



(51) МПК

A61K 31/495 (2006.01)*A61K 9/36* (2006.01)*A61K 9/22* (2006.01)*A61J 3/10* (2006.01)*A61P 9/10* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005103742/15, 14.02.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.02.2005

(45) Опубликовано: 20.08.2006 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 4370329 A, 25.01.1983. SU 1318161
A3, 15.06.1987. RU 2212885 C2, 27.09.2003. RU
2003136045 A, 27.05.2005.

Адрес для переписки:

121165, Москва, Г-165, а/я 15, ООО "ППФ-
ЮСТИС", Пат. пов. Л.С. Пилишкиной, рег. № 895

(73) Патентообладатель(и):

Закрытое акционерное общество
"Фармацевтическое предприятие "Оболенское"
(RU)(54) ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ОБЛАДАЮЩАЯ АНТИАНГИНАЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ, И СПОСОБ
ЕЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

(57) Реферат:

Лекарственная форма состоит из ядра,
содержащего в мас. %: триметазидина
дигидрохлорид 9.0-32.0, гидроксипропилцеллюлозу
3.0-10.5, гидроксиэтилцеллюлозу 18.5-67.2, натрия
альгинат 0.1-0,6, кальций фосфат дигидрат 19.0-
28.5, магний стеариновокислый 0.5-2.0, тальк 0.5-
2.0, и оболочки, содержащей следующие
компоненты, в мас. %: один компонент, выбранный
из группы, включающей
гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу
водорастворимую или гидроксипропилцеллюлозу

0.6-2.7, твин-80 0.3-1.2, двуокись титана
пигментную 0.1-1.0, железа оксид красный 0.1-0.8.
Способ изготовления лекарственной формы
осуществляется влажным гранулированием,
таблетированием полученных гранул и нанесением
оболочки из водной суспензии, предпочтительно,
распылением. Высвобождение триметазидина
дигидрохлорида в организме из новой
лекарственной формы осуществляется за 8 часов,
что обеспечивает постоянный уровень препарата в
крови. 2 н. и 1 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/495 (2006.01)*A61K 9/36* (2006.01)*A61K 9/22* (2006.01)*A61J 3/10* (2006.01)*A61P 9/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005103742/15, 14.02.2005**(24) Effective date for property rights: **14.02.2005**(45) Date of publication: **20.08.2006 Bull. 23**

Mail address:

**121165, Moskva, G-165, a/ja 15, OOO "PPF-
JuSTIS", Pat. pov. L.S. Pilishkinoj, reg. № 895**

(73) Proprietor(s):

**Zakrytoe aktsionernoe obshchestvo
"Farmatsevticheskoe predpriyatje "Obolenskoe"
(RU)**

(54) **MEDICINAL FORMULATION POSSESSING ANTI-ANGINAL EFFECT AND METHOD FOR ITS PREPARING**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to a medicinal formulation consisting of a core comprising the following components, wt.-%: trimetazidine dihydrochloride, 9.0-32.0;

hydroxypropylcellulose, 3.0-10.5;

hydroxyethylcellulose, 18.5-67.2; sodium

alginate, 0.1-0.6; calcium phosphate dihydrate,

19.0-28.5; magnesium stearate, 0.5-2.0; talc, 0.5-

2.0, and envelope comprising the following

components, wt.-%: one component chosen from the

group including hydroxypropylcellulose, water-

soluble methylcellulose or

hydroxypropylcellulose, 0.6-2.7; Tween-80, 0.3-1.2; pigment titanium dioxide, 0.1-1.0 and red iron oxide, 0.1-0.8. Method for preparing the medicinal formulation is carried out by wet granulation, tableting prepared granules and applying the envelope from an aqueous suspension by spraying preferably. Release of trimetazidine dihydrochloride in the body from the new proposed formulation is carried out for 8 h that provides the constant level of the preparation in blood.

EFFECT: improved preparing method, valuable pharmaceutical properties of formulation.

3 cl, 2 tbl, 1 ex

Изобретение относится к области медицины, в частности к фармации, может быть использовано в производстве твердых лекарственных форм препаратов, оказывающих антиангинальное действие, и может быть использовано для лечения коронарной болезни сердца, профилактики приступов стенокардии, лечения кохлеовестибулярных нарушений ишемической природы, таких как головокружение, шум в ушах, нарушения слуха. Известна лекарственная форма, обладающая антиангинальным действием, представляющая собой таблетку, состоящую из ядра и оболочки и содержащую в качестве активного вещества ядра производное пиперазина, а также вспомогательные вещества: крахмал, лактозу, кальция стеарат.

Способ получения данной формы предусматривает смешивание активного действующего начала с вспомогательными средствами, последующее увлажнение полученной смеси и грануляцию полученной увлажненной смеси. Затем гранулят сушат, опудривают стеаратом кальция и таблетуют (патент США №4370329, опубл. 25.01.1983).

К недостаткам описанной лекарственной формы, а также к способу ее изготовления относится то, что описанный препарат обладает коротким действием и требует приема трижды в день для достижения удовлетворительного терапевтического эффекта.

Задачей изобретения является создание отечественного доступного препарата, обладающего высокой биодоступностью, пролонгированным сроком действия и содержащего менее сложные в технологическом плане компоненты.

Поставленная задача решается тем, что в лекарственной форме, обладающей антиангинальным действием, состоящей из ядра и оболочки, ядро содержит в качестве активного действующего вещества триметазидина дигидрохлорид и в качестве вспомогательных веществ кальция фосфат дигидрат, магний стеариновокислый и дополнительно гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, натрия альгинат и тальк, а оболочка содержит двуокись титана пигментную, железа оксид красный и дополнительно содержит твин-80 и один компонент, выбранный из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу водорастворимую или гидроксипропилцеллюлозу, при следующем содержании

Триметазидина дигидрохлорид	9.0-32.0
Гидроксипропилцеллюлоза	3.0-10.5
Гидроксипропилцеллюлоза	18.5-67.2
Натрия альгинат	0.1-0.6
Кальций фосфат дигидрат	19.0-28.5
Магний стеариновокислый	0.5-2.0
Тальк	0.5-2.0
Гидроксипропилметилцеллюлоза, или метилцеллюлоза водорастворимая, или гидроксипропилцеллюлоза	0.6-2.7
Твин-80	0.3-1.2
Двуокись титана пигментная	0.1-1.0
Железа оксид красный	0.1-0.8

Поставленная задача также решается способом изготовления данной лекарственной формы, в соответствии с которым смешивают триметазидина дигидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозу, увлажняют эту смесь водным раствором альгината натрия, перемешивают, проводят влажную грануляцию, последующую сушку, сухую грануляцию, опудривание смесью гидроксипропилцеллюлозы, кальция фосфата дигидрата, магния стеариновокислого и талька с последующим таблетированием и нанесением оболочки из водной суспензии, содержащей твин-80, двуокись титана и оксид железа красный и один компонент из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу метилцеллюлозу водорастворимую и гидроксипропилцеллюлозу оксипропилметилцеллюлозу.

Сущность изобретения состоит в следующем.

Использование триметазидина в качестве активного вещества нормализует энергетический метаболизм клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии, предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ. Таким образом, препарат обеспечивает

нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза.

Триметазидин замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацетил-КоА тиолазы, что приводит к повышению окисления

5 глюкозы и к восстановлению сопряжения между гликолизом и окислительным декарбоксилированием и, как было показано, обуславливает защиту миокарда от ишемии. Переключение окисления жирных кислот на окисление глюкозы лежит в основе антиангинального действия триметазидаина.

10 Состав вспомогательных компонентов ядра, в качестве которых используются кальций фосфат дигидрат, магний стеариновокислый, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрия альгинат и тальк в заявленных соотношениях, подобран таким образом, чтобы обеспечить постепенное высвобождение триметазидаина в организме, обуславливающее его пролонгированное действие, а также обеспечить высокую механическую прочность таблетки при небольшом усилии прессования в процессе

15 изготовления лекарственной формы и стабильность действующего вещества при хранении. Использование для оболочки таких веществ в совокупности, как двуокись титана пигментную, железа оксид красный, твин-80 и один компонент, выбранный из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу водорастворимую или гидроксипропилцеллюлозу в заявленном соотношении, позволяет получить прочную

20 защитную оболочку, стойкую к внешним воздействиям, обеспечивающую защиту таблетки в течение срока годности при незначительном увеличении массы таблетки.

Изобретение осуществляется следующим образом.

Предварительно просеянный альгинат натрия растворяют в воде очищенной, нагретой до температуры 45-50°C.

25 Затем смешивают просеянные триметазидин дигидрохлорид, гидроксипропилцеллюлозу и добавляют 7% раствор альгината натрия, снова перемешивают. Влажную массу гранулируют и сушат при температуре 60-70°C до остаточной влаги 2,0-3,0%.

Высушенные гранулы охлаждают до комнатной температуры и проводят сухую грануляцию. Сухой гранулят опудривают добавлением просеянных

30 гидроксипропилцеллюлозы, кальция двузамещенного, магния стеариновокислого и талька. Смесь перемешивают до образования однородной таблеточной массы.

Затем массу таблетуют.

Для нанесения покрытия на таблетки-ядра используют водную суспензию, содержащую твин-80, двуокись титана пигментную, железа оксид красный и

35 гидроксипропилметилцеллюлозу, или метилцеллюлозу водорастворимую, или гидроксипропилцеллюлозу.

Нанесение оболочки прекращают по достижении необходимой массы таблетки. Масса таблетки в оболочке составляет 0,205 г, диаметр (8,0±0,03) мм.

Пример.

40 Для получения 7% раствора альгината натрия предварительно просеянный альгинат натрия (0,22 кг) тщательно перемешивали с очищенной водой (2,9 кг), нагретой до температуры 45-50°C.

Затем смешивают просеянные триметазидин дигидрохлорид (15 кг), гидроксипропилцеллюлозу (5,15 кг) и добавляют 3,1 кг 7% раствора альгината натрия, снова перемешивают. Влажную массу гранулируют и сушат при температуре 60-70°C до остаточной влаги 2,0 -3,0%.

Высушенные гранулы охлаждают до комнатной температуры и проводят сухую грануляцию. Сухой гранулят опудривают добавлением просеянных гидроксипропилцеллюлозы (41,2 кг), кальция двузамещенного (21,1 кг), магния

50 стеариновокислого (0,845 кг) и талька (1,27 кг). Смесь перемешивают до образования однородной таблеточной массы.

Затем массу в количестве 84 кг таблетуют.

Для нанесения покрытия на таблетки-ядра используют водную суспензию, содержащую

твин-80 (0,628 кг), двуокись титана пигментную (0,347 кг), железа оксид красный (0,135 кг) и гидроксипропилцеллюлозу (1,304 кг) на 17,0 л воды. Количества компонентов взяты с учетом 15%

Нанесение оболочки путем распыления полученной суспензии прекращают по достижении необходимой массы таблетки. Получают круглые таблетки двояковыпуклой формы красновато-коричневого цвета. Масса таблетки в оболочке составляет 0,205 г., диаметр (8,0±0,03 мм) в количестве 82,4 кг.

В таблице 1 приведен состав полученной в соответствии с данным примером лекарственной формы, а также другие составы, входящие в заявляемое изобретение.

10

Компоненты	Состав 1		Состав 2		Состав 3	
	г	мас.%	г	мас.%	г	мас.%
Ядро						
Триметазидин дигидрохлорид	0.035	17.08	0.018	8,78	0,065	31,7
Гидроксипропилцеллюлоза	0.012	5.85	0,006	2,93	0,021	10,24
Гидроксиэтилцеллюлоза	0.975	47.56	0,1342	65,47	0,0468	22,83
Натрия альгинат медицинский	0.0005	0.24	0,0002	0,1	0,0012	0,59
Кальций фосфат дигидрат	0.05	24.39	0,039	19,0	0,058	28,3
Магний стеариновоокислый	0.002	0.98	0,001	0,5	0,004	1,95
Тальк медицинский	0.003	1.46	0,0016	0,8	0,004	1,95
Масса ядра	0.200	97,56	0,2	97,56	0,2	97,56
Оболочка						
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0.0027	1.32	-	-	-	-
Метилцеллюлоза водорастворимая	-	-	0,0013	0,63	-	-
Гидроксипропилцеллюлоза	-	-	-	-	0,0035	1,7
Твин-80	0.0013	0.63	0,0024	1,17	0,0006	0,3
Двуокись титана пигментная	0.00072	0.35	0,0009	0,47	0,0002	0,1
Красный оксид железа	0.00028	0.14	0,0004	0,2	0,0007	0,34
Масса оболочки	0.005	2.44	0,005	2,44	0,005	2,44
Масса таблетки	0.205	100	0,205	100	0,205	100

15

20

25

Полученная в соответствии с приведенными примерами форма отвечает всем необходимым показателям качества, включенным в нормативную документацию. В таблице 2 приведен процент растворения таблеток по предложенному изобретению для составов, приведенных в таблице 1.

30

	Растворение, %		
	Через 1 час	Через 2 часа	Через 8 часов
Состав 1	35,7	58,5	95,4
Состав 2	34,9	56,3	94,1
Состав 3	36,0	59,8	95,9
Норматив	от 25 до 45	от 43 до 63	не менее 80

35

Из таблицы 2 видно, что предложенное соотношение компонентов позволяет получить таблетки с улучшенным модифицированным высвобождением активного вещества, вследствие чего достигается постоянный уровень препарата в крови. Достигнуто повышение растворимости, а следовательно, и биодоступности препарата.

40

Формула изобретения

45

1. Лекарственная форма, обладающая антиангинальным действием, состоящая из ядра, содержащего в качестве активного вещества триметазида дигидрохлорид и в качестве вспомогательных веществ кальций фосфат дигидрат, магний стеариновоокислый, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, натрия альгинат и тальк, и оболочки, нанесенной на ядро, содержащей твин-80, один компонент, выбранный из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу водорастворимую и гидроксипропилцеллюлозу, а также двуокись титана пигментную и железа оксид красный, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

50

Триметазида дигидрохлорид 9,0-32,0

	Гидроксипропилцеллюлоза	3,0-10,5
	Гидроксиэтилцеллюлоза	18,5-67,2
	Натрия альгинат	0,1-0,6
	Кальций фосфат дигидрат	19,0-28,5
5	Магний стеариновокислый	0,5-2,0
	Тальк	0,5-2,0
	Гидроксипропилметилцеллюлоза, или метилцеллюлоза водорастворимая, или гидроксипропилцеллюлоза	0,6-2,7
	Твин-80	0,3-1,2
10	Двуокись титана пигментная	0,1-1,0
	Железа оксид красный	0,1-0,8

2. Способ изготовления лекарственной формы, обладающей антиангинальным действием, охарактеризованной в п.1, заключающийся в том, что смешивают активное вещество триметазидина дигидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозу, увлажняют полученную смесь водным раствором натрия альгината, гранулируют ее, влажный гранулят сушат, осуществляют сухую грануляцию, гранулят опудривают смесью гидроксиэтилцеллюлозы, кальция фосфата дигидрата, магния стеариновокислого и талька и таблетуют, после чего наносят оболочку из водной суспензии, содержащей твин-80, двуокись титана пигментную, железа оксид красный и один компонент из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу водорастворимую и гидроксипропилцеллюлозу.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что нанесение оболочки из водной суспензии осуществляют путем ее распыления.

25

30

35

40

45

50