння, загальну слабкість і пітливість.

Призначено застосування по наступній схемі: по 1 таблетці 6 разів на добу перед їдою. Вже на 2 день після приймання засобу відмічено зменшення частоти кашлю та легке відходження слизу. Для подальшого лікування показано застосування препарату по 1 таблетці перед їдою 4 рази на день протягом 5 днів. Після проходження курсу лікування у хворого Н. спостерігалось повне зникнення клінічних проявів патологічного процесу. Тривалість лікування - 7 днів.

Приклад 2.

Хвора А., 58 років. Діагноз: ларингіт. Скарги на сухість у горлі, першіння, хриплий голос, сухий кашель.

Призначено застосування по наступній схемі: по 1 таблетці 4 рази на добу перед їдою. Вже на 2 день після приймання засобу відмічено значне покращення стану хворої. Після проходження курсу лікування тривалістю 10 днів, скарги на сухість у горлі, першіння та кашель відсутні.

Лікарський засіб з бронхолітичними властивостями, виготовлений з фармацевтичної композиції в формі таблеток для жування згідно з корисною моделлю, є високоефективним засобом у лікуванні гострих і хронічних запальних захворювань органів дихання, таких як ларингіти, трахеїти, бронхіти, бронхіальна астма, коклюш. Такий лікарський засіб є добре сумісним з іншими лікувальними засобами і не викликає побічних реакцій.

Фармацевтична композиція і відповідні таблетки для жування згідно з корисною моделлю готуються промисловим способом на стандартному наявному на фармацевтичному підприємстві обладнанні.