



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59402 (13) U
(51) МПК (2011.01)
C07D 209/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КРИСТАЛІЧНИЙ СКЛАД КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ, ПРОТИ-ЗАПАЛЬНОЇ ТА ЖАРОЗНИЖУЮЧОЇ ДІЇ

1

2

(21) u20101013878

(22) 22.11.2010

(24) 10.05.2011

(46) 10.05.2011, Бюл.№ 9, 2011 р.

(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, ПРИХОДЬ-КО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

(73) ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

(57) 1. Кристалічний склад комбінованого препара-ту анальгетичної, протизапальної та жарознижу-вальної дії, визначений методом рентгенострукту-рного аналізу за допомогою дифрактометра ДРОН 3

2Θ	Θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100
7,80	3,90	11,32467	224	Асп 12,73
12,00	6,00	7,37036	400	Асп+пар 22,73
12,30	5,65	7,82367	536	Асп+пар 30,45
13,20	5,25	8,41789	104	Асп+пар 5,91
15,60	5,70	7,75526	1760	Асп+пар 100,00
16,80	8,40	5,27269	456	Асп+пар 25,91
17,50	8,75	5,06333	304	Асп+пар 17,27
18,30	9,15	4,84532	368	Асп+пар 20,91
20,80	10,40	4,26686	120	Асп+пар 6,82
21,20	10,60	4,18725	272	Асп+пар 15,45
23,00	11,50	3,86346	344	Асп+пар 19,55
23,40	11,70	3,79832	480	Асп+пар 27,27
23,80	11,90	3,73538	280	Пар 13,60
24,60	12,30	3,61568	400	Пар 22,73
26,80	13,40	3,32366	480	Пар 27,27
27,00	13,50	3,29949	824	Асп+пар 46,82
29,60	14,80	3,01532	120	Асп+пар 6,82
31,50	15,75	2,83764	160	Асп+пар 9,09
33,00	16,50	2,71200	240	Асп+пар 13,63
34,00	17,00	2,63449	200	Асп 11,36
34,80	17,40	2,57574	160	Асп+пар 9,09
36,30	18,15	2,47267	344	Асп+пар 19,55
37,20	18,60	2,41489	88	Асп+пар 5,00
37,80	18,90	2,37792	56	Асп+пар 3,18
39,60	19,80	2,27388	232	Асп+пар 13,18
40,50	20,25	2,21160	120	Асп+пар 13,18
40,50	26,48	1,72746	86	Асп+пар 4,90
49,20	24,60	1,85032	456	Пар 25,91

2. Кристалічний склад за п. 1, який відрізняється тим, що ацетилсаліцилова кислота має наступну кристалічну структуру

2Θ	Θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100
8,00	4,00	11,05131	800	3,33
12,00	6,00	7,37503	144	0,60
15,60	7,80	5,68027	24000	100,00

16,80	8,40	5,27714	1520	6,33
18,20	9,10	4,87424	360	1,50
21,10	10,55	4,21042	2000	8,33
22,60	11,30	3,93425	1224	5,10
23,40	11,70	3,80152	4400	18,33
25,00	12,50	3,56174	120	0,50
27,10	13,55	3,29032	2600	10,83
29,00	14,50	3,07892	200	0,83
29,70	14,85	3,00793	312	1,30
30,20	15,10	2,95926	256	1,07
31,50	15,75	2,84004	720	3,00
32,70	16,35	2,73851	656	2,73
34,00	17,00	2,63671	560	2,33
34,60	17,30	2,59235	240	1,00
36,70	18,35	2,44870	240	1,00
39,50	19,75	2,28133	120	0,50
40,20	20,10	2,24321	120	0,50
42,00	21,00	2,15114	240	1,00
42,80	21,40	2,11277	376	1,57
43,60	21,80	2,07584	360	1,50

3. Кристалічний склад за п. 1, який відрізняється тим, що парацетамол має наступну кристалічну структуру

2Θ	Θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100
12,10	6,05	7,31430	1360	26,56
14,00	7,00	6,32563	928	18,13
15,60	7,80	5,68027	2920	57,03
16,80	8,40	5,27714	720	14,17
18,20	9,10	4,87424	3720	72,66
19,00	9,50	4,67078	640	12,50
20,50	10,25	4,33228	2000	39,06
23,50	11,75	3,78557	3800	74,22
24,40	12,20	3,64794	5120	100,00
26,60	13,30	3,35102	4600	89,84
27,20	13,60	3,27845	640	12,50
29,30	14,65	3,04808	320	6,25
31,50	15,75	2,84004	184	3,59
32,60	16,30	2,74668	880	17,19
36,40	18,20	2,46819	304	5,94
37,00	18,50	2,42953	520	10,16
38,60	19,30	2,33243	256	5,00
40,20	20,10	2,24321	160	3,13
40,80	20,40	2,21160	120	2,34
41,50	20,75	2,17590	184	3,59
42,50	21,25	2,12699	96	1,88
43,50	21,75	2,08038	120	2,34
48,30	24,15	1,88426	200	3,91

(19) UA (11) 59402 (13) U

Корисна модель належить до медицини, а саме, до кристалічного складу комбінованого лікарського препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижуючої дії.

Особливістю групи ліків анальгетичної, протизапальної та жарознижуючої дії є те, що серед них розповсюджені комбіновані препарати, які містять від 2 до 6 компонентів, що використовуються в медицині як самостійні ліки. Серед них найчастіше використовуються ацетилсаліцилова кислота, парацетамол, метамізол натрію (анальгін), кофеїн або його солі, спазмолітики, кодеїн, фенобарбітал та інші. Лікарські форми, в яких використовують комбінації цих ліків, є таблетки або тверді капсули.

Комбіновані препарати, які містять ацетилсаліцилову кислоту, найчастіше застосовуються у вигляді таблеток. Сама ацетилсаліцилова кислота застосовується як в таблетках, так і в твердих капсулах, а комбіновані препарати з нею лише в таблетках.

Відомо два кристалічних склади ацетилсаліцилової кислоти [PAT US 2008/0319068A1 A61K31/216, C07C69/60].

Найближчим до корисної моделі, що заявляється, є кристалічний склад, де показані можливість і умови створення змішаних кристалів ацетилсаліцилової кислоти, що мають різну стабільність. [DE 102006045780A1].

В основу корисної моделі поставлено задачу визначення кристалічного складу суміші діючих речовин комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижуючої дії та окремо ацетилсаліцилової кислоти і парацетамолу, щоб встановити можливі зміни цього параметру при його виробництві.

Поставлену задачу вирішують тим, що, згідно з корисною моделлю, кристалічний склад комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії, визначений методом рентгеноструктурного аналізу за допомогою дифрактометра ДРОН 3, наступний

2 Θ	Θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100	
7,80	3,90	11,32467	224	Асп	12,73
12,00	6,00	7,37036	400	Асп+пар	22,73
12,30	5,65	7,82367	536	Асп+пар	30,45
13,20	5,25	8,41789	104	Асп+пар	5,91
15,60	5,70	7,75526	1760	Асп+пар	100,00
16,80	8,40	5,27269	456	Асп+пар	25,91
17,50	8,75	5,06333	304	Асп+пар	17,27
18,30	9,15	4,84532	368	Асп+пар	20,91
20,80	10,40	4,26686	120	Асп+пар	6,82
21,20	10,60	4,18725	272	Асп+пар	15,45
23,00	11,50	3,86346	344	Асп+пар	19,55
23,40	11,70	3,79832	480	Асп+пар	27,27
23,80	11,90	3,73538	280	Пар	13,60
24,60	12,30	3,61568	400	Пар	22,73
26,80	13,40	3,32366	480	Пар	27,27
27,00	13,50	3,29949	824	Асп+пар	46,82
29,60	14,80	3,01532	120	Асп+пар	6,82
31,50	15,75	2,83764	160	Асп+пар	9,09
33,00	16,50	2,71200	240	Асп+пар	13,63
34,00	17,00	2,63449	200	Асп	11,36
34,80	17,40	2,57574	160	Асп+пар	9,09
36,30	18,15	2,47267	344	Асп+пар	19,55
37,20	18,60	2,41489	88	Асп+пар	5,00
37,80	18,90	2,37792	56	Асп+пар	3,18
39,60	19,80	2,27388	232	Асп+пар	13,18
40,50	20,25	2,22746	86	Асп+пар	4,90
49,20	24,60	1,85032	456	Пар	25,91

Ацетилсаліцилова кислота має наступний кристалічний склад

2 θ	θ	d, Å	I	$I_0=I/I_{max} \cdot 100$
8,00	4,00	11,05131	800	3,33
12,00	6,00	7,37503	144	0,60
15,60	7,80	5,68027	24000	100,00
16,80	8,40	5,27714	1520	6,33
18,20	9,10	4,87424	360	1,50
21,10	10,55	4,21042	2000	8,33
22,60	11,30	3,93425	1224	5,10
23,40	11,70	3,80152	4400	18,33
25,00	12,50	3,56174	120	0,50
27,10	13,55	3,29032	2600	10,83
29,00	14,50	3,07892	200	0,83
29,70	14,85	3,00793	312	1,30
30,20	15,10	2,95926	256	1,07
31,50	15,75	2,84004	720	3,00
32,70	16,35	2,73851	656	2,73
34,00	17,00	2,63671	560	2,33
34,60	17,30	2,59235	240	1,00
36,70	18,35	2,44870	240	1,00
39,50	19,75	2,28133	120	0,50
40,20	20,10	2,24321	120	0,50
42,00	21,00	2,15114	240	1,00
42,80	21,40	2,11277	376	1,57
43,60	21,80	2,07584	360	1,50

Парацетамол має наступний кристалічний склад

2 θ	θ	d, Å	I	$I_0=I/I_{max} \cdot 100$
12,10	6,05	7,31430	1360	26,56
14,00	7,00	6,32563	928	18,13
15,60	7,80	5,68027	2920	57,03
16,80	8,40	5,27714	720	
18,20	9,10	4,87424	3720	72,66
19,00	9,50	4,67078	640	12,50
20,50	10,25	4,33228	2000	39,06
23,50	11,75	3,78557	3800	74,22
24,40	12,20	3,64794	5120	100,00
26,60	13,30	3,35102	4600	89,84
27,20	13,60	3,27845	640	12,50
29,30	14,65	3,04808	320	6,25
31,50	15,75	2,84004	184	3,59
32,60	16,30	2,74668	880	17,19
36,40	18,20	2,46819	304	5,94
37,00	18,50	2,42953	520	10,16
38,60	19,30	2,33243	256	5,00
40,20	20,10	2,24321	160	3,13
40,80	20,40	2,21160	120	2,34
41,50	20,75	2,17590	184	3,59
42,50	21,25	2,12699	96	1,88
43,50	21,75	2,08038	120	2,34
48,30	24,15	1,88426	200	3,91

Визначення кристалічного складу суміші діючих речовин комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижуючої дії та окремо кристалічного складу ацетилсаліцилової кислоти і парацетамолу, які складають переважну більшість серед кристалічних компонентів суміші, дають можливість встановити можливі зміни цього параметра при виробництві препарату.

Крім того, ацетилсаліцилова кислота і парацетамол мають значно нижчі температури плавлення, що також дає можливість прогнозувати, що причиною змін є ці субстанції.

Дослідження кристалічного складу препарату здійснювали методами рентгеноструктурного аналізу в наступних умовах:

- дифрактометр ДРОН 3, сцинтиляційний детектор,
- мідний антикатод $\lambda=1,5405 \text{ Å}$,
- напруга 40 кВ,
- сила струму 40 мА,
- розміщення θ - θ ,
- діапазон вимірювань 5-40°,

- безперервна реєстрація на папері з уточненням положення шляхом точкової реєстрації з часом вимірювання на етапі 10 с,

- приріст перед кожним вимірюванням $0,02^\circ$.

В Таблиці 1 і 2 наведено кристалічний склад комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії

Таблиця 1

капсульна маса у брикетах					
2Θ	Θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100	
7,80	3,90	11,32834	1920	Асп	19,67
12,00	6,00	7,37120	840	Асп+пар	8,61
14,00	7,00	6,32235	136	Асп+пар	1,39
15,60	7,80	5,67732	9760	Асп+пар	100,00
16,80	8,40	5,27440	720	Асп+пар	7,38
18,30	9,15	4,84532	784	Асп+пар	8,03
19,00	9,50	4,66835	80	Асп+пар	0,82
20,50	10,25	4,33003	512	Асп+пар	5,25
21,10	10,55	4,20824	840	Асп+пар	8,61
22,80	11,25	3,94946	400	Асп+пар	4,10
23,50	11,75	3,78361	1776		18,20
24,50	12,25	3,63139	840		8,61
27,00	13,50	3,30056	1072		10,98
29,20	14,60	3,05670	120		1,23
29,80	14,90	2,99651	120		1,23
31,50	15,75	2,83856	264		2,70
32,60	16,30	2,74525	360		3,69
33,00	16,50	2,71288	240		2,46
36,40	18,20	2,46691	128		1,31
37,00	18,50	2,42827	160		1,64
38,50	19,25	2,33704	72		0,74
42,80	21,40	2,11167	224		2,30
43,60	21,80	2,07476	160		1,64

Таблиця 2

капсули порошок					
2Θ	Θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100	
7,80	3,90	11,32467	224	Асп	12,73
12,00	6,00	7,37036	400	Асп+пар	22,73
12,30	6,15	7,82367	536	Асп+пар	30,45
13,20	6,60	7,15789	104	Асп+пар	5,91
15,60	7,80	5,67526	1760	Асп+пар	100,00
16,80	8,40	5,27269	456	Асп+пар	25,91
17,50	8,75	5,06333	304	Асп+пар	17,27
18,30	9,15	4,84532	368	Асп+пар	20,91
20,80	10,40	4,26686	120	Асп+пар	6,82
21,20	10,60	4,18725	272	Асп+пар	15,45
23,00	11,50	3,86346	344	Асп+пар	19,55
23,40	11,70	3,79832	480	Асп+пар	27,27
23,80	11,90	3,73538	280	Пар	13,60
24,60	12,30	3,61568	400	Пар	22,73
26,80	13,40	3,32366	480	Пар	27,27
27,00	13,50	3,29949	824	Асп+пар	46,82
29,60	14,80	3,01532	120	Асп+пар	6,82
31,50	15,75	2,83764	160	Асп+пар	9,09
33,00	16,50	2,71200	240	Асп+пар	13,63
34,00	17,00	2,63449	200	Асп	11,36
34,80	17,40	2,57574	160	Асп+пар	9,09
36,30	18,15	2,47267	344	Асп+пар	19,55
37,20	18,60	2,41489	88	Асп+пар	5,00
37,80	18,90	2,37792	56	Асп+пар	3,18
39,60	19,80	2,27388	232	Асп+пар	13,18
40,50	20,25	2,22746	86	Асп+пар	4,90

49,20	24,60	1,85032	456	Пар	25,91
-------	-------	---------	-----	-----	-------

Таблетки комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії мають наступний кристалічний склад

Таблиця 3

2Θ	Θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100	
8,00	4,00	11,05131	1840		85,19
12,00	6,00	7,37120	560		25,93
14,00	7,00	6,32563	144		6,67
15,60	7,80	5,68027	2160		100,00
16,80	8,40	5,27714	208		9,63
18,40	9,20	4,82171	528		24,44
20,60	10,30	4,31147	352		16,30
22,60	11,30	3,93425	352		16,30
23,40	11,70	3,80152	1040		48,15
24,50	12,25	3,63328	760		35,19
26,80	13,40	3,32646	824		38,15
27,10	13,55	3,29032	1064		49,26
29,00	14,50	3,07892	114		5,28
29,70	14,85	3,00793	90		4,17
30,20	15,10	2,95926	40		1,85
31,50	15,75	2,84004	272		12,59
32,70	16,35	2,73851	288		13,33
33,80	16,90	2,65186	40		1,85
36,20	18,10	2,48136	96		4,44
37,00	18,50	2,42953	112		5,19
38,60	19,30	2,33243	48		2,22
42,10	21,05	2,14626	48		2,22
43,60	21,80	2,07584	80		3,70

Основні кристалічні компоненти, що завдяки їх значному вмісту в лікарській формі обумовлюють кристалічний склад ацетилсаліцилової кислоти та парацетамолу, наведені в Таблиці 4 та Таблиці 5

Таблиця 4

Ацетилсаліцилова кислота					
2Θ	Θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100	
8,00	4,00	11,05131	800		3,33
12,00	6,00	7,37503	144		0,60
15,60	7,80	5,68027	24000		100,00
16,80	8,40	5,27714	1520		6,33
18,20	9,10	4,87424	360		1,50
21,10	10,55	4,21042	2000		8,33
22,60	11,30	3,93425	1224		5,10
23,40	11,70	3,80152	4400		18,33
25,00	12,50	3,56174	120		0,50
27,10	13,55	3,29032	2600		10,83
29,00	14,50	3,07892	200		0,83
29,70	14,85	3,00793	312		1,30
30,20	15,10	2,95926	256		1,07
31,50	15,75	2,84004	720		3,00
32,70	16,35	2,73851	656		2,73
34,00	17,00	2,63671	560		2,33
34,60	17,30	2,59235	240		1,00
36,70	18,35	2,44870	240		1,00
39,50	19,75	2,28133	120		0,50
40,20	20,10	2,24321	120		0,50
42,00	21,00	2,15114	240		1,00
42,80	21,40	2,11277	376		1,57
43,60	21,80	2,07584	360		1,50

Вивчення дифрактограм трьох сортів ацетилсаліцилової кислоти фірми RHODINE і двох зразків фірми Vaishali показало, що між ними не існує істотних розбіжностей, які би виходили за межі похибки і свідчили про можливість існування іншої структури. Абсолютні значення інтенсивності випромінювання можуть значно різнитись, що залежить від розмірів кристалів, кількості основної фракції, об'ємної щільності та деяких інших показників.

Таблиця 5

Парацетамол

Парацетамол atabay				
2 Θ	Θ	d, Å	I	$I_0 = I/I_{max} \cdot 100$
12,10	6,05	7,31430	1360	26,56
14,00	7,00	6,32563	928	18,13
15,60	7,80	5,68027	2920	57,03
16,80	8,40	5,27714	720	
18,20	9,10	4,87424	3720	72,66
19,00	9,50	4,67078	640	12,50
20,50	10,25	4,33228	2000	39,06

23,50	11,75	3,78557	3800	74,22
24,40	12,20	3,64794	5120	100,00
26,60	13,30	3,35102	4600	89,84
27,20	13,60	3,27845	640	12,50
29,30	14,65	3,04808	320	6,25
31,50	15,75	2,84004	184	3,59
32,60	16,30	2,74668	880	17,19
36,40	18,20	2,46819	304	5,94
37,00	18,50	2,42953	520	10,16
38,60	19,30	2,33243	256	5,00
40,20	20,10	2,24321	160	3,13
40,80	20,40	2,21160	120	2,34
41,50	20,75	2,17590	184	3,59
42,50	21,25	2,12699	96	1,88
43,50	21,75	2,08038	120	2,34
48,30	24,15	1,88426	200	3,91

З порівняння таблиць 1-5 було виявлено, що ацетилсаліцилова кислота в комбінованих препаратах у таблетках менш стабільна, ніж у монопрепаратах, і тому є можливість використання кристалічного складу для прогнозування стабільності препаратів.