



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109815** (13) **U**

(51) МПК (2016.01)

A61K 31/00

A61K 9/00

A61P 31/00

A61P 31/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 02042**

(22) Дата подання заявки: **02.03.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.09.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.09.2016, Бюл.№ 17**

(72) Винахідник(и):

Федорович Павло Іванович (UA)

(73) Власник(и):

**Федорович Павло Іванович,
в/ч А2215, м. Бориспіль, 08302 (UA)**

(74) Представник:

Бондаренко Андрій Дмитрович

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО МІСТИТЬ ТВЕРДУ ДОЗОВАНУ ФОРМУ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ДО СКЛАДУ ЯКОЇ ВХОДЯТЬ ІНГІБІТОРИ ВІЛ-ПРОТЕАЗИ

(57) Реферат:

Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції у вигляді твердої дозованої форми, що містить один або більше інгібіторів ВІЛ-протеаз та фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, де як інгібітори ВІЛ-протеаз застосовують ритонавір, лопінавір або їх комбінації. Включає наступні стадії: зважують сировину, просіюють сировину, змішують та просіюють сировину в установленому порядку, отримують гарячий розплав екструдату, охолоджують його та подрібнюють, калібрують отриманий гранулят і опудрюють ковзними та змащувачами речовинами, виготовляють тверду дозовану форму з отриманої маси, пакують лікарський засіб.

UA 109815 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до способу виготовлення фармацевтичної композиції для лікування ВІЛ-інфікованих, що містить тверду дозовану форму для перорального застосування, з однорідним розподіленням діючих речовин, представлених інгібіторами ВІЛ-протеази: лопінавіром, ритонавіром або їх комбінацією. Рівень техніки:

5 Синдром набутого імунodefіциту (СНІД) вперше був описаний і виділений як самостійна нозологічна форма ще в 1981 р.

У 1987 р для лікування ВІЛ-інфекції був схвалений вперше антиретровірусний препарат - АЗТ (зидовудин, Ретровір®).

10 У 1991 р фірми "Roche" і "Bristol-Myers Squibb" розпочали виробництво нуклеозидних інгібіторів зальцитабін (ddC), диданозин (ddI), ставудін (d4T) і ламівудин (ЗТС).

Лопінавір і ритонавір складають третю групу інгібіторів протеази ВІЛ (ІП), які блокують активний центр протеази вірусу і порушують формування вірусних білків: саквінавір (у твердих капсулах [HGC] - Інвіраза; в м'яких капсулах [SGC] - Фортоваза), індинавір (Кріксіван), ритонавір (Хорвір), нелфінавір (Вірасепт), ампренавір (Агенераза) і атазанавір. До цієї ж групи відноситься комбінований препарат, що включає лопінавір і ритонавір.

15 Механізм дії комбінованого препарату, що містить діючі речовини лопінавір і ритонавір, полягає в інгібуванні лопінавіром активного центру ферменту вірусу ВІЛ - протеази, порушенні утворення вірусного капсиду та пригніченні реплікації вірусу ВІЛ з утворенням незрілих вірусних частинок, що не можуть інфікувати клітини організму. Щодо ритонавіру, то він має високий ступінь подібності з деякими формами цитохрому Р450, в результаті чого він підсилює дію (бустера) лопінавіру. До лопінавіру чутливі віруси ВІЛ-1 та ВІЛ-2 та нечутливі протеази людини. До ритонавіру чутливі віруси ВІЛ-1 та ВІЛ-2 і частково чутливі протеази людини.

20 У статті Xiaojie Huang та інші "Efficacy and biological safety of lopinavir/ritonavir based anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients: a meta-analysis of randomized controlled trials", Scientific Reports, 2015 Feb 23, повідомляється про проведення досліджень ефективності і біологічної безпеки лопінавіра та ритонавіра. Результати показують, що лопінавір та ритонавір може ефективно поліпшити імунологічні результати, є відносно безпечним методом для лікування ВІЛ-інфікованих вагітних жінок і для здоров'я новонароджених.

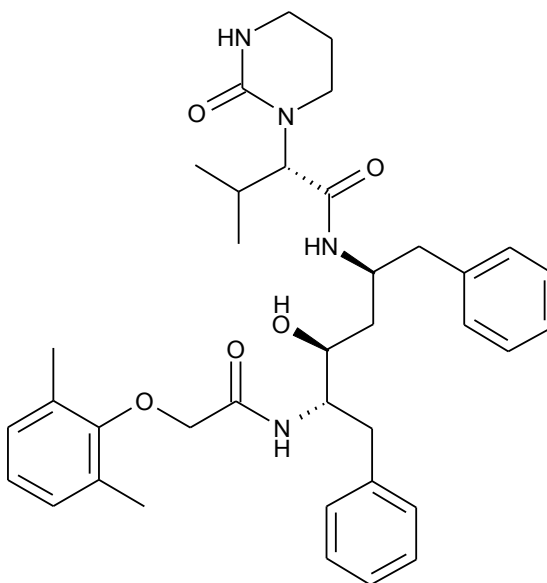
30 У статті Кумарасамі Н. та інші "Lopinavir/Ritonavir Monotherapy as Second-line Antiretroviral Treatment in Resource-Limited Settings: Week 104 Analysis of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5230", Clin Infect Dis. (2015) 60 (10): 1552-1558, повідомляється про проведення відкритого багатоцентрового дослідження в Африці і Азії щодо другої лінії антиретровірусної терапії в умовах обмежених ресурсів, з використанням лопінавіру та ритонавіру, які продемонстрували ефективну противірусну активність у ВІЛ-інфікованих осіб.

35 У статті Камачо А. Ріверо А. "Positioning of lopinavir/ritonavir in antiretroviral treatment schemes", Enferm Infec Microbiol Clin. 2014 Nov;32 Suppl 3:31-4, наводяться дані щодо позиціонування використання лопінавіру та ритонавіру у лікування ВІЛ, і доведено, що як і раніше лопінавір та ритонавір займає важливе місце серед антиретровірусних препаратів.

40 У статті Robyn Teply та інші "Lopinavir/Ritonavir: A Review for 2011", Clinical Medicine Insights: Therapeutics 2011;3 93-102, надається огляд присвячений вивченню фармакокінетики, фармакокінетики, ефективності та безпечності застосування Лопінавір/ритонавір у дітей, підлітків, вагітних жінок і дорослих, в процесі огляду зазначено, що дана терапія, як правило, добре переноситься, є ефективною і розглядається як альтернативна при лікуванні ВІЛ-інфікованих дорослих.

45 У статті Rolón MJ та інші "Lopinavir/ritonavir in new initial antiretroviral treatment strategies", Enferm Infec Microbiol Clin. 2014 Nov; 32 Suppl 3:7-11, надається інформація щодо нових початкових стратегій антиретровірусної терапії лопінавіру та ритонавіру. Надаються дані досліджень, що доводять ефективність застосування схем, що включають лопінавір та ритонавір.

50 Лопінавір (Lopinavir)



(2S)-N-[(2S,4S,5S)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-3-methyl-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-yl)butanamide;

N-(4-(((2,6-dimethylphenoxy)acetyl)amino)-3-hydroxy-5-phenyl-1-(phenylmethyl)pentyl)tetrahydro- α -(1-methylethyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide;

[1S-[1R*(R*),3R*,4R*]]-N-[4[[2-(2,6-Dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenyl-1-(phenylmethyl)pentyl]-tetrahydro- α -(1-methylethyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide;

(α S)-Tetrahydro-N-[(α S)- α -[(2S,3S)-2-hydroxy-4-phenyl-3-[2-(2,6-xylyloxy)acetamido]butyl]phenethyl]- α -(isopropyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide;

(α S)-N-[(1S,3S,4S)-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenyl-1-(phenylmethyl)pentyl]tetrahydro- α -(1-methylethyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide;

(2s,3s,5s)-2-(2,6-dimethylphenoxyacetyl)-amino-3-hydroxy-5-(2-(l-tetrahydropyrimid-2-only)-3-methylbutanoyl)-amino-1,6-diphenyl hexane.

Лопінавір являє собою від білого до світлого жовто-коричневого кольору порошок. Температура плавлення 124-127 °C.

Лопінавір гігроскопічний, практично не розчиняється у воді, але легко розчинний у ряді органічних розчинників. Розчинність у воді $7,7 \times 10^{-3}$ мг/л при температурі 25 °C. Легко розчинний в метанолі і етанолі, розчинний в ізопропанолі. Він стійкий за нормальних умов зберігання, але потребує захисту від УФ-світла.

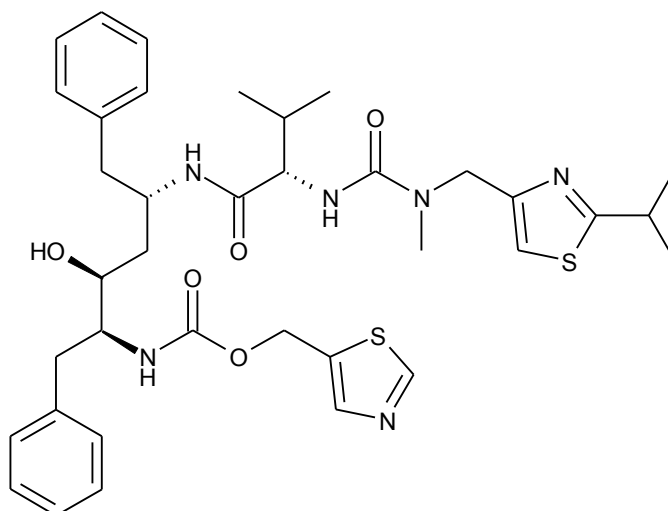
Лопінавір проявляє поліморфізм. Лопінавір існує в аморфній формі і 4-х різних кристалічних формах. Комерційна форма являє собою суміш аморфної форми і типу I кристалічної форми.

Лопінавір має 4 хіральні центри. При використанні стереоселективного способу синтезу, є можливість формування S, S, S, S-енантіомеру. Чистота активної речовини може регулюватись за допомогою чистоти проміжних сполук при синтезі.

Спосіб отримання лопінавіру та його проміжних напівпродуктів описаний у наступних публікаціях заявках:

US8445506 "Polymorphs of lopinavir", дата публікації 21.05.2013; WO2010089753 "Novel polymorphs of lopinavir", дата публікації 12.08.2010; EP2188265 "Process for preparation of amorphous lopinavir", дата публікації 26.05.2010; WO2009004653 "Process for preparing an amorphous form of (2s,3s,5s)-2-(2,6-dimethylphenoxyacetyl)-amino-3-hydroxy-5-(2-(l-tetrahydropyrimid-2-only)-3-methylbutanoyl)-amino-1,6-diphenyl hexane and product thereof", дата публікації 8.01.2009; WO2006100552 "Processes for the preparation of lopinavir and its intermediate - (s)-tetrahydro- α -(1-methylethyl)-2-oxo-1(2h)-pyrimidineacetic acid", дата публікації 28.09.2006; WO2001074787 "Crystalline pharmaceutical", дата публікації 11.10.2001; CA2403635 "Crystalline hydrated lopinavir", дата публікації 11.10.2001.

Ритонавір



(ABT-538) Молекулярна маса 720,944 г/моль.

1,3-thiazol-5-ylmethylN-[(2S,3S,5S)-3-hydroxy-5-[[[(2S)-3-methyl-2-[[methyl-[(2-propan-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate;

2,4,7,12-Tetraazatridecane-13-oic acid, 10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-(2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl)-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-, 5-thiazolylmethyl ester, (5S-(5R*,8R*,10R*,11R*))-

2,4,7,12-Tetraazatridecane-13-oic acid, 10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-(2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl)-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-, 5-thiazolylmethyl ester, (5S,8S,10S,11S)-;

2,4,7,12-Tetraazatridecane-13-oic acid, 10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-, 5-thiazolylmethyl ester, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-;

5-Thiazolylmethyl ((alphaS)-alpha-((1S,3S)-1-hydroxy-3-((2S)-2-(3-((2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl)-3-methylureido)-3-methylbutyramido)-4-phenylbutyl)phenethyl)carbamate;

5-Thiazolylmethyl ((alphaS)-alpha-((1S,3S)-1-hydroxy-3-((2S)-2-(3-((2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl)-3-methylureido)-3-methylbutyramido)-4-phenylbutyl)phenethyl)carbamate;

N-[(2S,4S,5S)-4-hydroxy-1,6-diphenyl-5-[[[(1,3-thiazol-5-ylmethoxy)carbonyl]amino]hexan-2-yl]-N-2--(methyl[[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]carbamoyl)-L-valinamide;

thiazol-5-ylmethyl N-[(1S,2S,4S)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[[(2S)-2-[[2-(isopropylthiazol-4-yl)methyl-methyl-carbamoyl]amino]-3-methyl-butanoyl]amino]-5-phenyl-pentyl]carbamate.

Від білого до світлого жовто-коричневого кольору порошок, вільно розчинний в метанолі і етанолі, розчинний в ізопропанолі. Розчинність у воді $1,1 \times 10^{-4}$ мг/л при температурі 25 °C, тобто практично не розчинний у воді.

Ритонавір проявляє хіральність. Енантімерна чистота активної речовини забезпечується стереоселективністю способу синтезу і адекватного контролю вихідних матеріалів. Відомі дві поліморфні форми ритонавіру I і II. Форма II є найбільш стабільною, але термодинамічно набагато менш розчинна, ніж форма I.

Спосіб отримання ритонавіру та його проміжних напівпродуктів описаний у наступних публікаціях:

EP2714683 Amorphous ritonavir co-precipitated, дата публікації 09.04.2014; US8598216 "Ritonavir bis-hydrochloride", дата публікації 03.12.2013; US7763733 "Ritonavir analogous compound useful as retroviral protease inhibitor, preparation of the ritonavir analogous compound and pharmaceutical composition for the ritonavir analogous compound", дата публікації 27.07.2010; US7205413 "Solvates and polymorphs of ritonavir and methods of making and using the same", дата публікації: 17.04.2007; EP1097148 "Ritonavir-polymorph", дата публікації 17.03.2004; US6407252 "Process for the synthesis of ritonavir", дата публікації 18.06.2002; WO2000004016 "Polymorph of ritonavir", дата публікації 27.01.2000.

Відома фармацевтична композиція US 20050143404 "Solid pharmaceutical dosage formulation", Abbott Laboratories, дата публікації 30.06.2005, яка містить лопінавір та ритонавір у співвідношенні 4:1, де лопінавір нерозчинений і знаходиться у аморфній формі.

Відома фармацевтична композиція US 20140220141 "Compositions of lopinavir and ritonavir", The university of Liverpool, дата публікації 07.08.2014, яка містить наночастки лопінавіру і ритонавіру, дисперговані у суміші принаймні одного полімеру (вибраного з полівінілового спирту (ПВС), полівініловий спирт-поліетиленгліколь сополімеру, блок-сopolімеру поліоксиетилену і поліоксипропілен, поліетиленгліколя, гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), полівінілпіролідона

та (або) їх комбінації), і щонайменше одної поверхнево-активної речовини (вибраної з вітамін Е-поліетиленгліколь-сукцинат (Vit-E-ПЕГ-сукцинат); складний ефір сорбітан поліоксиетилену і жирних кислот; хлорид N-алкілдиметилбензиламонію; дезоксихолат натрію; діоктілнатрійсульфосукцинату; поліетиленгліколь-12-гідроксильного полівінілового спирту (ПВС), і блок-сополімер поліоксиетилену і поліоксипропілену, або їх комбінацій).

Відома фармацевтична композиція US 20150017237 "Dosage form comprising lopinavir and ritonavir", Ratiopharm GmbH, дата публікації 15.01.2015, яка містить кристалічну форму лопінавіру і ритонавіру, мікрокристалічну целюлозу, ковзну речовину, дезінтегрант; наповнювач; сурфактант; лубрикант.

Відома фармацевтична композиція US 20150111909 "Dosage form comprising non-crystalline lopinavir and crystalline ritonavir", Ratiopharm GmbH, дата публікації 23.01.2015, яка містить некристалічну форму лопінавіру і кристалічну форму ритонавіру, алюмосилікат магнію, як носій, ковзну речовину, дезінтегрант; наповнювач; сурфактант; лубрикант.

У даній корисній моделі запропоновано спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, методом отримання екструдату, що містить лопінавір та ритонавір, і який забезпечує отримання стабільного лікарського засобу протягом терміну зберігання за належних умов зберігання.

Задачею корисної моделі є створення лікарського засобу для лікування ВІЛ-інфікованих, у вигляді фармацевтичної композиції, що містить тверду дозовану форму для перорального застосування, з однорідним розподіленням діючих речовин, представлених інгібіторами ВІЛ протеази лопінавіром, ритонавіром або їх комбінацією.

Іншою метою даної корисної моделі є підбір оптимальної технології виготовлення і параметрів технологічного процесу для створення відтворюваного і промислово придатного способу виготовлення лікарського засобу у вигляді фармацевтичної композиції, що містить тверду дозовану форму для перорального застосування, - у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, або твердих желатинових капсул.

Ще однією метою даної корисної моделі є підбір оптимального пакування для забезпечення стабільності твердої дозованої форми протягом терміну зберігання.

В одному з переважних варіантів корисної моделі задача вирішується тим, що тверда дозована форма для перорального застосування, містить комбінацію інгібіторів ВІЛ протеаз, які однорідно розподілені в масі за рахунок поступового ступеневого введення компонентів, їх перемішування протягом оптимального часу і просіювання отриманих сумішей.

В одному з переважних варіантів даної корисної моделі задача вирішується тим, що розроблена тверда дозована форма містить комбінацію інгібіторів ВІЛ протеази і включає наступні стадії:

- зважування сировини;
- просіювання сировини;
- змішування та просіювання сировини в установленому порядку;
- отримання горячого розплаву екструдату, його охолодження та подрібнення;
- калібрування отриманого грануляту і опудрювання ковзними та змащувачими речовинами;
- таблетування отриманої таблеткової маси і отримання таблеток-ядер;
- нанесення плівкового покриття на таблетки-ядра;
- пакування лікарського засобу.

В іншому варіанті даної корисної моделі задача вирішується тим, що розроблена тверда дозована форма містить комбінацію інгібіторів ВІЛ протеази і включає наступні стадії:

- зважування сировини;
- просіювання сировини;
- змішування та просіювання сировини в установленому порядку;
- отримання горячого розплаву екструдату, його охолодження та подрібнення;
- калібрування отриманого грануляту і опудрювання ковзними та змащувачими речовинами;
- капсулювання отриманої маси і отримання наповнених твердих желатинових капсул;
- пакування лікарського засобу.

В іншому варіанті корисної моделі задача вирішується тим, що підібрано оптимальний склад допоміжних речовин для отримання стабільної твердої дозованої форми у вигляді таблеток, необов'язково вкритих плівковою оболонкою, що мають наступні функціональні призначення: зв'язуюча речовина, сурфактант, ковзна речовина, змащуюча речовина, готова суміш для плівкового покриття, що містить плівкоутворювачі, пластифікатори, пігменти, барвники, ковзні речовини, поверхнево-активні речовини.

В іншому варіанті корисної моделі задача вирішується тим, що підібрано оптимальний склад допоміжних речовин для отримання стабільної твердої дозованої форми у вигляді твердих

желатинових капсул, що мають наступні функціональні призначення: зв'язуюча речовина, сурфактант, ковзна речовина, змащуюча речовина і засіб доставки.

В іншому варіанті даної корисної моделі задача вирішується тим, що для пакування дозованої лікарської форми, що містить комбінацію інгібіторів ВІЛ протеаз, використані пакувальні матеріали, що забезпечують його стабільність протягом терміну зберігання, при дотриманні належних умов зберігання.

В іншому варіанті даної корисної моделі задача вирішується тим, що первинне пакування являє собою:

блістер типу Alu-PVC/PVDC, що складається з формуючої фольги, яка має два шари ПВХ та ПВДХ і фольги алюмінієвої; або

блістер типу Alu-PVC/PVDC, що складається з формуючої фольги, яка має два шари ПВХ та ПВДХ і фольги алюмінієвої; або

білий, непрозорий (матовий) поліетиленовий контейнер, з поліетилену високої щільності (High density Polyethylene containers), об'ємом 110 см³, з горловиною діаметром близько 37,5 мм±0,5 мм, закупореною захисною плівкою фольга/ПВХ, з загвинчуваними, рифленими, з тисненням, з поліетилену високої щільності кришками, і захистом від випадкового відкриття дітьми, в які, окрім твердої дозованої форми у кількості 30 штук, також додатково можуть бути вкладені силікагель, поміщений в паперовий або поліетиленовий пакетик, з перфорацією або без, з попереджувальним маркуванням і вата (бавовна (9 г)) для заповнення вільного простору; або

білий, непрозорий (матовий) поліетиленовий контейнер, з поліетилену високої щільності (High density Polyethylene containers), об'ємом 170 см³, з горловиною діаметром близько 37,5 мм±0,5 мм, закупореною захисною плівкою фольга/ПВХ, з загвинчуваними, рифленими, з тисненням, з поліетилену високої щільності кришками, і захистом від випадкового відкриття дітьми, в які окрім твердої дозованої форми у кількості 60 штук, також додатково можуть бути вкладені силікагель, поміщений в паперовий або поліетиленовий пакетик, з перфорацією або без, з попереджувальним маркуванням і вата (бавовна (9 г)) для заповнення вільного простору;

білий, непрозорий (матовий) поліетиленовий контейнер, з поліетилену високої щільності (High density Polyethylene containers), об'ємом 300 см³, з горловиною діаметром близько 51 мм±1,0 мм, закупореною захисною плівкою фольга/ПВХ, з загвинчуваними, рифленими, з тисненням, з поліетилену високої щільності кришками, і захистом від випадкового відкриття дітьми, в які окрім твердої дозованої форми у кількості 120 штук, також додатково можуть бути вкладені силікагель, поміщений в паперовий або поліетиленовий пакетик, з перфорацією або без, з попереджувальним маркуванням і вата (бавовна (9 г)) для заповнення вільного простору.

Нижченаведені приклади описують варіанти здійснення даної корисної моделі, але цим не обмежують її.

Приклад 1

Лікарський засіб, у вигляді твердої дозованої форми: таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

п/п	Назва інгредієнту	% (вага/вага)	Кількість на серію, % (вага/вага)
1	Лопінавір	9,0-25,0	15,94
2	Ритонавір	2,5-4,9	3,99
3	Коповідон	30,0-80,0	68,0
4	Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,5-10,0	2,39
5	Сорбітан лаурат	1,0-10,0	6,70
6	Натрію стеарил фумарат	0,5-2,0	0,98
7	Opadry Yellow 16C82767	1,0-4,0	2,0

Виготовлення твердої дозованої форми проводили з використанням наступних етапів:

(a) відважували наважки сировини;

(b) просіювали лопінавір крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(c) просіювали ритонавір крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(d) просіювали коповідон крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(e) змішували просіяний ритонавір з кремнію діоксидом колоїдним та просіювали суміш крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(f) до отриманої суміші на стадії (e) додали просіяний лопінавір, змішали та знову просіяли крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(j) до суміші отриманої на стадії (f) додали просіяний коповідон, у кількості рівній масі отриманій на стадії (f) перемішали та просіяли крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(h) до отриманої суміші на стадії (j) додали залишок коповідону, знову перемішали та повторно просіяли крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(i) суміш отриману зі стадії (h) перевантажили у швидкісний змішувач-гранулятор та перемішали при швидкості імелера від 30 до 150 об/хв., краще від 40 до 100 об/хв. та швидкості чопера від 0 об/хв, протягом 10 хвилин;

(k) У змішувач-гранулятор до отриманої суміші додали сорбітан монолаурат, попередньо нагрітий до температури 50 °С, на протязі 5-6 хвилин при швидкості обертання імелера від 35 до 250 об/хв, краще від 40 до 120 об/хв. та швидкості обертання чопера від 300 до 2000 об/хв;

(l) Отриману на стадії (k) суміш завантажили в двухшнековий екструдер для отримання гарячого розплаву, де суміш додатково змішували, нагрівали до температури 120±5 °С, і потім, отриманий розплав екструдату охолоджували і подрібнювали. Подрібнені гранули просіювали крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(m) Просіювали другу частину кремнію діоксиду колоїдного і натрію стеарил фумарат крізь сито з розміром отворів 40 mesh;

(n) Отриманий на стадії (l) гранулят і просіяні кремнію діоксид колоїдний та натрій стеарил фумарат завантажували у ємність октагонального змішувача (OGB), і проводили перемішування протягом 2-6 хвилин, краще 5 хвилин при швидкості обертання 9±1 об/хв;

(o) Отриману масу таблетували на роторному таблетковому пресі типу Fette 1200 і отримували таблетки-ядра, які відрізняються тим, що мають наступні параметри:

Таблетки-ядра овальної або довгастої форми, двоопуклі, зі скошеними краями або без, від білого до світло-коричневого кольору, з тисненням або без з одного або обох боків, з вмістом діючих речовин: лопінавіру - 200 мг та ритонавіру - 50 мг на одну дозовану одиницю, з середньою вагою таблетки близько 1,254 г.

Таблетки-ядра мають наступні параметри:

висота отриманих таблеток близько 8,6±0,3 мм, довжина 19,0±0,3; ширина 10,20±0,2.

Таблетки-ядра після пресування досліджували на стиранисть (крихкість) на приладі ERWEKA TAR 200, стійкість до роздавлювання (твердість) на приладі ERWEKA TBH 450 WTD, час розпадання визначали на приладі ERWEKA ZT-7X.

Ці показники мають такі межі:

старанність (крихкість) - 0,02-0,2 %;

стійкість до роздавлювання (твердість) - не менше 120-200 Н;

розчинність: не менше 70 % за 90 хвилин.

На таблетки-ядра наносили попередньо підготовлену суспензію Opadry Yellow 16C82767. Отримані вказаним способом таблетки, вкриті плівковою оболонкою, фасували у первинне пакування, і далі у вторинне пакування та (або) у групову упаковку.

Приклад 2

Лікарський засіб, у вигляді твердої дозованої форми: капсули тверді желатинові.

№ п/п	Назва інгредієнту	% (вага/вага)	Кількість на серію, % (вага/вага)
1	Лопінавір	9,0-25,0	15,94
2	Ритонавір	2,5-4,9	3,99
3	Коповідон	30,0-80,0	70,0
4	Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,5-10,0	2,39
5	Сорбітан лаурат	1,0-10,0	6,70
6	Натрію стеарил фумарат	0,5-2,0	0,98
7	Капсули тверді желатинові № 00 або № 000	кількість необхідна для формування серії	кількість необхідна для формування серії

Виготовлення твердої дозованої форми проводили з використанням наступних етапів:

(a) відважували наважки сировини;

(b) просіювали лопінавір крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(c) просіювали ритонавір крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(d) просіювали коповідон крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(e) змішували просіяний ритонавір з кремнію діоксидом колоїдним та просіювали суміш крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(f) до отриманої суміші на стадії (e) додавали просіяний лопінавір, змішували та знову просіювали крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(j) до суміші отриманої на стадії (f) додали просіяний коповідон, у кількості рівній масі отриманій на стадії (f) перемішали та просіяли крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(h) до отриманої суміші на стадії (j) додали залишок коповідону, знову перемішали та повторно просіяли крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(i) суміш отриману зі стадії (h) перевантажили у швидкісний змішувач-гранулятор та перемішали при швидкості імелера від 30 до 150 об/хв., краще від 40 до 100 об/хв. та швидкості чопера від 0 об/хв, протягом 10 хвилин;

(k) У змішувач-гранулятор до отриманої суміші додали сорбітан монолаурат, попередньо нагрітий до температури 50 °С, на протязі 5-6 хвилин при швидкості обертання імелера від 35 до 250 об/хв, краще від 40 до 120 об/хв. та швидкості обертання чопера від 300 до 2000 об/хв;

(l) Отриману на стадії (k) суміш завантажили в двухшнековий екструдер для отримання гарячого розплаву, де суміш додатково змішали, нагріли до температури 120±5 °С, і в результаті отримали розплав екструдату, після чого екструдат охолоджували і подрібнювали. Подрібнені гранули просіяли крізь сито з розміром отворів 30 mesh;

(m) Просіяли другу частину кремнію діоксиду колоїдного і натрію стеарил фумарат крізь сито з розміром отворів 40 mesh;

(n) Отриманий на стадії (l) гранулят і просіяні кремнію діоксид колоїдний та натрій стеарил фумарат завантажили у ємність октагонального змішувача (OGB) і провели перемішування протягом 2-6 хвилин, краще 5 хвилин при швидкості обертання 9±1 об/хв;

(o) Отриману масу капсулювали на капсульній машині і отримали тверді желатинові капсули, які відрізняються тим, що мають наступні параметри:

Капсули тверді желатинові № 00 або № 000 від світлого жовто-коричневого до коричневого кольору або з комбінацією цих кольорів, з середньою масою вмісту капсули від близько 0,7 г±5 % до близько 1,0 г ±5 %, з вмістом діючих речовин: лопінавіру - 200 мг та ритонавіру - 50 мг на одну дозовану одиницю.

Отримані вказаним способом тверді желатинові капсули фасували в первинне пакування, і далі у вторинне пакування та (або), при необхідності, у групову упаковку.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції у вигляді твердої дозованої форми, що містить один або більше інгібіторів ВІЛ-протеаз та фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, де як інгібітори ВІЛ-протеаз застосовують ритонавір, лопінавір або їх комбінації, який **відрізняється** тим, що включає наступні стадії: зважують сировину, просіюють сировину, змішують та просіюють сировину в установленому порядку, отримують гарячий розплав екструдату, охолоджують його та подрібнюють, калібрують отриманий гранулят і опудрюють ковзними та змашуючими речовинами, виготовляють тверду дозовану форму з отриманої маси, пакують лікарський засіб.

2. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за п. 1, за яким використовують компоненти: лопінавір, ритонавір, коповідон, кремнію діоксид колоїдний, сорбітану монолаурат, натрію стеарилфумарат.

3. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1, 2, за яким діючі і допоміжні речовини просіюють крізь сито з розміром отворів 30 mesh.

4. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-3, за яким тверда дозована форма представлена у вигляді таблеток з плівковим покриттям або без, або у вигляді желатинових капсул.

5. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-4, за яким додатково використовують суміш для приготування суспензії для нанесення плівкового покриття на таблетки-ядра Opadry Yellow 16C82767, яка включає: кремнію діоксид колоїдний безводний, гідроксипропілцелюлозу, гіпромелозу, заліза оксид жовтий, поліетиленгліколь, полісорбат 80, тальк, титану діоксид.

6. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-5, за яким отримують таблетки-ядра продовгуватої (капсулоподібної) або овальної (миндалевидної) форми, двоопуклі від білого до світло-коричневого кольору, з фаскою або без, з тисненням або без на одній або обох сторонах таблетки, з наступними параметрами: довжина близько 19±0,3 мм, ширина 10,2±0,2 мм, висота 8,6±0,5 мм, середньою вагою від 1,15 г до 1,31 г, найкраще 1,23 г±5 %.

7. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-6, за яким отримують таблетки-ядра із здатністю до роздавлювання від 120 Н до 200 Н, краще від 150 Н до 180 Н, найкраще близько 160 Н.

8. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-7, за яким отримують таблетки продовгуватої (капсулоподібними) або овальної (миндалеподібними) форми, двоопуклі, з фаскою або без, з тисненням або без на одній або обох сторонах таблетки, вкриті

плівковою оболонкою від світлого жовтого до жовто-коричневого кольору, середньою масою від 1,10 г до 1,35 г, найкраще $1,254 \pm 5\%$.

9. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-4, за яким додатково використовують желатин, гіпролозу, макрогол, пусті тверді желатинові капсули №00 або №000 від світлого жовтого до жовто-коричневого кольору чи комбінацію цих кольорів.

10. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-4, за яким отримують тверді желатинові капсули № 00 або № 000 від світлого жовтого до жовто-коричневого кольору або комбінацією цих кольорів, з середньою масою вмісту капсули від близько $0,7 \pm 5\%$ до близько $1,0 \pm 5\%$, з вмістом діючих речовин: лопінавіру - 200 мг, та ритонавіру - 50 мг - на одну дозовану одиницю.

11. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-10, за яким отриману тверду дозовану форму фасують у первинне пакування, і далі у вторинне пакування і/або групову упаковку.

12. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за будь-яким з п. 1-11, за яким первинне пакування являє собою блістер типу Alu-PVC/PVDC, що складається з формуючої фольги, яка має два шари ПВХ та ПВДХ і фольги алюмінієвої, або білий, непрозорий (матовий) поліетиленовий контейнер, з поліетилену високої щільності (High density Polyethelene containers), об'ємом $110-300 \text{ см}^3$, з горловиною діаметром близько $37,5 \text{ мм} \pm 0,5 \text{ мм}$ або $51 \text{ мм} \pm 1,0 \text{ мм}$, закупореною захисною плівкою фольга/ПВХ, з загвинчуваними, рифленими, з тисненням, з поліетилену високої щільності кришками, і захистом від випадкового відкриття дітьми, в які, окрім твердої дозованої форми у кількості 30-120 штук, також додатково можуть бути вкладені силікагель, поміщений в паперовий або поліетиленовий пакетик, з перфорацією або без, з попереджувальним маркуванням, і вата (бавовна (9 г)) для заповнення вільного простору.

25

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601