



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41304 (13) U
(51) МПК (2009)
C07D 209/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КРИСТАЛІЧНА СТРУКТУРА КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ВАЛСАРТАНУ З ГІДРОХЛОРТІАЗИДОМ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

1

2

(21) u200900385

(22) 19.01.2009

(24) 12.05.2009

(46) 12.05.2009, Бюл.№ 9, 2009 р.

(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, UA, ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ, UA

(73) ПРИХОДЬКО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ, UA

(57) 1. Кристалічна структура комбінованого лікарського препарату валсартану з гідрохлортіазидом у формі таблеток:

2θ	θ	$d, \text{\AA}$	I	$I=I_{\max} \cdot 100$	Фаза
6,6	3,30	13,39206	144	6,36	валсартан
9,50	4,75	9,30947	1376	60,99	Вал+гідрохл+талък
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
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

2. Кристалічна структура за п. 1, яка відрізняється тим, що валсартан має наступну кристалічну структуру:

2θ	θ	$D, \text{\AA}$	I	$I=I_{\max} \cdot 100$
5,8	2,90	15,23732	784	42,24
6,5	3,25	13,59786	640	34,48
14,50	7,25	6,10861	1360	73,30
22,60	11,30	3,93425	1856	100,00

3. Кристалічна структура за п. 1, яка відрізняється тим, що гідрохлортіазид має наступну кристалічну структуру:

2θ	θ	$d, \text{\AA}$	I	$I_0=I/I_{\max} \cdot 100$
9,60	4,80	9,21272	560	1,81
13,00	6,50	6,80988	80	0,26
16,70	8,35	5,30851	368	1,20
19,40	9,70	4,57537	30880	100,00
21,20	10,60	4,19079	208	0,67
21,60	10,80	4,11407	464	1,50
24,60	12,30	3,61874	80	0,26

(13) U

(11) 41304

(19) UA

26,10	13,05	3,41407	96	0,31
27,00	13,50	3,30227	88	0,28
29,00	14,50	3,07892	3776	12,23
30,90	15,45	2,89380	224	0,73
32,70	16,35	2,73851	96	0,31
34,50	17,25	2,59964	112	0,36
36,00	18,00	2,49469	2400	7,77
37,60	18,80	2,39213	920	2,98
39,50	19,75	2,28133	160	0,50
40,40	20,20	2,23256	288	0,93
42,00	21,00	2,15114	224	0,73
44,40	22,20	2,04028	128	0,41
46,40	23,20	1,95689	128	0,41

Корисна модель належить до медицини, а саме, до кардіології, де як антигіпертензивні препарати вживаються 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. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT₁, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II, не має будь-якої часткової активності антагоністу відносно AT₁ рецепторів, має набагато більшу (приблизно у 20.000 разів) спорідненість з AT₁ рецепторами, ніж з AT₂ рецепторами.

Гідрохлортіазид - кристалічний порошок білого або майже білого кольору, практично нерозчинний у воді, але гіроскопічний на повітрі. Дисперсність: до 0,1мкм становить 1,5%, до 0,5мкм - до 10%, до 0,9мкм - до 95%.

Валсартан має асиметричний атом вуглецю, тому є оптично-активною речовиною, яка має два оптично активні ізомери.

Точкою дії тiazидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців, де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до дії діуретиків і де відбувається пригнічення транспорту іонів Na і Cl. Механізм дії тiazидів пов'язаний з пригніченням насоса Na⁺Cl⁻, що, очевидно, відбувається внаслідок конкуренції за місця транспорту Cl⁻. У результаті цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаковою мірою. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію в сироватці. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому призначення антагоністу рецепторів ангіотензину II зменшує втрату калію, пов'язану з застосуванням тiazидного діуретика.

Відомо, що всі форми валсартану фармакологічно активні [EP 1950204 A1 C07D257/04/41, A61K31], 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. Додатково це дозволяє запобігти можливостям фальсифікації.

Відомо визначення кристалічної структури діючих речовин при застосуванні похідних морфоліну або тіоморфоліну як лікарських речовин при лікуванні деяких психічних розладів [UA №57089, A61P25/04, 2003].

Визначення кристалічної форми лікарської субстанції вважається необхідним для багатьох препаратів, наприклад, періндоприлу [UA №57187, A61K45/00, 2003], особливо в тих випадках, коли можливе утворення різних поліморфних структур. Фармакопея США для карбамазепіну дозволяє використовувати лише одну з 5 відомих поліморфних форм [5 видання, 2005, с.341].

Відомо також визначення кристалічної структури лікарської речовини в твердих лікарських формах, де вона застосовується разом з іншими кристалічними допоміжними речовинами [UA №28988, C07D209/42, 2007].

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

Відомо структури A, B, C і D валсартану, які мають аморфну складову від 15 до 50% і різні температури плавлення від 96 до 116° [PCT WO2007017897, C07D254/04, 15.02.2007], визначені фірмою IPSA Lab.LTD Індія.

Найближчими до корисної моделі, що заявляється, є 16 поліморфних форм валсартану, які можуть бути частково аморфними [CA 2519490 C07D257/04 A/61K31/41 23.03.2004], визначені фірмою Teva Pharm CA.

В зазначеному найближчому аналогу, як і в попередньому аналогу, показана можливість переходу однієї форми в іншу, а також зміни кількості

аморфної складової в частково аморфних формах. Проте не визначена кристалічна структура таблеток.

В основу корисної моделі поставлено задачу визначення кристалічної структури комбінованого препарату валсартану з гідрохлортіазидом у формі таблеток та допоміжних компонентів, що використовуються в його складі і відтворюються в лікарській формі незмінними, для встановлення, з якої

кристалічної субстанції виготовлені таблетки і можливої зміни їх структури під час проведення технологічних операцій, що дозволило би запобігти фальсифікації таблеток.

Поставлену задачу вирішують визначенням кристалічної структури комбінованого лікарського препарату валсартану з гідрохлортіазидом у формі:

2 θ	θ	d, Å	I	$I=I/I_{\max} \cdot 100$	Фаза
6,6	3,30	13,39206	144	6,36	валсартан
9,50	4,75	9,30947	1376	60,99	Вал+гідрохл+талък
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
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

Валсартан у комбінованому лікарському препараті валсартану з гідрохлортіазидом у формі таблеток має наступну кристалічну структуру:

2 θ	θ	D, Å	I	$I=I/I_{\max} \cdot 100$
5,8	2,90	15,23732	784	42,24
6,5	3,25	13,59786	640	34,48
14,50	7,25	6,10861	1360	73,30
22,60	11,30	3,93425	1856	100,00

Гідрохлортіазид у комбінованому лікарському препараті валсартану з гідрохлортіазидом у формі таблеток має наступну кристалічну структуру:

2 θ	θ	d, Å	I	$I=I/I_{\max} \cdot 100$
9,60	4,80	9,21272	560	1,81
13,00	6,50	6,80988	80	0,26
16,70	8,35	5,30851	368	1,20
19,40	9,70	4,57537	30880	100,00
21,20	10,60	4,19079	208	0,67
21,60	10,80	4,11407	464	1,50
24,60	12,30	3,61874	80	0,26
26,10	13,05	3,41407	96	0,31
27,00	13,50	3,30227	88	0,28
29,00	14,50	3,07892	3776	12,23
30,90	15,45	2,89380	224	0,73
32,70	16,35	2,73851	96	0,31
34,50	17,25	2,59964	112	0,36
36,00	18,00	2,49469	2400	7,77
37,60	18,80	2,39213	920	2,98
39,50	19,75	2,28133	160	0,50
40,40	20,20	2,23256	288	0,93
42,00	21,00	2,15114	224	0,73
44,40	22,20	2,04028	128	0,41
46,40	23,20	1,95689	128	0,41

Порівняльні дослідження кінетики розчинення таблеток пояснюються графіками.

На Фіг.1 - зображено дифрактограму валсартану;

на Фіг.2 - дифрактограму валсартану 80мг, гідрохлортіазиду 12,5мг;

на Фіг.3 - дифрактограму Ко-Діовану 80.

Кристалічна структура одержана при дослідженні дифрактограм різних зразків таблеток і субстанції в наступних умовах:

дифрактометр ДРОН 3, скінтіляційний детектор;

мідний антикатод $\lambda=1,5405\text{\AA}$, напруга 40кВ, сила струму 40мА;

розміщення $\theta-\theta$;

діапазон вимірювань $5-40^\circ$;

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

приріст перед кожним вимірюванням $0,02^\circ$;

графітовий монохроматор на відбитому промені.

Цим же методом отримана дифрактограма запресованих таблеток Ко-Діовану 80/12,5мг, результати якої наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

Ко-Діован, таблетки 80/12,5 мг					
2θ	θ	d, Å	I	$I/I_{\max} \cdot 100$	
6,60	3,30	13,39206	144	6,43	Валсартан
9,60	4,80	9,21272	1024	45,71	Вал+гідрохл+талък
15,00	7,50	5,90610	992	44,29	Валсартан
16,70	8,35	5,30851	1344	60,00	Вал+гідрохл
17,80	8,90	4,98286	432	19,29	Вал+гідрохл
19,20	9,60	4,62257	1008	45,00	Гідро хлор.
22,60	11,30	3,93425	2240	100,00	Валсартан
27,00	13,50	3,30227	176	7,86	Вал+гідрохл
27,80	13,90	3,20904	640	28,57	Вал+гідрохл
29,90	14,95	2,98826	48	2,14	Вал+гідрохл
32,40	16,20	2,76317	64	2,86	Вал+гідрохл
33,60	16,80	2,66718	80	3,57	Вал+гідрохл
34,80	17,40	2,57791	64	2,86	гідрохлортіазид
35,60	17,80	2,52179	112	5,00	гідрохл
36,90	18,45	2,43588	48	2,14	Вал+гідрохл
38,20	19,10	2,35592	64	2,86	гідрохлортіазид
39,50	19,75	2,28133	48	2,14	гідрохлортіазид
40,20	20,10	2,24321	64	2,86	Вал+гідрохл
41,10	20,55	2,19614	80	3,57	Вал+гідрохл
45,00	22,50	2,01446	160	7,14	Вал+гідрохл

З дифрактограми Ко-Діовану видно, що валсартан має два послідовні максимуми, поєднані з максимумами гідрохлортіазиду. Це найбільш відповідає X-поліморфній формі [US №6294197,

A61/K31/54, 2001]. Виготовлені згідно з корисною моделлю таблетки валсартану з гідрохлортіазидом 80/12,5 і 160/12,5 мають такі дифрактограми з гідрохлортіазидом.

Таблиця 7

Діокор 80/12,5					
2θ	θ	D, Å	I	$I/I_{\max} \cdot 100$	Фаза
1	2	3	4	5	6
6,6	3,30	13,39206	144	6,36	валсартан
9,50	4,75	9,30947	1376	60,99	Вал+гідрохл+талък
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
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

Продовження таблиці 7

1	2	3	4	5	6
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
40,40	20,20	2,23256	32	1,42	Вал+гідрохл
41,80	20,90	2,16097	48	2,13	Вал+гідрохл
43,00	21,50	2,10341	32	1,42	Вал+гідрохл

В таблиці 8 у дифрактограмі валсартану з гіпотіазидом 160/12,5 наведені 20, які мають най-

більш суттєву відносну інтенсивність і є, таким чином, характеристичними.

Таблиця 8

Діокор 160/12,5					
2θ	θ	d, Å	I	I=I _{max} *100	фаза
6,6	3,30	13,39206	144	6,36	валсартан
9,50	4,75	9,30947	1920	61,54	Вал+гідрохл+талък
12,00	6,00	7,37503	176	5,64	Вал+гідрохл
13,00	6,50	6,80988	240	7,69	Вал+гідрохл
15,00	7,50	5,90610	672	21,54	Валсартан
16,50	8,25	5,37241	960	30,77	валсартан
19,10	9,55	4,64655	2960	94,87	гідрохл
22,60	11,30	3,93425	3120	100,00	валсартан
28,80	14,40	3,09985	2000	64,10	гідрохл
36,00	18,00	2,49469	320	10,26	гідрохлортіазид
37,80	18,90	2,37993	64	2,05	гідрохлортіазид

З порівняння таблиць 6, 7, 8 можна зробити висновок про те, що структура таблеток згідно з корисною моделлю та таблеток найближчого аналога практично однакова. Не має можливості визначити, з яких компонентів виготовлено найближчий аналог, але визначена кристалічна структура

компонентів, які використовувались при виготовленні цих таблеток.

Дифрактограма валсартану фірми «Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd», Китай, наведена в таблиці 9.

Таблиця 9

Валсартан				
2θ	θ	d, Å	I	I=I _{max} *100
5,8	2,90	15,23732	784	42,24
6,5	3,25	13,59786	640	34,48
14,50	7,25	6,10861	1360	73,30
22,60	11,30	3,93425	1856	100,00

Ці дані свідчать про те, що валсартан має X-кристалічну форму US 6294197, A61/K31/54, 2001. В цій формі присутня значна кількість аморфної фази, яка в подальшому впливає на структуру фаз препарату.

Дифрактограми двох серій гідрохлортіазиду фірми «Changzhou Pharmaceutical Factory», Китай, наведені в таблицях 10, 11.

Таблиця 10

гідрохлортіазид				
2θ	θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100
1	2	3	4	5
9,60	4,80	9,21272	560	1,81
13,00	6,50	6,80988	80	0,26

Продовження таблиці 10

1	2	3	4	5
16,70	8,35	5,30851	368	1,20
19,40	9,70	4,57537	30880	100,00
21,20	10,60	4,19079	208	0,67
21,60	10,80	4,11407	464	1,50
24,60	12,30	3,61874	80	0,26
26,10	13,05	3,41407	96	0,31
27,00	13,50	3,30227	88	0,28
29,00	14,50	3,07892	3776	12,23
30,90	15,45	2,89380	224	0,73
32,70	16,35	2,73851	96	0,31
34,50	17,25	2,59964	112	0,36
36,00	18,00	2,49469	2400	7,77
37,60	18,80	2,39213	920	2,98
39,50	19,75	2,28133	160	0,50
40,40	20,20	2,23256	288	0,93
42,00	21,00	2,15114	224	0,73
44,40	22,20	2,04028	128	0,41
46,40	23,20	1,95689	128	0,41

Таблиця 11

гідрохлортіазид				
2θ	θ	d, Å	I	I=I _{max} *100
9,60	4,80	9,21272	960	2,67
13,00	6,50	6,80988	80	0,22
16,70	8,35	5,30851	384	1,07
19,40	9,70	4,57537	36000	100,00
21,20	10,60	4,19079	240	0,67
21,60	10,80	4,11407	592	1,64
24,70	12,35	3,60431	144	0,40
26,10	13,05	3,41407	128	0,36
27,00	13,50	3,30227	192	0,53
28,00	14,00	3,18657	240	0,67
29,00	14,50	3,07892	4160	11,56
30,90	15,45	2,89380	304	0,84
32,80	16,40	2,73038	112	0,31
33,50	16,75	2,67492	64	0,18
34,40	17,20	2,60697	136	0,38
36,00	18,00	2,49469	2832	7,87
37,60	18,80	2,39213	1232	3,42
39,00	19,50	2,30942	112	0,31
39,50	19,75	2,28133	208	0,58
40,40	20,20	2,23256	400	1,11

В таблиці 12 наведені значення експериментальних та розрахованих за правилом адитивності

інтенсивностей діючих речовин притих кутах, де вони проявляються в таблетках самостійно.

Таблиця 12

гідрохлортіазид							
субстанція		Таблетки Діокор 80/12,5			Таблетки Діокор 160/12,5		
2θ	I експер	2θ	I експер	I розрах.	2θ	I експер	I розрах.
19,4	30880	19,1	1856	1764	19,1	1208	2960
29,00	3776	28,8	1260	238	28,8	1408	2000
36,00	2832	36,0	162	160	36,00	320	111

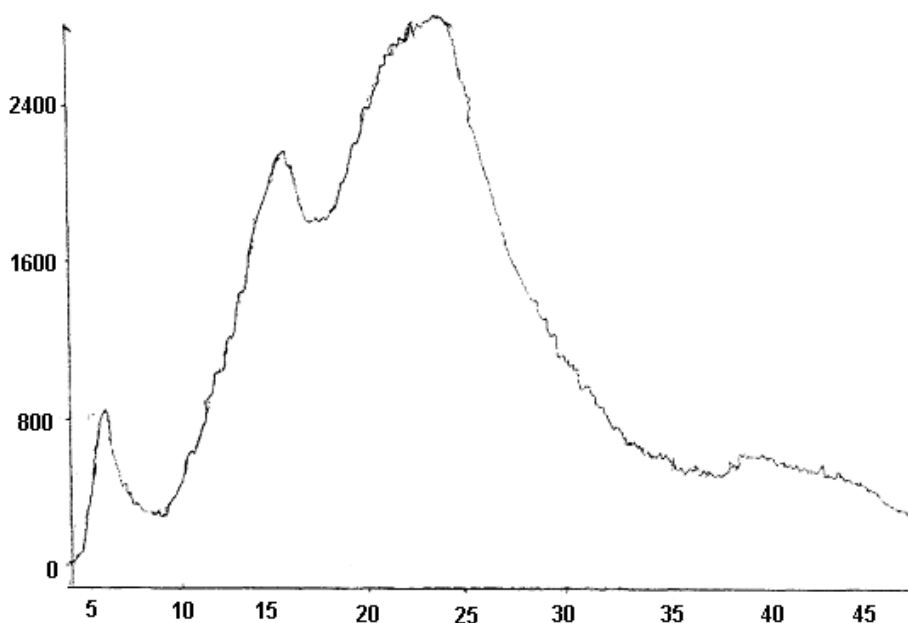
Продовження таблиці 12

валсартан							
субстанція		Таблетки Діокор 80/12,5			Таблетки Діокор 160/12,5		
2 θ	I експер	2 θ	I експер	I розрах.	2 θ	I експер	I розрах.
6,5	640	6,6	144	234	6,6	144	320
14,5	1360	15,00	672	497	15,00	672	680
22,60	1856	22,60	2256	678	22,60	3120	928

Порівняння даних таблиць 6-12 показують, що інтенсивність найінтенсивніших ліній гідрохлортіазиду на кутах 19,4А, 29А, 36А в дифрактограмах лікарської форми мають інші значення, ніж вони могли би бути з міркувань адитивності, якщо брати до уваги кількість гідрохлортіазиду в таблетках, аналогічні результати маємо і для валсартану. Ці дані не дають змогу однозначно встановити закономірності збільшення або зменшення цих показників. На кутах 9,6А, 24,3А, 28А інтенсивність в таблетках навіть більша, ніж в самих компонентах. Ці дані, а також часткові відхилення значень кутів дають змогу прийти до висновку, що при утворенні

цих таблеток здійснюються перерозподіли фаз. Дифрактограма валсартану показує, що міжплощинні відстані, які обумовлюють максимуми на дифрактограмі, належать кристалічним структурам малих розмірів. (Фіг.1). Дифрактограми таблеток (Фіг.2, 3) показують, що в таблетках ці кристалічні фази мають кристали більших розмірів.

Порівняння Фіг.2 та Фіг.3 і таблиць 1, 2, 3 дає змогу зробити ще один висновок - незалежно від способу приготування (компактування сухих порошків або досить специфічна волога грануляція) таблетки утворюють однакову структуру з кристалами однакових розмірів.



Фіг. 1

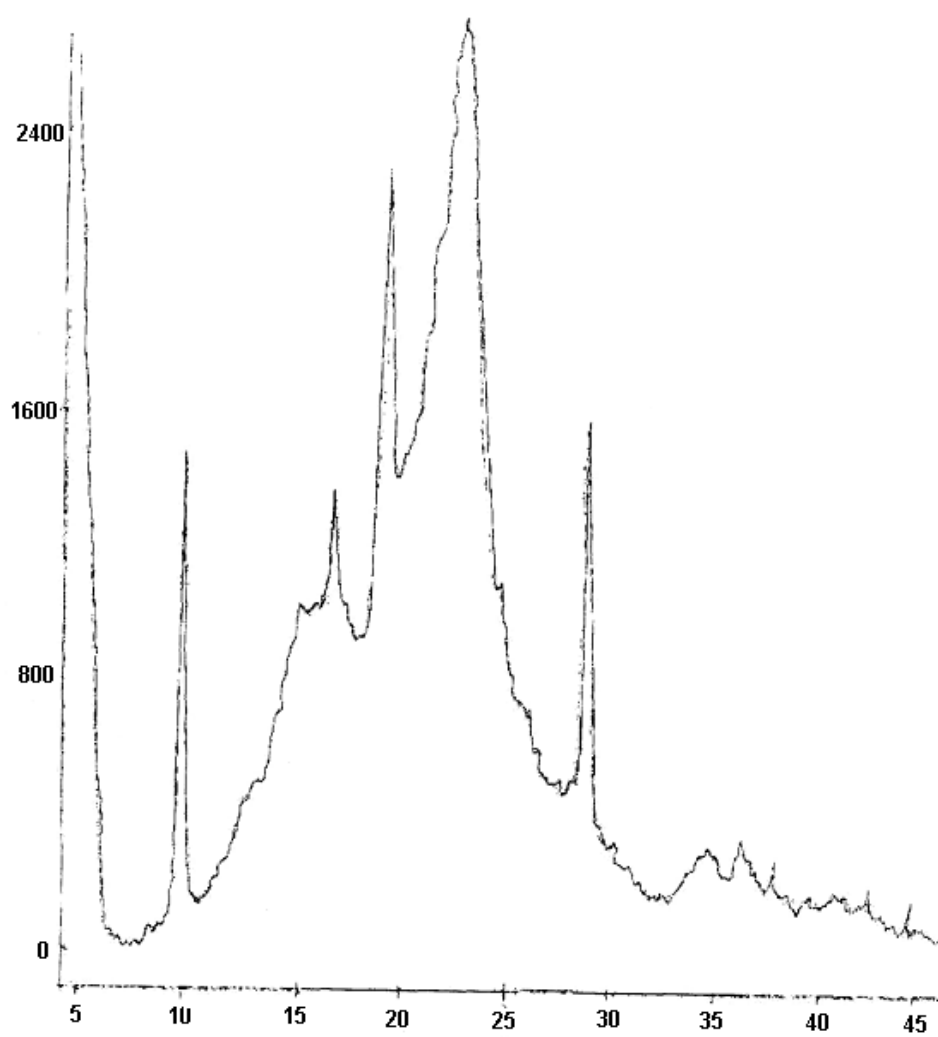
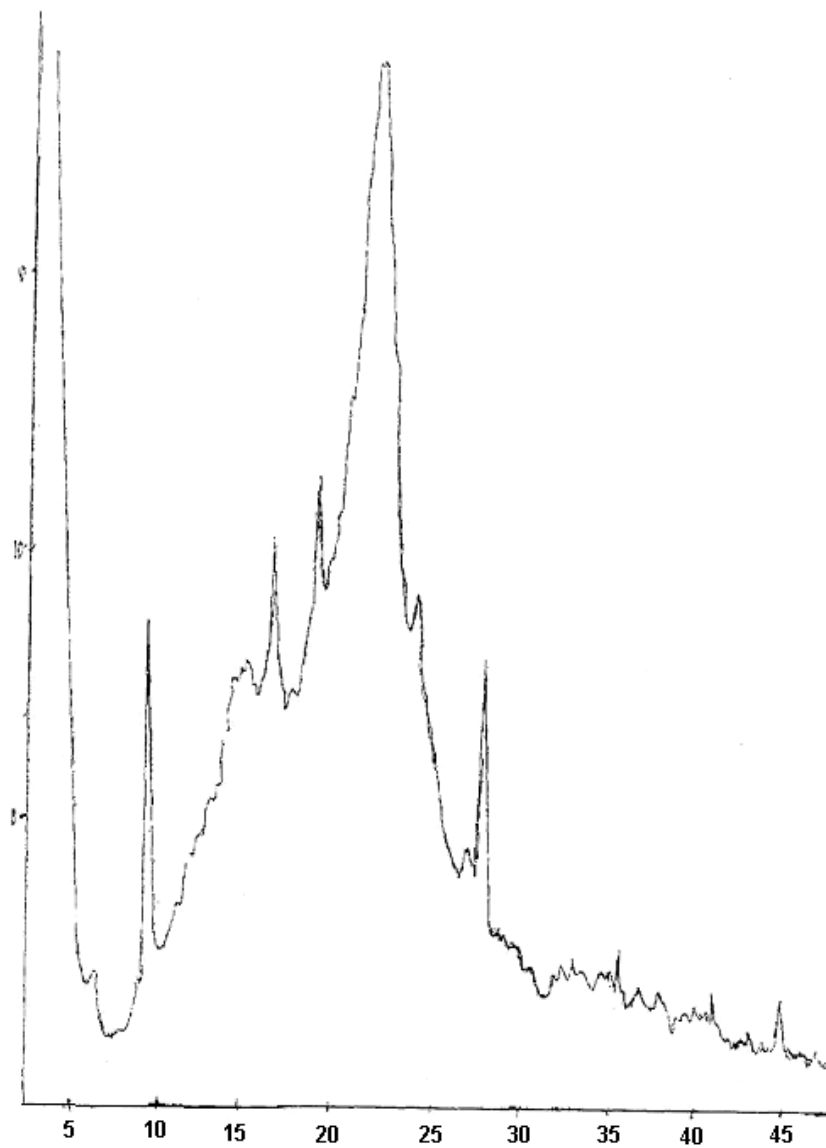


Fig. 2



Фіг. 3