



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15612 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 9/22  
A61K 31/00  
A61P 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) МАТРИЧНА ТАБЛЕТКА ГЛІКЛАЗИДУ З ТРИВАЛИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

1

2

(21) u200512379

(22) 22.12.2005

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Жебровська Філія Іванівна, Борщевська Марина Іллінічна, Шевцов Геннадій Миколайович, Костюк Григорій Вікторович, Корпачев Вадим Валерійович

(73) Жебровська Філія Іванівна, Борщевська Марина Іллінічна, Шевцов Геннадій Миколайович, Костюк Григорій Вікторович, Корпачев Вадим Валерійович

(57) 1. Матрична таблетка гліклазиду тривалого вивільнення, яка містить гліклазид, вміст якого складає 15-25 % від загальної маси таблетки та гідроксипропілметилцелюлозу, яка **відрізняється**

тим, що додатково містить коповідон, лактозу, аеросил та магнію або кальцію стеарат, в наступній кількості інгредієнтів, мас. %:

гліклазид	15-25
гідроксипропілметилцелюлоза	18-25
коповідон	1-5
лактоза	45-60
аеросил	0,1-0,8
магній або кальцій стеарат	0,1-1,0.

2. Матрична таблетка гліклазиду за п. 1, яка **відрізняється** тим, що одна таблетка містить 30 або 40 мг гліклазиду.

3. Матрична таблетка гліклазиду за п. 1, яка **відрізняється** тим, що лактоза одночасно виконує роль наповнювача.

Корисна модель стосується фармацевтичної промисловості, зокрема матричної таблетки гліклазиду з пролонгованим вивільненням з організму і може бути використана для зручності лікування діабету другого типу.

Прототипом запропонованої корисної моделі є матрична таблетка гліклазиду, яка містить комбінацію целюлозної полімерної сполуки, представленої гідроксипропілметилцелюлозою і мальтодекстрином, дигідрат водневого фосфату кальцію, стеарат магнію та колоїдний кремнез.

Матричну таблетку виготовляють таким чином. Гліклазид, мальтодекстрин і дигідрат водневого фосфату кальцію змішують, суміш зволожують за допомогою очищеної води, далі проводять гранулювання, сушіння і сортування підготовленої вологої маси, отриманий гранулят змішують з гідроксипропілметилцелюлозою, отриману суміш опудрюють колоїдним кремнеземом і стеаратом магнію та пресують на апараті ротаційного пресування.

Проте такий спосіб, який містить сім основних стадій (змішування компонентів, зволоження суміші, сушка, гранулювання, змішування отриманого грануляту з гідроксипропілметилцелюлозою,

обпудрювання отриманої суміші та таблетування), потребує значних затрат часу, значних трудових та енергетичних витрат, вимагає великої кількості спеціального обладнання (змішувачів, грануляторів, ємностей для приготування розчину та сушіння). Крім того зволоження суміші, яка містить гліклазид та наступне сушіння при підвищених температурах може потенційно викликати розклад частини гліклазиду та призвести до появи сторонніх домішок у готовій лікарській формі.

В основу корисної моделі поставлене завдання спростити спосіб виготовлення матричної таблетки гліклазиду, що підвищить економічність та якість отриманого лікарського засобу, а також змінити склад засобу для можливості застосування запропонованого способу.

Поставлене завдання вирішується тим, що матрична таблетка гліклазиду тривалого вивільнення, яка містить гліклазид, вміст якого складає 30мг і становить від 15-25% від загальної маси таблетки та гідроксипропілметилцелюлозу згідно з корисною моделлю додатково містить коповідон, лактозу, аеросил та магнію або кальцію стеарат. Гідроксипропілметилцелюлоза складає від 18 до 25% від загальної маси таблетки, коповідон - від 1

(19) UA (11) 15612 (13) U

до 5% від загальної маси таблетки, лактоза сприяє вивільненню гліклазиду та одночасно виконує роль наповнювача, складає від 45-60% від загальної маси таблетки, аеросил складає від 0,1 до 0,8% від загальної маси таблетки та магній або кальцій стіарат складає від 0,1 до 1% від загальної маси таблетки. Одна таблетка може містити також 40мг гліклазиду.

Комбінація гідроксипропілметилцелюлози, коповідону і лактози забезпечує постійний профіль вивільнення гліклазиду в середовищі розчинення, дозволяє контролювати тривале вивільнення гліклазиду і робити кінетику розчинення гліклазиду нечутливою до зміни рівня рН.

Поставлене завдання досягається ще й тим, що у способі виготовлення матричної таблетки шляхом прямого пресування, згідно з корисною моделлю лактозу, гліклазид, гідроксипропілметилцелюлозу та коповідон змішують, суміш опудрюють аеросилом і магнію стіаратом, отриману суміш таблетують на апараті ротаційного таблетування.

У порівнянні з прототипом запропонований спосіб виготовлення матричної таблетки гліклазиду, завдяки спрощеній схемі технологічного процесу (відсутнє зволоження, сушіння та гранулювання) є економічнішим, а використання використання загальноприйнятих в фармацевтиці допоміжних речовин, описаних у ведучих фармакопеех світу робить спосіб більш доступним. Відсутність у способі стадій зволоження та сушки знижує ризик розкладання гліклозиду та утворення супутніх домішок.

У корисній моделі та прототипі як пролонгатор вивільнення використовують гідроксипропілметилцелюлозу високої в'язкості. Відомо, що профіль вивільнення діючої речовини (особливо трудно розчинної) з плином часу сповільнюється тобто не має лінійного характеру. В прототипі використовується мальтадекстрин для підсилення вивільнення гліклозиду з матриці в кінці процесу розчинення. Відомо, що і лактоза також сприяє такому розчиненню, тому у запропонованій корисній моделі не використовували додаткової речовини для підсилення вивільнення гліклазиду з матриці в кінці процесу розчинення. Використання лактози дозволяє одночасно мати рухому масу для таблетування та сприяє вивільненню гліклазиду з матриці в кінці розчинення. У зв'язку з тим, що лактоза володіє певною жорсткістю та пружністю, а також при попаданні гідроксипропілметилцелюлози у водне середовище процес набухання проходить поступово, тому для запобігання швидкого вивільнення гліклазиду з матричної таблетки, отриманої запропонованим способом необхідно було у склад ввести речовину, яка б виконувала функцію пластичної і зв'язуючої речовини. Такою речовиною у винаході є коповідон, який дозволяє отримати міцну таблетку з пластичними властивостями.

Склад запропонованої таблетки з вмістом 30мг гліклазиду в одній таблетці.

№ п/п	Назва речовини	Маса в г
1	Гліклазид	0,0300

2	Гідроксипропілметилцелюлоза	0,0350
2	Коповідон	0,0030
3	Лактоза	0,0801
4	Аеросил	0,0004
5	Магнію стіарат	0,0015
Σ маса		0,1500

Склад запропонованої таблетки з вмістом 40мг гліклазиду в одній таблетці.

№ п/п	Назва речовини	Маса в г
1	Гліклазид	0,0400
2	Гідроксипропілметилцелюлоза	0,0400
2	Коповідон	0,0040
3	Лактоза	0,1140
4	Аеросил	0,0005
5	Магнію стіарат	0,0015
Σ маса		0,2000

Матричну таблетку гліклазиду виготовляють шляхом прямого пресування таким чином. Лактозу, гліклазид, гідроксипропілметилцелюлозу та коповідон змішують, суміш опудрюють аеросилом і магнію стіаратом, отриману суміш таблетують на апараті ротаційного таблетування.

Для підтвердження ступеня розчинення проведено порівняльні дослідження препарату по прототипу та препарату за корисною моделлю з номінальним значенням складу, результати занесені в таблиці 1-3. З таблиць 1-3 видно, що кількість часових точок в запропонованому препараті більша ( $n=12$ ), для кожної точки (крім препарату за прототипом з 40мг гліклазиду де дані мають оціночний характер) отримано не менше 12 окремих значень для кожного препарату, тільки одне середнє значення вивільнення перевищує 85%, стандартне відхилення для кожного препарату не перевищує 10% від номінального значення складу для всіх часових точок. Це дає можливість провести порівняння профілів розчинення препарату за прототипом та препарату за корисною моделлю, ці дані занесені в табл.4-5. Як видно з табл.4 для обох досліджуваних препаратів коефіцієнти подібності ( $f_2=67,6$  і  $81,2$  відповідно) суттєво перевищують критичні значення - 50, тобто профілі розчинення є подібними. Це підтверджують і коефіцієнти відмінності, які ( $f_1=6,75$  і  $3,2$  відповідно) суттєво нижчі критичного значення - 15 відповідно) суттєво нижчі критичного значення - 15. Підтвердженням подібності профілів розчинення є і статистична нерозрізняльність параметрів А і В лінійної залежності, яка описує профілі розчинення (див. п.8). В цей же час, як видно з табл.5, досліджувані зразки препарату за корисною моделлю мають значимо (на рівні 99%) кращу однорідність по розчиненню, ніж препарат за прототипом, що свідчить про більш досконалу технологію (див. п.7).

На Фіг.1 показані порівняльні криві кінетики розчинення таблеток з вмістом гліклазиду - 30мг, отриманих згідно з прототипом та запропонованою корисною моделлю. Як видно з рисунка, кінетика вивільнення гліклазиду з таблетки згідно з корисною моделлю має більш лінійний характер.

Таблица 1

Результати досліджень ступеня розчинення (G(t)) препарату за прототипом  
(склад з вмістом 30мг гліклазиду), в процентах та номінального значення складу

Час, год	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
№ таблетки	Ступінь розчинення, G(t)%											
1	15.84	23.79	37.62	50.41	60.10	69.39	77.68	82.26	90.11	95.00	97.99	101.39
2	10.07	21.29	34.42	46.83	60.57	68.36	75.87	84.71	90.55	93.16	95.67	98.32
3	8.72	19.18	30.22	44.60	52.81	62.51	71.12	78.19	82.94	85.47	89.42	93.31
4	7.48	16.66	26.40	39.72	47.26	55.25	63.36	69.92	75.14	77.72	84.02	87.50
5	5.10	11.42	20.04	29.29	37.27	44.85	51.50	59.80	64.11	67.72	70.71	73.91
6	6.63	17.10	30.09	44.66	56.18	67.66	76.78	85.74	92.36	95.71	98.33	99.37
7	10.17	20.13	30.96	42.51	55.57	63.98	71.05	75.78	81.47	89.78	91.92	93.61
8	9.83	20.40	32.90	44.09	57.08	65.84	73.22	80.45	85.86	95.75	99.33	102.58
9	9.82	18.91	28.92	38.88	50.29	58.35	65.36	74.66	75.49	86.96	92.87	90.60
10	9.32	19.00	30.04	41.29	54.20	63.28	70.22	77.57	87.34	94.45	99.08	100.43
11	8.85	17.10	26.25	35.42	46.87	54.92	61.53	68.21	73.88	78.80	82.25	88.03
12	11.89	20.07	31.36	42.60	56.01	64.80	72.25	78.86	85.19	89.47	95.00	99.40
Середнє	9.48	18.75	29.93	41.69	52.85	61.60	69.16	76.35	82.04	87.50	91.38	94.04
SD	2.69	3.05	4.43	5.49	6.58	7.12	7.56	7.42	8.40	8.78	8.62	8.20

Таблица 2

Результати досліджень ступеня розчинення (G(t)) препарату за корисною моделлю  
(склад з вмістом 30мг гліклазиду), в процентах та номінального значення складу

Час, год.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
№ таблетки	Ступінь розчинення, G(t)%											
1	9.74	16.89	26.01	35.04	47.98	54.31	63.28	70.04	80.00	87.03	91.26	87.03
2	10.37	19.10	28.64	38.53	50.38	58.55	66.81	73.99	82.70	88.62	92.99	97.98
3	11.26	19.96	29.50	39.03	51.53	59.14	68.81	76.35	84.42	90.99	94.07	98.95
4	10.53	18.48	27.78	37.29	49.10	56.66	65.73	72.18	81.94	87.54	91.55	96.11
5	10.64	18.42	27.45	37.06	48.29	57.22	62.94	70.17	78.71	84.79	88.44	95.07
6	10.84	19.15	28.97	38.54	49.78	57.62	66.50	72.41	80.44	87.68	92.64	97.41
7	11.73	18.64	28.67	39.56	47.34	56.51	66.00	75.10	81.79	87.21	92.46	97.17
8	10.86	18.58	27.74	38.36	47.28	56.58	65.47	75.53	82.82	89.06	95.25	99.34
9	13.69	22.33	32.07	42.58	51.43	60.54	69.97	78.78	85.15	90.88	95.97	100.91
10	13.43	22.29	32.30	43.07	51.95	61.91	69.63	77.68	83.98	89.01	94.42	99.14
11	12.57	21.33	31.19	42.11	51.36	60.92	70.80	79.43	86.04	91.64	97.21	101.56
12	12.66	23.80	32.99	42.75	51.95	61.24	70.38	78.23	82.72	88.97	96.52	102.84
Середнє	11.53	19.91	29.44	39.49	49.87	58.43	67.19	74.99	82.56	88.62	93.57	97.79
SD	1.28	2.06	2.21	2.59	1.81	2.35	2.70	3.26	2.16	1.94	2.52	4.06

Результати досліджень ступеня розчинення (G(t)) препарату за корисною моделлю (склад з вмістом 40мг гліклазиду), в процентах та номінального значення складу.

Час, год.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
№ таблетки	Ступінь розчинення, G(t)%											
1	10.01	17.02	24.99	34.50	44.40	50.69	59.11	68.99	77.22	83.34	87.23	90.43
2	8.41	15.23	23.07	35.07	44.39	52.33	61.84	71.55	78.81	84.15	89.29	91.96
3	9.66	16.46	24.71	35.50	45.94	52.42	61.16	70.54	77.91	83.96	89.27	91.89
4	7.14	16.59	25.02	36.09	44.84	55.20	64.92	72.62	79.86	85.60	93.60	99.14
5	8.82	18.71	29.09	39.67	48.83	58.24	65.38	74.54	80.17	85.03	88.34	90.33
6	9.88	19.13	28.54	37.56	47.67	57.87	65.38	73.72	79.70	85.17	89.67	92.04
Середнє	8.99	17.19	25.90	36.40	46.01	54.46	62.96	72.00	78.94	84.54	89.57	92.63
SD	1.10	1.47	2.37	1.92	1.86	3.14	2.64	2.06	1.18	0.86	2.16	3.28

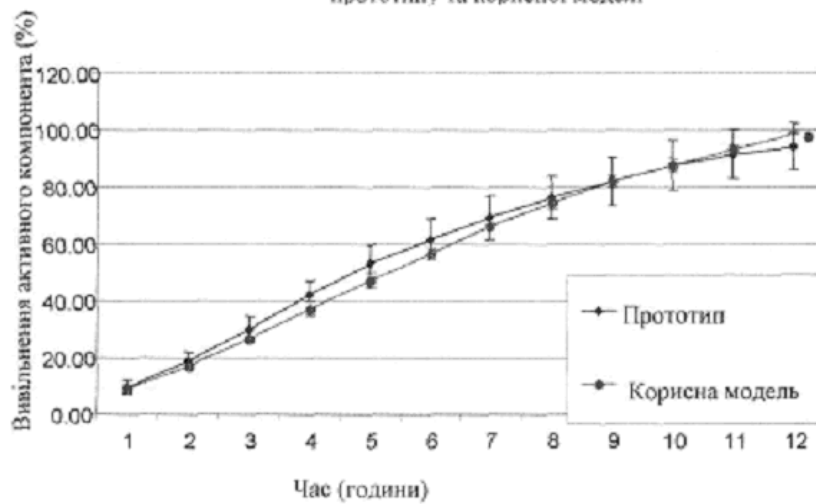
Узагальнені результати порівняльних досліджень ступеня розчинення G(t) препаратів за прототипом і корисною моделлю Курсивом виділені відкинута при дослідженнях  $f_1$  і  $f_2$  часові точки, для них  $G(t) > 85\%$

[illegible]

### Результати порівняння однорідності по ступеню розчинення препарату по прототипу та препарату за корисною моделлю

[illegible]

Кінетика розчинення матричної таблетки гліклазиду *in vitro*  
прототипу та корисної моделі



Фіг.1