



УКРАЇНА

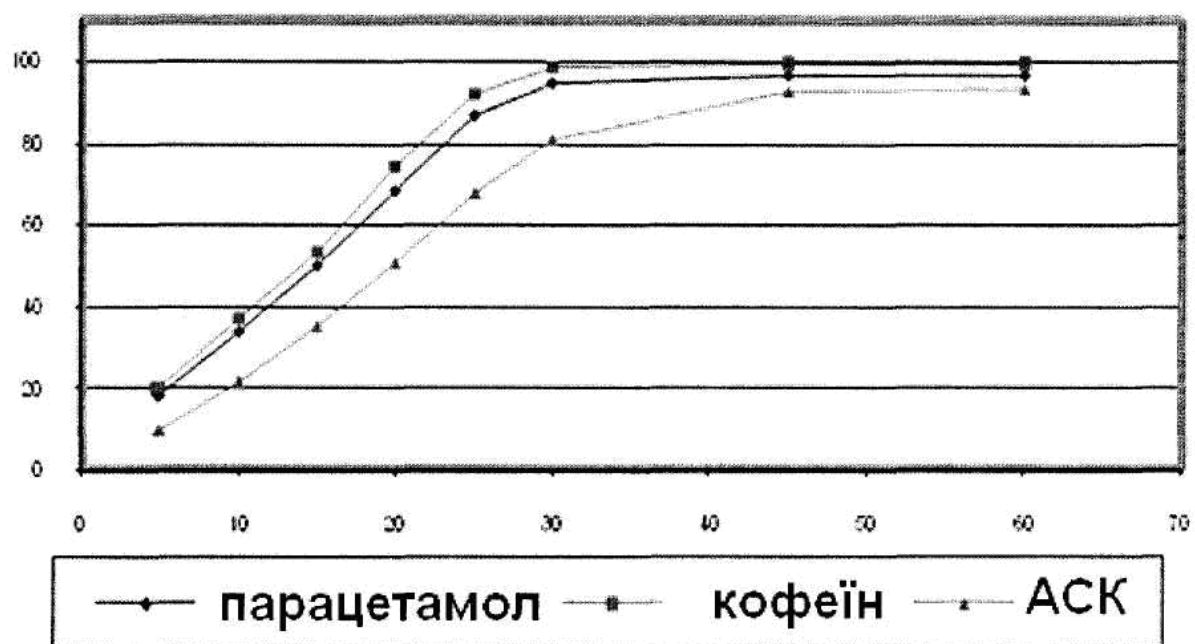
(19) **UA** (11) **111743** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)**A61K 31/167** (2006.01)**A61K 31/20** (2006.01)**A61K 31/52** (2006.01)**A61K 31/616** (2006.01)**A61K 9/22** (2006.01)**A61P 29/00****C07D 473/12** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2013 15213	(72) Винахідник(и): Сакова Ольга (SK), Владовіцова Беата (SK), Кабзанова Анна (SK), Корманова Вєра (SK), Зоріцак Стефан (SK)
(22) Дата подання заявки: 24.05.2012	(73) Власник(и): ЗЕНТИВА, К.С., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Czech Republic (CZ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.06.2016	(74) Представник: Пахаренко Олександр Володимирович, реєстр. №136
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: PP 5028-2011	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 59774 U, 25.05.2011 UA 59388 U, 10.05.2011 UA 93286 C2, 25.01.2011 GB 1117646 A, 19.06.1968 US 4505862 A, 16.03.1985 WO 2010081722 A2, 22.07.2010 WO 2009022821 A2, 19.02.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 25.05.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: SK	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.02.2014, Бюл.№ 4	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2016, Бюл.№ 11	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/CZ2012/000042, 24.05.2012	

(54) КОМБІНОВАНА ПЕРОРАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ І СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід стосується комбінованої оральної твердої фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням ацетилсаліцилової кислоти, яка містить щонайменше один додатковий активний інгредієнт, вибраний з групи, що включає ненаркотичні анальгетики і природні психотропні засоби, та ексципієнти крохмаль і стеаринову кислоту, при цьому композиція містить стеаринову кислоту у кількості 1-5 мас. %, переважно 1,5-3 мас. %, і крохмаль у кількості 2-10 мас. %, переважно 4-5 мас. %, і причому розмір частинок стеаринової кислоти знаходиться у діапазоні 1-100 мкм, і способу її одержання.

UA 111743 C2



ФІГ. 1

Галузь техніки

Винахід стосується комбінованих композицій для перорального застосування з контрольованим вивільненням ацетилсаліцилової кислоти, що містять активний інгредієнт, ацетилсаліцилову кислоту, щонайменше один інший активний інгредієнт, вибраний з групи ненаркотичних анальгетиків та/або природних психотропних засобів, і способу їх одержання.

Попередній рівень техніки

Пероральна дозована лікарська форма, що містить активні інгредієнти, ацетилсаліцилову кислоту, парацетамол і кофеїн, і спосіб їх одержання описані у міжнародній публікації WO 95/07082 A [EGIS Gyogyszergyar RT, HU].

Вказана вище таблетка містить комбінацію зазначених вище інгредієнтів у суміші з фармацевтичними ексципієнтами, які включають полі(вінілбутираль) як зв'язувальну речовину і низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу як дезінтегрант. Таблетки демонструють задовільну довгострокову стабільність за проблемних умов зберігання.

Описане виробництво засноване на вологи гранулюванні суміші активних інгредієнтів, ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і кофеїну. Суміш активних інгредієнтів зволожують розпиленням 96 % етанольного розчину полі(вінілбутиралу) з стеариновою кислотою у вибраному співвідношенні. Одержаний гранулят сушать у псевдозрідженому шарі до тих пір, доки вміст води в грануляті не складе 0,5 %. (Вміст води в грануляті вимірюють в умовах температури 70 °C/30 хвилин.) Низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу і стеаринову кислоту примішують до висушеного і просіяного (на ситі з розміром чарунок 1 мм) грануляту. Одержану суміш пресують у таблетки.

Використання не фармакопейного ексципієнта, полі(вінілбутиралу), який стандартно використовується у виробництві скляних і пластикових матеріалів, є основним недоліком об'єкту винаходу, наведеної вище міжнародної публікації патентної заявки. Додаткові недоліки включають необхідність використання органічного розчинника (96 % етанолу, запальної рідини); технологію, що потребує впровадження заходів підвищеної безпеки в зоні виробництва та модифікації виробничого обладнання.

Розкриття винаходу

Описані вище недоліки були усунені у представленому винаході, в якому стабільні таблетки для перорального застосування з контрольованим вивільненням ацетилсаліцилової кислоти, містять щонайменше один додатковий активний інгредієнт, вибраний з групи, що включає ненаркотичні анальгетики і природні психотропні засоби, і шляхом визначеного співвідношення ексципієнтів, переважно крохмалю і стеаринової кислоти, де співвідношення ацетилсаліцилової кислоти до суміші стеаринової кислоти і крохмалю складає переважно від 2:1 до 10:1.

Додатковим активним інгредієнтом з групи ненаркотичних анальгетиків є парацетамол або ібупрофен, природним психотропним засобом є кофеїн.

Прийнятні крохмалі включають кукурудзяний, картопляний або рисовий крохмаль, кукурудзяний крохмаль, що має вміст води 3 % - 20 %, переважно 11 % - 18 %. У переважному втіленні використовують стеаринову кислоту, що має розмір частинок 1-20 мкм; переважно, 90 % стеаринова кислота має розмір частинок 1-20 мкм. Кількість крохмалю в рецептурі складає 2 мас. % - 10 мас. %, переважно 4 мас. % - 5 мас. %, і кількість стеаринової кислоти складає 1 мас. % - 5 мас. %, переважно 1,5 мас. % - 3 мас. %.

Комбінована композиція для перорального застосування, у переважному втіленні, містить ацетилсаліцилову кислоту у кількості 25 % - 40 мас. %, переважно 30 % - 40 мас. %, парацетамол у кількості 25 % - 40 мас. %, переважно 30 % - 40 мас. % та кофеїн 4 % - 15 мас. %, переважно 7 % - 8 мас. %.

Комбіновану композицію для перорального застосування одержують за допомогою простого, який не вимагає особливих умов, технологічного процесу, що не потребує будь-якого особливого виробничого обладнання для гранулювання, без необхідності впровадження заходів для підсилення безпеки виробничої зони і модифікації обладнання.

За допомогою використання стеаринової кислоти, речовини, що сприяє забезпеченню ефекта, тобто, пролонгованого вивільнення ацетилсаліцилової кислоти, і фармацевтичних ексципієнтів, крохмалю і лактози, використовуваних у формі різних, заздалегідь приготованих сумішей, шляхом їх відповідних масових співвідношень та їх технологічної обробки, пресуванням у таблетки, утворюють заданий профіль вивільнення ацетилсаліцилової кислоти і довгостроковий стабільний продукт. Таблетки для перорального застосування, одержані за допомогою способу, згідно з винаходом, відповідають необхідним умовам стабільності композиції, яка містить комбінацію активних інгредієнтів, ацетилсаліцилову кислоту, щонайменше один додатковий активний інгредієнт з групи ненаркотичних анальгетиків та/або природні психотропні засоби з заданим профілем вивільнення ацетилсаліцилової кислоти, без

необхідності будь-якої додаткової обробки, наприклад, нанесення на таблетки плівкового покриття.

Одержання комбінованих таблеток для перорального застосування, по суті, полягає в одержанні заздалегідь приготованих сумішей конкретних активних інгредієнтів.

5 Одержання заздалегідь приготованої ацетилсаліцилової суміші загалом включає просте перемішування ацетилсаліцилової кислоти і фармацевтичних ексципієнтів, стеаринової кислоти і крохмалю, у конкретному співвідношенні, зволоження суміші протягом перемішування, сушіння, просіювання і остаточне змішування до тих пір, доки не утворюється візуально однорідна суміш.

10 Одержання заздалегідь приготованої суміші парацетамолу, по суті, включає просте перемішування парацетамолу і фармацевтичного ексципієнта (переважно кукурудзяного крохмалю), зволоження суміші крохмальною пастою до тих пір, доки не утворюється необхідна структура гранульованого матеріалу, сушіння матеріалу і калібрування частинок грануляту за розміром.

15 Одержання розтертої у порошок кофеїнової суміші, по суті включає просте перемішування кофеїну і фармацевтичного ексципієнта, переважно лактози, з наступним змішуванням одержаної суміші з крохмалем.

20 Кінцеву таблетувальну суміш одержують шляхом перемішування заздалегідь приготованих сумішей конкретних активних інгредієнтів з додаванням речовини, що сприяє ковзанню, покращуючи текучість таблетувальної суміші і утворюючи пресуванням потрібні дозовані лікарські форми, що мають задану масу, міцність і стиранисть, які є хімічно і фізично стабільними протягом достатньо тривалого періоду і можуть бути без будь-яких проблем розфасовані до стандартно використовуваних упаковок для лікарських засобів.

25 Комбінована композиція для перорального застосування з контрольованим вивільненням ацетилсаліцилової кислоти, згідно з переважним втіленням представленого винаходу, на додаток до трьох активних інгредієнтів, ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і кофеїну містить фармацевтично прийнятні ексципієнти, а саме:

- a) стеаринову кислоту;
- b) кукурудзяний крохмаль;
- 30 c) лактозу.

Несподівано було виявлено і підтверджено, що профіль вивільнення ацетилсаліцилової кислоти, що представляє собою активний інгредієнт, з терапевтичної композиції, одержаної згідно з винаходом, можна встановлювати до необхідного, використовуючи співвідношення стеаринової кислоти і крохмалю у заздалегідь приготованій ацетилсаліциловій суміші. Крім того, 35 несподівано було виявлено, що ацетилсаліцилову кислоту, яку піддавали гідролізу, можна гранулювати з очищеною водою без її розкладання і, більш того, було виявлено, що ацетилсаліцилову кислоту можна стабілізувати шляхом перемішування з стеариновою кислотою.

40 Одержання твердої терапевтичної лікарської форми, згідно з представленим винаходом, по суті, полягає у перемішуванні, у високошвидкісному фармацевтичному гомогенізаторі для вологої гомогенізації, парацетамолу разом з крохмалем, переважно з крохмалем, що має вміст води 3 % - 25 %, у кількості 5 % - 20 мас. %. Згадану суміш поступово звожують крохмальною пастою, в якій кількість крохмалю складає 10 % - 50 мас. % відносно маси згаданої пасти. Суміш швидко перемішують, доки не утворюється гранулят. Одержаний 45 гранулят сушать, використовуючи сушильну камеру, сушарку з псевдозрідженим шаром, вакуумну сушарку або метод сушіння мікрохвильовим випромінюванням, переважно у псевдозрідженому стані, одержуючи кінцевий вміст води у діапазоні від 0,1 % до 2,0 мас. %. Температури продукту протягом сушіння повинна складати 35 °C - 45 °C, переважно 39 °C - 41 °C. Сухий гранулят обробляють для одержання частинок розмірами, придатними для 50 процесу таблетування і гомогенізації. Після гомогенізації суміш можна використовувати для таблетування. Розтертий у порошок кофеїн підмішують до раніше одержаного грануляту парацетамолу, до одержаної суміші примішують гранулят ацетилсаліцилової кислоти і оксид кремнію, і кінцеву суміш таблетують у роторних таблетувальних машинах у пресовані форми, які мають опірність руйнуванню 20 Н - 90 Н, переважно 35 Н - 75 Н і період дезінтеграції від 30 55 секунд до 2 хвилин і 30 секунд.

Таблетки можуть бути плоскої круглої, двовипуклої круглої, овальної або іншої форми, з можливим нанесенням розділювальної риски або логотипу на одній або обох поверхнях таблеток.

60 Виготовлені в такий спосіб таблетки можуть бути упаковані в упаковки, що зазвичай застосовують, призначені для фармацевтичних продуктів, переважно у блістерні упаковки,

утворені ПВХ (полівінілхлорид)/ПВДХ (полівінілідінхлорид) комбінацією термо-формованої фольги і алюмінієвої фольги, покритих адгезивним матеріалом.

Скорочений опис рисунків

Результати тесту на розчинення (ацетатний буфер pH 4,5; 500 мл; 50 об./хв.):

5 Фіг. 1: Профіль розчинення ацетилсаліцилової кислоти, переробленої у гранулят без стеаринової кислоти (ацетатний буфер pH 4,5; 500 мл; 50 об./хв.).

Фіг. 2: Профіль розчинення ацетилсаліцилової кислоти, переробленої у гранулят з стеариновою кислотою (ацетатний буфер pH 4,5; 500 мл; 50 об./хв.).

Приклади

10 Винахід ілюструється у наступному прикладі, при цьому не обмежуючи його у будь-якій мірі.

Приклад 1

а) Склад таблеток

склад ацетилсаліцилового грануляту	мас. %
ацетилсаліцилова кислота	37,30
кукурудзяний крохмаль	4,66
стеаринова кислота	2,94
склад грануляту парацетамолу	мас. %
парацетамол	37,30
кукурудзяний крохмаль	4,71
склад розтертої у порошок кофеїнової суміші	мас. %
кофеїн	7,46
лактоза	3,26
кукурудзяний крохмаль	2,24
ексципієнти	мас. %
оксид кремнію	0,096
очищена вода	у достатній кількості

15 б) Спосіб одержання

Ацетилсаліцилову кислоту змішують з кукурудзяним крохмалем і стеариновою кислотою, що мають розмір частинок до 100 мкм, у фармацевтичному грануляторі прийнятного типу. Одержану суміш потім поступово звожують очищеною водою, доки не утворюється гранулят. Останній подають до ємності сушарки з киплячим шаром і сушать у завислому стані при температурі повітря на вході 41 °С, доки температура грануляту не досягне 40 °С, що означає завершення процесу сушіння. Сухий гранулят потім піддають просіюванню через вібраційне сито з розміром чарунок 1,0 мм, з наступним перемішуванням до гомогенізації у гомогенізаторі.

20 Парацетамол змішують з кукурудзяним крохмалем у фармацевтичному грануляторі прийнятного типу. Одержану суміш потім поступово звожують пастою кукурудзяного крохмалю до утворення грануляту. Останній подають до ємності сушарки з киплячим шаром і сушать у завислому стані при температурі повітря на вході 55-60 °С, доки температура грануляту не досягне 42 °С. Сухий гранулят потім піддають просіюванню через вібраційне сито з розміром чарунок 1,25 мм і, після цього, гранулят переносять до ємності сушарки з киплячим шаром і сушать, доки вміст вологи грануляту досягне 1,5 %, вимірюючи при 90 °С/30 хвилин.

30 Кофеїн змішують з лактозою у низькошвидкісному гомогенізаторі прийнятного типу. Розтерту у порошок суміш піддають просіюванню через вібраційне сито з розміром чарунок 0,8 мм. До просіяного матеріалу додають кукурудзяний крохмаль.

Необхідні кількості заздалегідь приготованих сумішей конкретних активних інгредієнтів перемішують до однорідності у низько-швидкісному гомогенізаторі шляхом сухої гомогенізації з додаванням речовини, що сприяє ковзанню, яка є оксидом кремнію.

35 В такий спосіб композицію одержують для таблетування у роторних таблетувальних машинах, формуючи пресуванням лікарські форми, що містять бажані три активних інгредієнти, в яких кофеїновий склад має задовільну однорідність, опірність руйнуванню і дезінтеграцію.

с) Результати тесту на стабільність:

40 Наступна таблиця ілюструє величини вільної саліцилової кислоти, виміряні протягом зберігання за різних проблемних умов зберігання. Вільна саліцилова кислота утворюється як продукт деградації ацетилсаліцилової кислоти під дією гідролізу.

Час зберігання	Саліцилова кислота
Початок	0,06 %
Умови зберігання 25 °C ± 2 °C; RH 60 % ± 5 %	
3 місяці	0,09 %
18 місяців	0,24 %
Умови зберігання 30 °C ± 2 °C; RH 65 % ± 5 %	
3 місяці	0,12 %
12 місяців	0,42 %
Умови зберігання 40 °C ± 2 °C; RH 75 % ± 5 %	
3 місяці	0,75 %
6 місяців	1,98 %

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Комбінована композиція для перорального застосування з контрольованим вивільненням ацетилсаліцилової кислоти, яка **відрізняється** тим, що композиція містить щонайменше один додатковий активний інгредієнт, вибраний з групи, що включає ненаркотичні анальгетики і природні психотропні засоби, та ексципієнти крохмаль і стеаринову кислоту, при цьому композиція містить стеаринову кислоту у кількості 1-5 мас. %, переважно 1,5-3 мас. %, і крохмаль у кількості 2-10 мас. %, переважно 4-5 мас. %, і причому розмір частинок стеаринової кислоти знаходиться у діапазоні 1-100 мкм.

10

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що ненаркотичними анальгетиками є парацетамол та/або ібупрофен.

15

3. Композиція за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що природним психотропним засобом є кофеїн.

4. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що вона містить ацетилсаліцилову кислоту і суміш стеаринової кислоти і крохмалю у співвідношенні від 2:1 до 10:1.

20

5. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що до 90 % стеаринової кислоти має розмір частинок 1-20 мкм.

6. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що крохмалем є кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль та/або рисовий крохмаль.

7. Композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що крохмалем є кукурудзяний крохмаль.

25

8. Композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що крохмалем є кукурудзяний крохмаль з вмістом води 3-20 %, переважно 11-18 %.

9. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що кінцева суміш містить ацетилсаліцилову кислоту і парацетамол.

30

10. Композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що кінцева суміш містить ацетилсаліцилову кислоту і парацетамол у вигляді окремих гранул.

11. Композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що гранулят ацетилсаліцилової кислоти містить як ексципієнти крохмаль і стеаринову кислоту у відповідному співвідношенні приблизно 1,58:1.

12. Композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що гранулят парацетамолу містить як ексципієнт крохмаль.

35

13. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-12, яка **відрізняється** тим, що кінцева суміш містить третій активний інгредієнт, який є кофеїновим складом у формі розтертого порошку.

14. Композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що кофеїновий склад у формі розтертого порошку як ексципієнти містить лактозу і крохмаль у відповідному співвідношенні приблизно 1,46:1.

40

15. Композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що вона містить ацетилсаліцилову кислоту від 25 % до 40 мас. %, переважно від 30 % до 40 мас. %, парацетамол від 25 % до 40 мас. %, переважно від 30 % до 40 мас. % та кофеїн від 4 % до 15 мас. %, переважно від 7 % до 8 мас. %.

45

16. Спосіб одержання комбінованої лікарської композиції для перорального застосування з контрольованим вивільненням ацетилсаліцилової кислоти за будь-яким одним з пп. 1-15, який **відрізняється** тим, що кофеїновий склад у формі розтертого порошку підмішують до раніше одержаного грануляту парацетамолу, до одержаної суміші підмішують гранулят ацетилсаліцилової кислоти та оксид кремнію, і кінцеву суміш таблетують у пресовані форми, які

мають опірність руйнуванню від 20 Н до 90 Н, переважно від 35 Н до 75 Н, і дезінтеграцію від 30 секунд до 2 хвилин і 30 секунд.

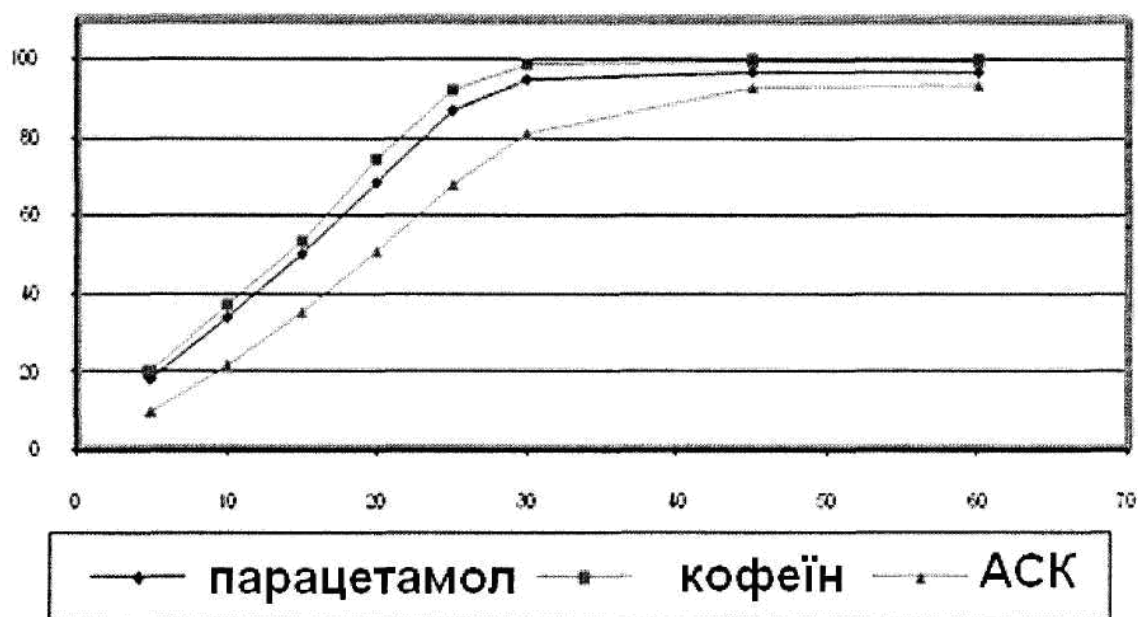
17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що гранулят ацетилсаліцилової кислоти одержують шляхом перемішування ацетилсаліцилової кислоти при примішуванні стеаринової кислоти і крохмалю, зволожуючи суміш очищеною водою протягом перемішування, утворюючи таким чином гранулят.

18. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що гранулят парацетамолу одержують шляхом перемішування парацетамолу з крохмалем, зволожуючи суміш крохмалевою пастою протягом перемішування, утворюючи таким чином гранулят.

19. Спосіб за п. 17 або 18, який **відрізняється** тим, що грануляти ацетилсаліцилової кислоти і парацетамолу окремо сушать, використовуючи сушильну камеру, вакуумну сушарку з псевдозрідженим шаром або метод сушіння мікрохвильовим випромінюванням, одержуючи залишковий вміст води у діапазоні від 0,1 до 2,0 мас. %, переважно від 0,5 до 1,5 мас. %.

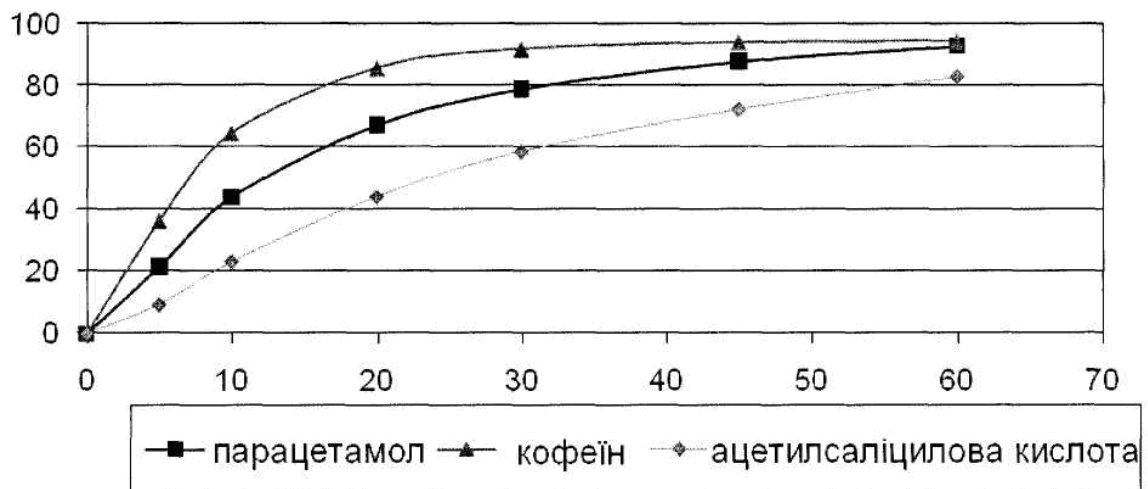
20. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що гранулят ацетилсаліцилової кислоти сушать при температурі 35-45 °С, переважно 39-41 °С.

21. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що кофеїновий склад у формі розтертого порошку одержують шляхом перемішування кофеїну у суміші з лактозою і крохмалем.



ФІГ. 1

Профілі розчинення нео-таблеток від невралгії
(ацетатний буфер рН 4,5; 500 мл; прилад "обертовий кошик"; 50 об./хв.)



ФІГ. 2

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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