



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55020 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 9/20
A61K 31/21

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСІБ ДЛЯ КУПІРУВАННЯ НАПАДІВ СТЕНОКАРДІЇ

1

(21) а201002059

(22) 25.02.2010

(24) 10.12.2010

(31) ЕА200901274

(32) 11.09.2009

(33) RU

(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.

(72) ШІХ ЄВГЕНІЯ ВАЛЕРЬЄВНА, RU, СІЗОВА
ЖАННА МІХАЙЛОВНА, RU, СОКОЛОВА ІРИНА
АЛЕКСЕЄВНА, RU, КОПЕЛЄВІЧ ВЯЧЕСЛАВ МІ-
ХАЙЛОВІЧ, RU

(73) ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТ-
ВЕННОСТЬЮ "КОНСОРЦИУМ ПІК", RU

(57) 1. Засіб для купірування нападів стенокардії,
який містить нікорандил як діючий компонент, а як
допоміжні компоненти - примогель, лудипрес і кальцію
стеарат, отриманий шляхом їх механічного
змішування у вигляді дрібнокристалічних порошків
з наступним наданням лікарської форми, при на-
ступному співвідношенні компонентів, в мас. %

нікорандил	10,0-12,0
примогель	14,0-16,8
лудипрес	70,0-75,0
кальцію стеарат	1,0-1,2.

2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що змі-
шування компонентів для таблетування засобу
виконують в наступній послідовності: первісно пе-
ремішують нікорандил з рівною кількістю лудипре-
су, перемішують, додають збільшену кількість лу-
дипресу і знову перемішують упродовж такого ж
часу, після чого додають залишену кількість луди-
пресу і повну кількість примогелю, отриману суміш

2

перемішують упродовж більшого часу, а потім до-
дають повну кількість кальцію стеарату і ще раз
перемішують упродовж такого ж часу, як і при пер-
вісному перемішуванні.

3. Засіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що перед
перемішуванням нікорандил просіюють через сито
з діаметром отворів від $0,200 \pm 0,030$ мм до
 $0,329 \pm 0,032$ мм, перемішування виконують до
отримання суміші з наступними характеристиками:
сипучість - більше 5 г/с, насипна маса без ущіль-
нення - $16,84 \text{ г/см}^3$, насипна маса з ущільненням -
 $20,40 \text{ г/см}^3$, коефіцієнт ущільнення - 1,2, а табле-
тування виконують на ротаційному пресі з отри-
манням таблеток з наступними розмірами: діаметр
 $6,0 \pm 0,2$ мм або $8,0 \pm 0,2$ мм, висота $3,0 \pm 0,3$ мм або
 $4,0 \pm 0,4$ мм, відповідно.

4. Засіб за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняєть-
ся** тим, що первісно перемішують одну масову
частину нікорандилу і одну масову частину лудипре-
су, ретельно перемішують упродовж 3-5 хв.,
додають 4 масові частини лудипресу і ще раз пе-
ремішують упродовж 3-5 хв., після чого додають
2,5 масові частини лудипресу і 1,4-1,6 масових
частин примогелю, отриману суміш перемішують
впродовж 7-10 хв., а потім додають 0,1-0,12 масо-
вих частин кальцію стеарату і ще раз перемішують
упродовж 3-5 хв.

5. Засіб за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняєть-
ся** тим, що він виконаний в лікарській формі таб-
леток, отриманих прямим пресуванням, або напо-
внених твердих желатинових капсул.

Корисна модель відноситься до хіміко-
фармацевтичної промисловості, зокрема до лікар-
ських засобів, і способів їх отримання. Винахід
може бути використаний для купірування нападів
стенокардії напруги II-III функціональних класів та
його ситуаційної профілактики

У теперішній час для купірування і попере-
дження нападів стенокардії звичайно призначають
органічні нітрати, зокрема, ізосорбид-5-нітрат.
Найважливішими засобами купірування нападу

стенокардії є нітрати короткої дії (нітрогліцерин і
ізосорбиду динітрат), причому швидка дія і визна-
на ефективність нітрогліцерину дозволяють вва-
жати його основним засобом для купірування на-
падів стенокардії. Однак застосування нітратів не
завжди зручно через розвиток до них толерантно-
сті і побічних ефектів, затrudнюючих їх викорис-
тання. Крім того, органічні нітрати і, особливо, ніт-
рогліцерин неможливо призначати пацієнтам з
непереносимістю (або протипоказаннями) до при-

(13) U

(11) 55020

(19) UA

йому цих препаратів. Невідомо також, чи покращують нітрати прогноз у хворих на стабільну стенокардію при тривалому застосуванні.

Відомі також лікарські засоби, що містять нікоранділ (N-[2-(нітрокси)етил]-3-піридинкарбоксаміду) і додаткові компоненти, які купірують напади стенокардії і зменшує потребу в нітрах (EA №200700191, SU №№1194278, 1277894).

Нікоранділ в доповненні до нітратоподібному ефекту є також активатором калієвих каналів (Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses. IONA Study Group. Heart 2004; 90:1427-1430).

Завдяки системній і коронарній вазодилатації, він забезпечує зменшення перед- і постнавантаження на серце. Препарат чинить кардіопротекторну дію, а також рекомендований як додатковий засіб для симптоматичного лікування стабільної стенокардії.

Отримання таблеток нікорандилу є достатньо складною проблемою. Є цілий ряд патентів, які розкривають способи отримання твердих форм нікорандилу. В описаному в них способі нікорандил змішують з насиченими вищими аліфатичними кислотами або насиченими вищими аліфатичними спиртами, які знаходяться в твердому стані при кімнатній температурі, а також органічними кислотами, такими як фумарова, щавлева, саліцилова, винна або глутарова кислоти (US №4822808). Оскільки вказані кислоти негативно впливають на стабільність нікорандилу, таке рішення не є повністю задовільним.

Субстанція нікорандилу відносно стійка в твердому кристалічному стані в умовах повної відсутності вологи, але в присутності вологи, навіть упродовж коротких періодів і при кімнатній температурі, якість препарату погіршується. Чотири фактори впливають на руйнування нікорандилу: підвищений процент вологості, температура, тиск і період зберігання. Поступова деградація нікорандилу викликана гідролізом нітроєфірної функції його молекули. В результаті гідролізу утворюється азотна кислота і N-(2-проксиетил) нікотинамід, який не є фармакологічно активним і призводить до суттєвого зменшення вмісту діючого компонента і, отже, фармакологічної активності. Деградація нікорандилу в присутності води відбувається достатньо швидко: в 5% водному розчині при 60°C і pH7 через 12 годин вміст основного продукту знижується на 20%, тоді як сухий порошок в тих же самих умовах практично повністю стійкий.

Відомий спосіб виробництва таблеток нікорандилу, який використовується на промисловому рівні, включає стадію грануляції, яка передувє стадії формування таблеток. Використання стадії грануляції дозволяє отримати таблетки, які володіють відносно високою стабільністю в порівнянні з таблетками, отриманими без грануляції. Однак, у зв'язку з нестійкістю діючої речовини до дії температури в поєднанні з вологою, використання методу вологого гранулювання не є оптимальним, оскільки допускає гідроліз нітроєфірної функції молекули нікорандилу і, тим самим, не забезпечує зберігання вмісту діючого компонента (нікорандилу), швидко призводить до виникнення толерантності, і технологічно складний (EP №0230932).

Задачею корисної моделі є створення ефективного лікарського засобу для купірування нападів стенокардії, а також розширення арсеналу ефективних лікарських засобів для купірування нападів стенокардії.

Технічний результат полягає у створенні стабільної твердої форми лікарського засобу за рахунок підбору допоміжних компонентів, блокуючих гідроліз нітроєфірної функції молекули нікорандилу, і спрощенні режимів і послідовності технологічного циклу прямого пресування, які не передбачають грануляції і впливу підвищеної температури і вологості, забезпеченні мінімальної толерантності, а також більш високу біодоступність діючої речовини.

Суть корисної моделі полягає в тому, що засіб для купірування нападів стенокардії містить нікорандил в якості діючого компонента, а в якості допоміжних компонентів - примогель, лудипрес і кальцію стеарат, отримані шляхом їх механічного змішування у вигляді дрібнокристалічних порошоків з наступним приданням лікарської форми, при наступному співвідношенні компонентів, в мас. %

Нікорандил	-10,0-12,0
Примогель	-14,0-16,8
Лудипрес	-70,0-75,0
Кальцію стеарату	-1,0-1,2

Найкраще, змішування компонентів для таблетування засобу виконують в наступній послідовності: первісно перемішують нікорандил з рівною кількістю лудипресу, перемішують, додають збільшену кількість лудипресу і знову перемішують упродовж такого ж часу, після чого додають залишену кількість лудипресу і повну кількість примогелю, отриману суміш перемішують упродовж більшого часу, а потім додають повну кількість кальцію стеарату і ще раз перемішують упродовж такого ж часу, як і при первісному перемішуванні, а перемішування виконують до отримання суміші з наступними характеристиками: силучість - більше 5г/сек, насипна маса без ущільнення - 16,84г/см³, насипна маса з ущільненням - 20,40г/см³, коефіцієнт ущільнення - 1,2.

В приватних випадках реалізації первісно перемішують одну масову частину нікорандилу та одну масову частину лудипресу, ретельно перемішують упродовж 3-5 хвил., додають 4 масових частини лудипресу і ще раз перемішують упродовж 3-5хвил., після чого додають 2,5 масові частини лудипресу і 1,4-1,6 масових частин примогелю, отриману суміш перемішують упродовж 7-10хвил., а потім додають 0,1-0,12 масову частину кальцію стеарату і ще раз перемішують упродовж 3-5хвил.

Таблетування виконують на ротаційному пресі з отриманням таблеток з наступними розмірами: діаметр 6,0±0,2мм або 8,0±0,2мм, висота 3,0±0,3мм або 4,0±0,4мм, відповідно, перед перемішуванням нікорандил просіюють через сито з діаметром отворів від 0,200±0,030мм до 0,329±0,032мм.

При цьому засіб виконано в лікарській формі таблеток, отриманих прямим пресуванням, або наповнених твердих желатинових капсул.

Викладений процес приготування засобу обумовлений тим, що більш доцільною у цьому випадку є процедура прямого пресування порівняно з процедурою вологої грануляції. Відносно хороша сипучість і достатньо високий коефіцієнт пресуємості нікорандилу дозволили прогнозувати можливість отримання методом прямого пресування таблеток, які будуть володіти стабільністю, еквівалентною кращим комерційним зразкам таблеток, отриманим з використанням стадії грануляції.

Важливим чинником у процесі прямого пресування є правильний вибір необхідних ексципієнтів, які сприяють отриманню, з одного боку, міцних таблеток, а з іншого – забезпечують вимоги Фармакопей з розділу «Розпад».

Запропонована композиція для прямого пресування містить активну речовину, нікорандил, і лубрикант, який вибирають із вищих аліфатичних кислот у вигляді їх солей, переважно, стеарат кальцію, який також виконує функції ковзкого компонента.

Крім того, композиція згідно з корисною моделлю містить дезінтегрант, в якості якого переважно використаний примогель (натрієва сіль гліколяту крохмалю). Для забезпечення необхідного розчинення активної речовини, сипучості і гарного пресування композиція містить лактозу або її похідні, переважно лудипрес (сполуки лактози і полівінілпірролідону). Застосування в композиції вище вказаних ексципієнтів, хоча і не підвищує значно лікувальні властивості, але підвищує біодоступ-

ність засобу в цілому, не допускає гідролізу нітро-ефірної функції молекули нікорандилу, мінімізує формування толерантності до нього, і забезпечує найбільш сприятливі технологічні властивості таблетованої маси для прямого пресування. Вміст компонентів, в мас % становить:

1. нікорандил	10-12
2. примогель	14-16,8
3. лудипрес	75-70
4. кальцію стеарат	1,0-1,2

Поруч зі стабільністю нікорандилу, забезпечується економічний ефект за рахунок спрощення технології використання методу прямого пресування, а також екологічна чистота виробництва, більш висока біодоступність, оскільки в таблетки, отримані прямим пресуванням речовин, які гарно змочуються водою, легко проникає вода, що прискорює розпад таблеток та вивільнення діючої речовини, крім того, наявність вибраних згідно з корисною моделлю ексципієнтів додатково забезпечує ефективне механічне руйнування (розпад) таблеток в шлунку або кишечнику з травними соками, і повне розчинення нікорандилу шлунковим соком, при цьому висока дисперсність частинок нікорандилу і допоміжних речовин, які утворюють таблетку, також сприяє швидкому і повному розчиненню та активній дії засобу.

Якісні характеристики таблеток Коронель (торгова назва таблеток заявляемого складу) наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вміст нікорандилу в таблетці Коронель	10мг	20мг
Маса однієї таблетки Коронель	0,1г±7,5%	0,2г±7,5%
Діаметр таблеток	(6,0±0,2)мм	(8,0±0,2)мм
Висота таблеток	(3,0±0,3)мм	(4,0±0,4)мм
Міцність таблеток	від 4 до 6кг	від 4 до 7кг
Міцність таблеток на стараність (у відповідності з вимогами ГФ XI, вип. 2, стр. 154, не менше 97%)	менше 99%	менше 99%
Розпад таблеток	від 4 до 6хвил	від 7 до 8хвил

Гранулометричний склад можна не визначати, так маса для таблетування представляє собою суміш дрібнокристалічних порошків.

Для отримання маси для приготування готових лікарських форм у змішувач завантажують просіяні порошки нікорандилу, примогелю, лудипресу і кальцію стеарату. Суміш використовують для таблетування, а також може бути використана для наповнення твердих желатинових капсул.

Коротка технологія отримання таблеток Коронель (на прикладі отримання 10000 таблеток дозуванням 10мг або 5000 таблеток дозуванням 20мг)

Склад на одну таблетку Коронель:	
Нікорандил (ФСП 42-9033-08)	- 10,0мг і - 20,0мг
Примогель (BP, USP/NF)	- 14,0мг і - 28,0мг
Лудипрес (EP, USP/NF)	- 75,0мг і -150,0мг

Кальцію стеарату - 1,0мг і - 2,0мг (EP, USP/NF)

Маса однієї таблетки - 100,0мг і - 200,0мг

Процес виготовлення таблеток ілюструється наступним прикладом.

Приклад виготовлення

Субстанція нікорандилу представляє собою крупні кристали циліндричної форми.

Для забезпечення однорідності дозування субстанцію нікорандилу измельчают. Измельченную субстанцію просіюють через сито №23 (діаметр отворів - 0,329±0,032мм) або №32 (діаметр отворів - 0,200±0,030мм). В змішувач завантажують розраховану кількість нікорандилу (0,1кг) і таку ж кількість лудипресу (0,1кг), ретельно перемішують упродовж 3-5хвил. Потім додають 0,4кг лудипресу і ще раз перемішують від 3 до 5хвил. Після чого додають оставшееся кількість лудипресу (0,25кг), примогель (0,14кг). Отриману суміш порошків перемішують упродовж 7-10хвил. В заключення додають кальцію стеарат (0,01кг) і суміш ще раз перемішують упродовж 3-5хвил.

Отриману масу передають на стадію таблетування.

Технологічні характеристики маси для таблетування:

Сипучість - більше 5г/сек

Насипна маса без ущільнення - 16,84г/см³

Насипна маса з ущільненням - 20,40г/см³

Коефіцієнт ущільнення - 1,2

Таблетування проводять на ротаційному пресі: для отримання таблеток дозуванням 10мг на пуансонах 6мм, для отримання таблеток 20мг на пуансонах 8мм.

Проведені випробування таблеток Коронель:

Таблетки

(номінал вмісту

нікорандилу)

	10мг	20мг
Маса однієї таблетки	0,1г ±7,5%	0,2г ±7,5%
Діаметр таблеток	(6,0±0,2)мм	(8,0±0,2)мм
Висота таблеток	(3,0±0,3)мм	(4,0±0,4)мм
Міцність таблеток	від 4 до 6кг	від 4 до 7кг

Міцність таблеток на стираність менше 99% менше 99% (у відповідності з вимогами ГФ XI, вип. 2, стр. 154, не менше 97%).

Розпад таблеток від 4 до 6хв від 7 до 8хв

Випробування стабільності отриманого засобу згідно з корисною моделлю було проведено при зберіганні в закритих і захищених від світла флаконах при кімнатній температурі упродовж 24 місяців. Результати аналізів наведені в табл. 2.

Таблица 2

Період зберігання в міс.	Вміст води в %	Вміст нікорандилу в мг/таблетка
0	0,3	9,9
3	0,3	9,9
9	0,4	9,8
12	0,4	9,8
18	0,4	9,7
24	0,45	9,7

При зберіганні композиції таблеток Коронель, виконаних згідно даної корисної моделі, протягом 2 років ніяких ознак розпаду активної речовини не спостерігається.

Для оцінки дії заявленого препарату під торговою назвою «Коронель» було також проведено клінічне дослідження, в якому брали 60 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією II-III функціонального класу. Вік пацієнтів у середньому становив 52,3±1,2 серед них 32 чоловіки і 28 жінок. Тривалість ІХС в середньому складала 11,3±3,4 роки.

Протягом 2-х тижнів всі пацієнти, включені в дослідження, продовжують приймати амлодипін у вигляді монотерапії в дозі 10мг раз на день. У випадку виникнення нападу стенокардії пацієнти, включені в дослідження, для купірування нападу використовують препарат «Коронель» в дозі 10-20мг. Через 2 тижні спостереження всі пацієнти, які брали участь у дослідженні, рандомізуються на

дві групи. Одна група приймає препарат «Коронель» в дозі 20мг 3 рази на добу. Друга група приймає препарат амлодипін 10мг раз на день. Виникаючий на тлі курсового застосування напад стенокардії купірується додатковим прийомом препарату «Коронель». У випадку неефективності купірування використовується нітроглицерин. Тривалість спостереження пацієнтів на тлі застосування монотерапії препаратом «Коронель з терміном зберігання менше 3міс.

На початковому етапі спостереження пацієнтів контрольної групи напади стенокардії спостерігались у всіх хворих в кількості від 2 нападів до 8 нападів на добу, в середньому (4,0±0,32), були типовими, тривалістю від 3 до 15 хвилин. Для їх купірування пацієнти застосовували таблетки Коронель від 4 до 8 таблеток, в середньому (7,9±0,9) таблетки.

Через місяць число ангінозних нападів у пацієнтів контрольної групи (1,5 місяці лікування амлодипіном) на тлі проводимої терапії зменшилось на 52%. Зменшилась інтенсивність і тривалість нападів стенокардії, у більшості хворих їх тривалість не перевищувала 3-5 хвилин. У всіх пацієнтів для купірування болю було достатньо сублінгвального прийому 1 таблетки Коронеля.

На початковому етапі спостереження у пацієнтів основної групи відмічались напади стенокардії від 2 до 10 нападів на добу (в середньому 4,36±0,45), напади були типовими і мали тривалість від 5 до 15 хвилин. Через місяць кількість ангінозних нападів зменшилась на 29%, через два місяці кількість ангінозних нападів зменшилась на 33%, через три місяці кількість ангінозних нападів зменшилась на 24,6%. Зменшилась інтенсивність і тривалість нападів стенокардії. У більшості хворих їх тривалість не перевищувала 3-5 хвилин. У всіх хворих для купірування нападу стенокардії достатньо було однієї таблетки «Коронелю» під язик.

У середньому, ефективність додаткового прийому «Коронеля» для купірування нападів стенокардії склала 79%. Зменшення кількості додаткових таблеток «Коронелю» для купірування нападів стенокардії на тлі курсового застосування «Коронелю» упродовж 3-х місяців свідчить про відсутність розвитку толерантності до «Коронелю» при тривалому курсовому застосуванні.

При використанні заявленого засобу не спостерігались побічні явища характерні для відомих засобів для купірування нападів стенокардії, які як містять, так і не містять нікорандил, головний біль, запаморочення, надмірна стомлюваність, нудота, "приливи" крові до обличчя, озноб.

Таким чином, заявляемый лікарський засіб «Коронель» володіє збільшеним гарантійним терміном зберігання, зменшує кількість нападів стенокардії, їх інтенсивність і тривалість за відсутності толерантності при тривалому курсовому застосуванні та велику біодоступність препарату при мінімальних побічних діях порівняно з існуючими лікарськими засобами на основі нікорандилу.

