



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60350

(13) U

(51) МПК (2011.01)  
C07D 209/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КРИСТАЛІЧНОГО СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

1

2

(21) u201102125

(22) 23.02.2011

(24) 10.06.2011

(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

(72) ТРИКОЛІЧ ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ

(73) ТРИКОЛІЧ ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ

(57) 1. Спосіб одержання кристалічного складу лікарського препарату у формі таблеток, до складу якого входять інгредієнти в кристалічній формі, включаючи валсартан і допоміжні речовини, що

здійснюють методом рентгеноструктурного аналізу

при випромінюванні  $1,5405 \text{ \AA}$ , який відрізняється тим, що одержують наступний кристалічний склад лікарського препарату, в якому як допоміжні речовини використовують мікрокристалічну целюлозу, кроскармелозу натрію, аеросил, тальк, магнію стеарат, кальцію гідрофосфат дигідрат, гідроксипропілцелюлозу:

Діокор соло					
$2\theta$	$\theta$	$d, \text{ \AA}$	$I$	$I_0=I/I_{\max} \cdot 100$	
9,50	4,75	9,30464	688	72,88	в, тальк
11,70	5,85	7,55953	424	44,92	кф
19,00	9,50	4,66835	200	21,19	вал, кф
21,00	10,50	4,22805	240	25,42	кф
25,40	12,70	3,50473	664	70,34	вал
28,80	14,40	3,09824	944	100,00	вал, тальк
29,50	14,75	3,02630	256	27,12	кф, вал
30,70	15,35	2,91068	104	11,02	кф
34,50	17,25	2,59829	136	14,41	кф
37,00	18,50	2,42827	80	8,47	кф
38,00	19,00	2,36663	120	12,71	вал
38,70	19,35	2,32542	64	6,78	вал
41,50	20,75	2,17477	40	4,24	кф
42,20	21,10	2,14030	56	5,93	кф

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що утворення кристалічного складу таблеток обумов-

лено валсартаном з наступними показниками кристалічності:

Валсартан				
$2\theta$	$\theta$	$d, \text{ \AA}$	$I$	$I=I/I_{\max} \cdot 100$
5,8	2,90	15,23732	784	42,24
14,50	7,25	6,10861	1360	73,30
22,60	11,30	3,93425	1856	100,00

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що утворення кристалічного складу таблеток обумов-

лено кальцію гідрофосфату дигідратом з наступними показниками кристалічності:

(13) U

(11) 60350

(19) UA

2 $\theta$	$\theta$	d, Å	n	I=n*80	I=I/I <sub>max</sub> *100
11,60	5,80	7,62843	19,1	1528	100,00
21,00	10,50	4,23024	9,5	760	49,74
23,50	11,75	3,78557	1,3	104	6,81
26,60	13,30	3,35102	2,6	208	13,62
29,40	14,70	3,03794	9,5	760	49,74
30,50	15,25	2,93083	4	320	20,94
31,30	15,65	2,85773	1	80	5,24
34,40	17,20	2,60697	4,2	336	21,99
37,00	18,50	2,42953	1,7	136	8,90
40,00	20,00	2,25396	0,6	40	2,62
41,60	20,80	2,17090	1,7	136	8,90
42,00	21,00	2,15114	2	160	10,47
43,00	21,50	2,10341	1	80	5,24

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що утворення кристалічного складу таблеток обумовлено тильком з наступними характерними значен-

нями кристалічності: I<sub>відн.</sub> для тильку при d= 9,4 Å , 4,69 Å , 3,1 Å .

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що прогнозує за допомогою кристалічного складу якість критичних показників в таблетках валсартану.

Корисна модель належить до медицини, а саме - до кардіології, де як антигіпертензивні препарати використовуються тверді лікарські форми, які містять валсартан.

Валсартан - кристалічний порошок білого або майже білого кольору, добре розчиняється в 96% спирті та в метанолі, помірно розчиняється в етилацетаті, практично не розчиняється у воді. Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Валсартан має асиметричний атом вуглецю, тому є оптично-активною речовиною, яка має два оптично активні ізомери.

Відомо, що всі форми валсартану фармакологічно активні [EP 1950204 A1 C07D257/04/41, A61K31/00], проте для досягнення повної біоеквівалентності необхідна єдність структури. Визначення кристалічної структури діючих речовин забезпечує відтворюваність застосованої лікарської субстанції за показниками, які залишаються за межами аналітичних сертифікатів, але впливають на відтворюваність технології. Це дозволяє запобігти можливостям фальсифікації.

Структурні дослідження особливо важливі для валсартану тому, що він має багато поліморфних форм, деякі з яких нестабільні.

В патенті фірми TevaPharm CA 2519490. C07D257/04, A/61K31/41, 23.03.2004 визначили поліморфні форми валсартану та їх стабільність і показали можливість існування 16 поліморфних форм, які також можуть бути частково аморфними.

Kumar A. etall. в патенті фірми IPISA Lab.LTD Індія, PCT WO2007017897, 15.02.2007, C07D254/04 встановили також структури A, B, C і D, які мають аморфну складову від 15 до 50% і мають різні температури плавлення від 96 до 116°C.

В обох патентах показана можливість переходу одної форми в іншу, а також зміни кількості аморфної складової в частково аморфних формах.

Відомо визначення кристалічного складу комбінованого лікарського препарату валсартану з гідрохлортіазидом у формі таблеток наведеного у таблиці 1:

Таблиця 1

2 $\theta$	$\theta$	d, Å	I	I=I/I <sub>max</sub> *100	Фаза
6,6	3,30	13,39206	144	6,36	валсартан
9,50	4,75	9,30947	1376	60,99	Вал+гідрохл+тальк
12,00	6,00	7,37503	176	7,80	Вал+гідрохл
13,00	6,50	6,80988	240	10,64	Вал+гідрохл
15,00	7,50	5,90610	672	29,79	Валсартан
16,50	8,25	5,37241	960	42,55	Вал+гідрохл

Продовження таблиці 1

19,10	9,55	4,64655	1856	82,27	Гідрохлортіазид
21,00	10,50	4,23024	1360	60,28	Вал+гідрохл
22,60	11,30	3,93425	2256	100,00	Валсартан
26,20	13,10	3,40126	256	11,35	Вал+гідрохл
28,00	14,00	3,18657	80	3,55	Вал+гідрохл
28,80	14,40	3,09985	1260	55,85	Гідрохлортіазид
29,50	14,75	3,02787	32	1,42	Вал+гідрохл
33,60	16,80	2,66718	80	3,55	Вал+гідрохл
36,00	18,00	2,49469	160	7,09	Гідрохлортіазид
37,80	18,90	2,37993	48	2,13	Гідрохлортіазид

[UA №41304, C07D209/00, 2009].

В зазначеному патенті визначено кристалічний склад комбінованого лікарського препарату валсартану з гідрохлортіазидом у формі таблеток.

В основу корисної моделі поставлено задачу способу одержання кристалічного складу лікарського препарату валсартану для прогнозування якості і для запобігання фальсифікації таблеток шляхом визначення кристалічних компонентів таблеток, а також їх можливій зміні під час здійснення технологічних операцій.

Вибрано показники якості, які являються критичними для даного препарату. Такими показниками є механічна твердість, кінетика вивільнення діючої речовини in vitro при різних pH.

Поставлену задачу вирішують тим, що в способі одержання кристалічного складу лікарського препарату валсартану у формі таблеток, до скла-

ду якого входять інгредієнти в кристалічній формі, включаючи валсартан і допоміжні речовини, методом рентгеноструктурного аналізу при випроміню-

ванні 1,5405 Å, згідно з корисною моделлю, одержують наступний кристалічний склад лікарського препарату, в якому як допоміжні речовини використовують мікрокристалічну целюлозу, кроскармелозу натрію, аеросил, тальк, магнію стеарат, кальцію гідрофосфат дигідрат, гідроксипропілцелюлозу. Аналіз дифрактограм визначає за рахунок яких компонентів утворюється кристалічний склад лікарського препарату і які показники цього складу є незалежними. Таблетки готуються методом вологої грануляції з використанням псевдокиплячого шару і мають наступний кристалічний склад, наведений у таблиці 2.

Таблиця 2

Діокор соло					
2θ	θ	d, Å	I	I=I <sub>max</sub> *100	
9,50	4,75	9,30464	688	72,88	В, тальк
11,70	5,85	7,55953	424	44,92	кф
19,00	9,50	4,66835	200	21,19	вал, кф
21,00	10,50	4,22805	240	25,42	кф
25,40	12,70	3,50473	664	70,34	вал
28,80	14,40	3,09824	944	100,00	вал, тальк
29,50	14,75	3,02630	256	27,12	кф, вал
30,70	15,35	2,91068	104	11,02	кф
34,50	17,25	2,59829	136	14,41	кф
37,00	18,50	2,42827	80	8,47	кф
38,00	19,00	2,36663	120	12,71	вал
38,70	19,35	2,32542	64	6,78	вал
41,50	20,75	2,17477	40	4,24	кф
42,20	21,10	2,14030	56	5,93	кф

Утворення кристалічного складу таблеток обумовлено валсартаном з наступними показниками кристалічності, наведеними у таблиці 3.

Таблиця 3

Валсартан				
2θ	θ	d, Å	I	I <sub>0</sub> =I/I <sub>max</sub> *100
5,8	2,90	15,23732	784	42,24
14,50	7,25	6,10861	1360	73,30
22,60	11,30	13,93425	1856	100,00

Утворення кристалічного складу таблеток обумовлено кальцію гідрофосфату дигідратом з

наступними показниками кристалічності, наведеними у таблиці 4.

Таблиця 4

2θ	θ	d, Å	n	I=n*80	I=I/I <sub>max</sub> *100
11,60	5,80	7,62843	19,1	1528	100,00
21,00	10,50	4,23024	9,5	760	49,74
23,50	11,75	3,78557	1,3	104	6,81
26,60	13,30	3,35102	2,6	208	13,62
29,40	14,70	3,03794	9,5	760	49,74
30,50	15,25	2,93083	4	320	20,94
31,30	15,65	2,85773	1	80	5,24
34,40	17,20	2,60697	4,2	336	21,99
37,00	18,50	2,42953	1,7	136	8,90
40,00	20,00	2,25396	0,6	40	2,62
41,60	20,80	2,17090	1,7	136	8,90
42,00	21,00	2,15114	2	160	10,47
43,00	21,50	2,10341	1	80	5,24

Утворення кристалічного складу таблеток обумовлено тальком з наступними характерними значеннями кристалічності: I<sub>відн</sub>, для тальку при

d=9,4 Å, 4,69 Å, 3,1 Å.

Спосіб одержання кристалічного складу лікарського препарату досягається дослідженням дифрактограм різних зразків таблеток, субстанцій і допоміжних речовин в наступних умовах:

дифрактометр ДРОН 3, скінтіляційний детектор;

мідний антикатод λ = 1,5405 Å°, напруга 40кВ, сила струму 40мА;

розміщення θ – θ;

діапазон вимірювань 5-40°;

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

приріст перед кожним вимірюванням 0,02°;

графітовий монохроматор на відбитому промені.

Отримано дифрактограму запресованих таблеток запропонованого складу, результати якої наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Діокор соло					
2θ	θ	d, Å	I	I <sub>0</sub> =I/I <sub>max</sub> *100	
9,50	4,75	9,30464	688	72,88	вал, тальк
11,70	5,85	7,55953	424	44,92	кф
19,00	9,50	4,66835	200	21,19	вал, кф, тальк
21,00	10,50	4,22805	240	25,42	вал, кф
25,40	12,70	3,50473	664	70,34	вал
28,80	14,40	3,09824	944	100,00	вал. кф тальк
29,50	14,75	3,02630	256	27,12	кф, вал.
30,70	15,35	2,91068	104	11,02	кф
34,50	17,25	2,59829	136	14,41	кф
37,00	18,50	2,42827	80	8,47	кф

Продовження таблиці 5

38,00	19,00	2,36663	120	12,71	вал
38,70	19,35	2,32542	64	6,78	вал
41,50	20,75	2,17477	40	4,24	кф
42,20	21,10	2,14030	56	5,93	кф

Дифрактограма валсартану фірми  
«ZhejiangHuahaiPharmaceuticalCo., Ltd», Китай  
наведено в таблиці 6.

Таблиця 6

Валсартан				
2 $\theta$	$\theta$	d, Å	I	I=I/I <sub>max</sub> *100
5,8	2,90	15,23732	784	42,24
14,50	7,25	6,10861	1360	73,30
22,60	11,30	3,93425	1856	100,00

Кальцію дифосфат наведено в таблиці 7.

Таблиця 7

2 $\theta$	$\theta$	d, Å	N	I=n*80	I=I/I <sub>max</sub> *100
11,60	5,80	7,62843	19,1	1528	100,00
21,00	10,50	4,23024	9,5	760	49,74
23,50	11,75	3,78557	1,3	104	6,81
26,60	13,30	3,35102	2,6	208	13,62
29,40	14,70	3,03794	9,5	760	49,74
30,50	15,25	2,93083	4	320	20,94
31,30	15,65	2,85773	1	80	5,24
34,40	17,20	2,60697	4,2	336	21,99
37,00	18,50	2,42953	1,7	136	8,90
40,00	20,00	2,25396	0,6	40	2,62
41,60	20,80	2,17090	1,7	136	8,90
42,00	21,00	2,15114	2	160	10,47
43,00	21,50	2,10341	1	80	5,24

Тальк, кількість якого в складі таблеток не перевищує 2%, визначається на дифрактограмі Валсартану, таблиця 1, разом з діючою речовиною та наповнювачем при d=9,3 Å, 4,68 Å, 3,1 Å. Характерні значення I<sub>відн</sub> для тальку при d=9,4 Å, 4,69 Å, 3,1 Å.

Аналіз дифрактограми таблеток валсартану і кристалічних складових компонентів показує, що в таблетках значно менший зміст аморфної складової валсартану, ніж в дифрактограмі діючої речовини, незважаючи на те, що таблетки додатково містять аморфні допоміжні речовини в значній кількості, майже до 30%. Це може бути пояснено лише тим, що запропонована технологія приводить до зміни поліморфної структури валсартану з типу X за класифікацією патенту фірми Teva Pharm CA 2519490 C 07D257/04 A/61K31/41 23.03.2004 на поліморфну форму VII. Слід відміти-

ти, що кристалічні структури валсартану, наведені в цьому патенті, мають більшу відносну кількість площин з великою міжплощинною відстанню

15,2 Å, ніж в дослідженому нами зразку діючої субстанції і тому ці кристали майже не визначаються в таблетках. Такий же ефект відмічено в дифрактограмах таблеток ДІОВАН фірми НОВАР-ТІС, який виготовляється методом компактування і був вибраний як прототип для вивчення розчинення таблеток. Порівняльне дослідження розчинення запропонованого складу наведено на малюнках:

на фіг.1 - фіг.3 – зображено кінетику розчинення таблеток 160 мг;

на фіг.4 - фіг.6 – зображено кінетику розчинення таблеток 80 мг.

Дані по фізико-механічним показникам таблеток валсартану 160 мг запропонованого складу в таблиці 8.

Таблиця 8

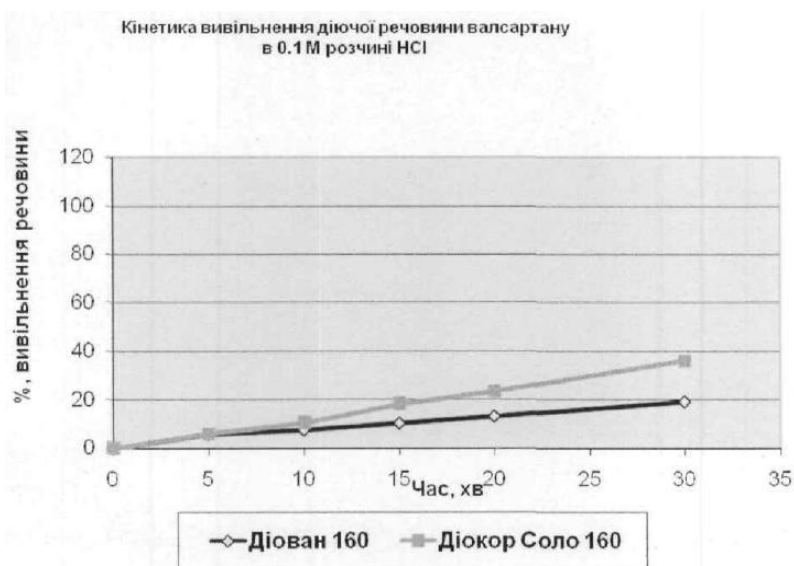
Показники	
Середня вага таблетки, мг	360
Розчинність, %, валсартан	100
Час розпаду, хв.	3
Стирання, %	0,2
Стійкість до роздавлювання, N	106
Висота, мм	4,3
Діаметр, мм	10

Дані по фізико-механічним показникам таблеток валсартану 80 мг запропонованого складу в таблиці 9.

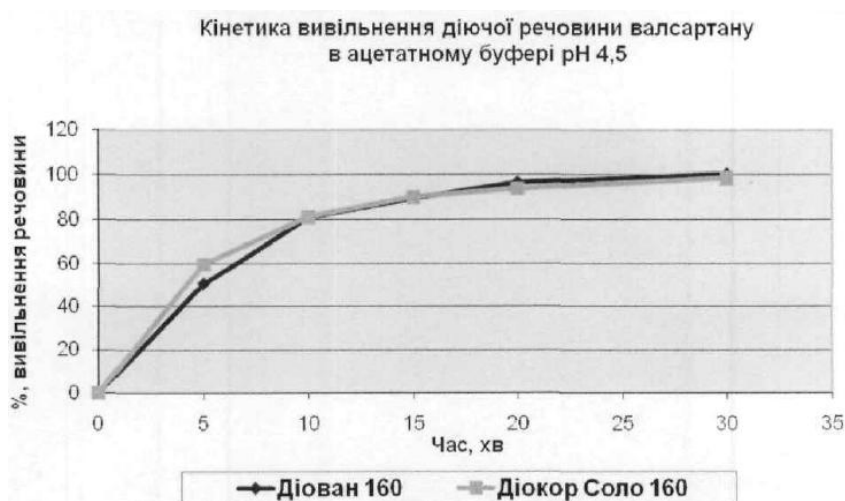
Таблиця 9

Показники	
Середня вага таблетки, мг	185
Розчинність, % Валсартан	100
Час розпаду, хв.	7
Стирання, %	0,3
Стійкість до роздавлювання, N	90
Висота, мм	3,3
Діаметр, мм	8

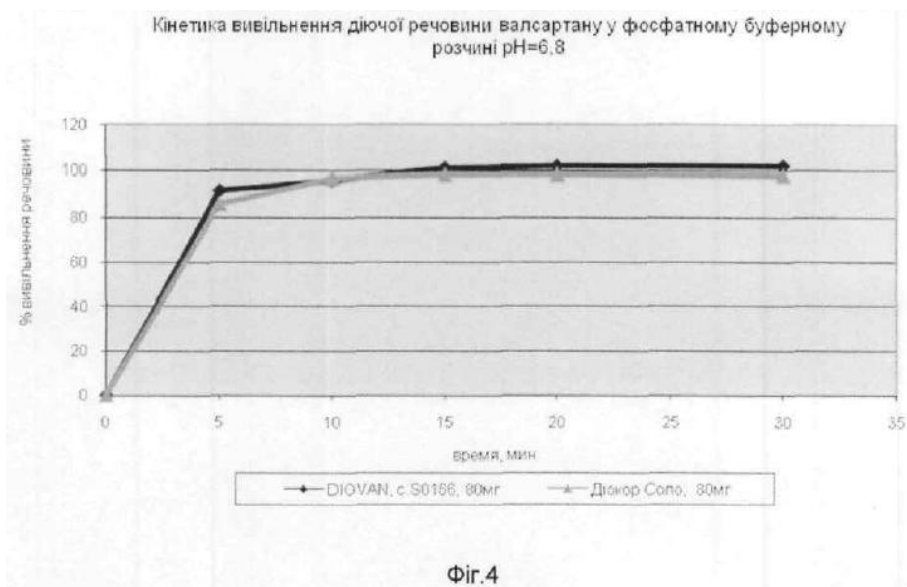
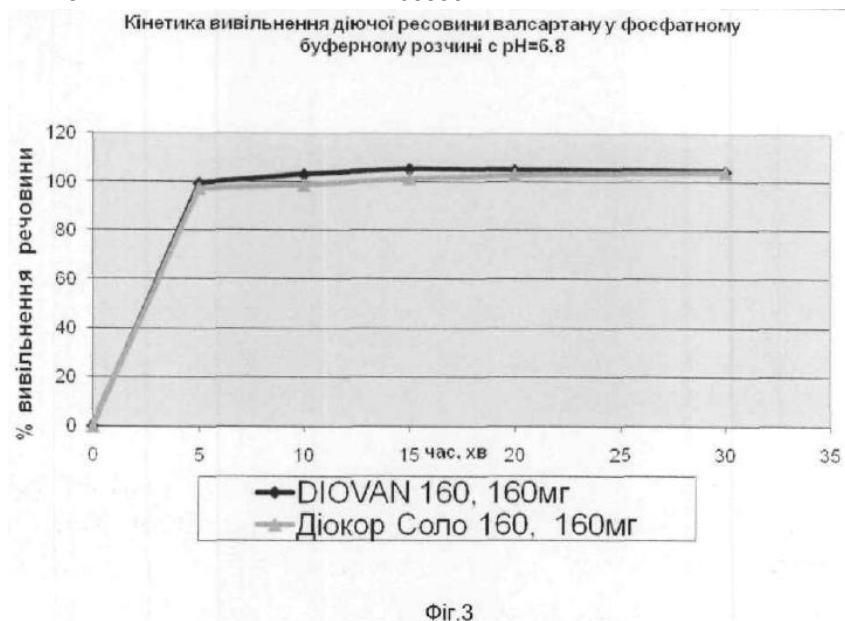
Таким чином, зміна кристалічного складу валсартану і зменшення кількості аморфної частини на дифрактограмах, яке є наслідком технології вологого гранулювання в обладнанні киплячого шару, не приводить до погіршення якості лікарського препарату.



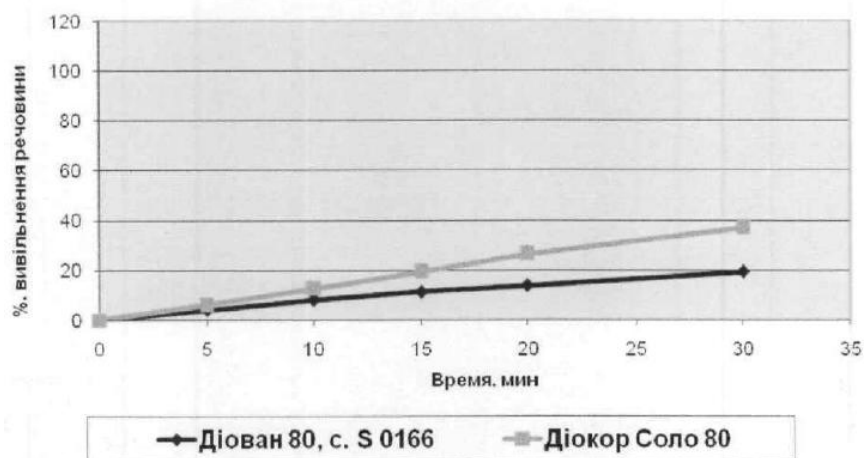
Фіг.1



Фіг.2

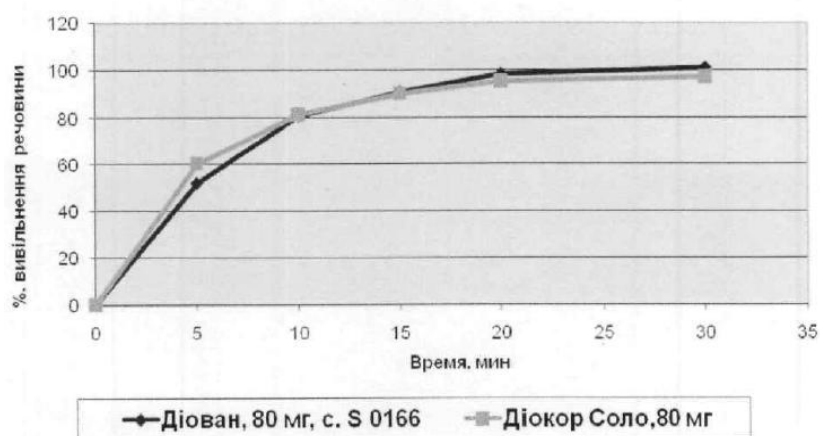


Кінетика вивільнення діючої речовини валсартану у  
0,1 М розчині HCl



Фіг.5

Кінетика вивільнення діючої речовини валсартану  
в ацетатному буфері pH 4,5



Фіг.6