

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 113683****(13) C2****(51) МПК****A61K 31/554** (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**A61P 25/18** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2015 08076	(72) Винахідник(и): Сиров Кірілл Константинович (RU/RU), Нестерук Владімір Вікторовіч (RU/RU)
(22) Дата подання заявки: 13.08.2015	(73) Власник(и): ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА- ИНТЕЛЛЕКТ", ул. Генерала Дорохова, д. 18, стр. 2, г. Москва, 119530, Российская Федерация (RU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.02.2017	(74) Представник: Лісна Тетяна Леонідівна, реєстр. №286
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: RU2015110818	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: RU 2201754 C2, 10.04.2003 WO 2005/041935 A1, 12.05.2005 WO 2010/028794 A1, 18.03.2010 WO 2013/053485 A1, 18.04.2013 RU 2428178 C2, 10.09.2011 EA 020477 B1, 28.11.2014 WO 2014/037022 A1, 13.03.2014
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.03.2015	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: RU	
(41) Публікація відомостей про заяву: 26.09.2016, Бюл.№ 18	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.02.2017, Бюл.№ 4	

(54) ТАБЛЕТКА КВЕТІАПІНУ З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ І СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі медицини і хіміко-фармацевтичної промисловості та стосується фармацевтичної композиції у вигляді таблетованої форми, яка характеризується тим, що вона має покриття, яке включає співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1) і триетилцитрат, нанесений на ядро, що складається з внутрішньої фази, яка містить кветіапіну фумарат або кветіапін, співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1), лактозу безводну, кристалічну мальтозу, і зовнішньої фази, що містить тальк і магнію стеарат; та способу отримання, який включає подвійне вологе гранулювання, сушіння, додавання змащуючого і ковзаючого компонентів, пресування і нанесення покриття на готову таблетку.

UA 113683 C2

Винахід належить до галузі медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості.

Лікування хворих на шизофренію пов'язане з низкою труднощів, серед яких треба відзначити відсутність вираженого терапевтичного впливу класичних нейролептиків на негативну симптоматику, досить високу частоту випадків резистентності при їх застосуванні та наявність виражених побічних ефектів. Багато проблем в останні роки вдалося вирішити за рахунок впровадження в практику психіатрії так званих атипичних нейролептиків, до яких належить препарат Сероквель або кветіапін (http://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiyaim_pbganushkina/psikhiatriyai_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina_Приложение-2/novyy_atipichnyy_antipsikhotik_serokvelrezultaty_rossiyskikhklinicheskikh_ispytaniy/).

Кветіапін та його активний метаболіт N-дезалкілкетіапін взаємодіють з нейротрансмітерними рецепторами головного мозку. Кветіапін і N-дезалкілкетіапін проявляють високу спорідненість до серотонінових рецепторів типу 5-HT₂- і допамінових D₁- і D₂-рецепторів головного мозку.

Кветіапін добре всмоктується при пероральному прийомі, з максимальною концентрацією в плазмі (t_{max}) через 6 годин після прийому. Для кветіапіну швидкого вивільнення цей час становить 1,5 години після застосування. Кветіапін легко метаболізується і швидко виводиться. У той же час для лікування психічних захворювань потрібна тривала терапія. Тому кращими є форми з пролонгованою дією.

Зараз у продажу є таблетки кветіапіну Сероквель® Пролонг (http://www.vidal.ru/drugs/seroquel_prolong_24541). Таблетки покриті плівковою оболонкою і містять кветіапіну фумарат 57,56 мг, як допоміжні речовини: лактози моногідрат - 125,72 мг, целюлозу мікрокристалічну - 125,72 мг, натрію цитрату дигідрат - 36 мг, гіпромелозу (2208) - 150 мг, магнію стеарат - 5 мг. Склад плівкової оболонки: гіпромелоза (2910) - 7,35 мг, макрогол 400-2,21 мг, титану діоксид (E171) - 2,72 мг, заліза оксид червоний (E172) - 110 мкг, заліза оксид жовтий (E172) - 110.

Відомий фармацевтичний склад уповільненого виділення, який призначений для лікування психотичних станів або гіперактивності у теплокровної тварини (патент РФ 2201754, опубл. 10.04.2003). Склад включає 11-[4-[2-(2-гідроксіетоксі)етил]-1-піперазиніл]добензо[*b, f*] [1, 4] тіазепін або фармацевтично прийнятну сіль, один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів і гідроксипропіл метилцелюлозу як гелеутворюючий агент. Уповільнене виділення забезпечує однакову і постійну швидкість виділення протягом тривалого періоду часу.

Відомі таблетки кветіапіну з уповільненим вивільненням, що містять матрицю з активним агентом, карнаубським воском, колоїдним діоксидом кремнію, стеаратом магнію і покриття на основі опадрай (WO2005041935 (A1), опубл. 2005-05-12).

Як найближчий аналог може бути вказаний документ WO2010028794 (A2), опубл. 2010-03-18. У зазначеній міжнародній заявці розкриті лікарські форми, які являють собою матриці у формі ретард таблетки або вкриті плівковою оболонкою таблетки ретард, що містять кветіапін або фармацевтичні сумісні солі їх як активний інгредієнт, щонайменше однієї матриці з нерозчинних у воді, допоміжних агентів, що не набухають, і, принаймні, одного водорозчинного в'язучого агента.

Задача винаходу - розробити нову ефективну лікарську форму кветіапіну з пролонгованою дією.

Задача вирішується новою фармацевтичною композицією у вигляді таблетованої форми, яка характеризується тим, що вона має покриття, що включає співполімер метакрилової кислоти і етил акрил ату (1:1) і триетилцитрат, нанесене на ядро, що складається з внутрішньої фази, що містить кветіапіну фумарат або кветіапін, співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1), лактозу безводну, кристалічну мальтозу, і зовнішньої фази, що містить тальк і магнію стеарат, при наступному вмісті компонентів в мас. %:

кветіапіну фумарат або	
кветіапін	35-45
співполімер метакрилової	
кислоти і етилакрилату (1:1)	10-14
кристалічна мальтоза	27-30
тальк	2-2,5
магнію стеарат	1,5-2,5
триетилцитрат	0,02-0,03
лактоза безводна	решта,

за умови, що вміст співполімеру кислоти метакрилової і етилакрилату в покритті становить від 2 до 3 мас. % від його загального вмісту у композиції.

Спосіб отримання композиції полягає в тому, що попередньо змішують кветіапіну фумарат або кветіапін, безводну лактозу, співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1) і кристалічну мальтозу, просівають суміш, проводять вологе гранулювання з додаванням очищеної води, висушують гранули до вологості 1-3 %, просівають через сито, додають тальк, перемішують, додають магнію стеарат, перемішують, пресують і наносять методом розпилення, покриття, отримане шляхом змішування етанолу та триетилцитрату, додавання в отриманий розчин співполімеру кислоти метакрилової і етилакрилату (1:1) і перемішування до повного розчинення компонентів.

Приклади таблеток з пролонгованим вивільненням кветіапіну SR/Фармат 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг і 400 мг представлені нижче.

Приклад 1. Склад таблеток з пролонгованим вивільненням Кветіапіну SR/Фармат 50 мг

Назва інгредієнта	Кількість (мг/таблетка)	Функція	Стандарт
Внутрішня фаза			
Кветіапіну фумарат, еквівалентний кветіапіну	57,560 50,000	Активна речовина	Внутрішній стандарт
Співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1), тип A (Еудрагіт L100-55)	16,250	зв'язувальна речовина	Євр. Фарм.
Лактоза, безводна (SD 250)	14,210	Наповнювач	Євр. Фарм
Кристалічна мальтоза (Адвантоза 100)	37,500	Наповнювач	Фарм. США
Очищена вода*	12,550	Розчинник	Євр. Фарм
Зовнішня фаза			
Тальк	3,290	Лубрикант	Євр. Фарм
Магнію стеарат, рослинний	2,500	Лубрикант	Євр. Фарм
Разом, непокрита таблетка	131,310		
Покриття			
Співполімер кислоти метакрилової і етилакрилату (1:1), тип A (Еудрагіт L100-55)	0,370	Матеріал покриття	Євр. Фарм
Триетилцитрат (CITROFOL®)	0,037	Пластифікатор	Євр. Фарм
Етанол *	25,000	Розчинник	Євр. Фарм
Загальна маса покритої таблетки	131,717		

* Етанол (96 відсотків) і очищена вода, що використовуються випаровуються як розчинники, в процесі і відсутні в кінцевому продукті.

Приклад 2. Склад таблеток з пролонгованим вивільненням Кветіапіну SR/Фармат 150 мг

Назва інгредієнта	Кількість (мг/таблетка)	Функція	Стандарт
Внутрішня фаза			
Кветіапіну фумарат, еквівалентний кветіапіну	172,680 150,000	Активна речовина	Внутрішній стандарт
Співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1), тип A (Еудрагіт L100-55)	48,750	Зв'язувальна речовина	Євр. Фарм.
Лактоза, безводна (SD 250)	42,630	Наповнювач	Євр. Фарм
Кристалічна мальтоза (Адвантоза 100)	112,500	Наповнювач	Фарм. США
Очищена вода*	37,650	Розчинник	Євр. Фарм
Зовнішня фаза			
Тальк	9,870	Лубрикант	Євр. Фарм
Магнію стеарат, рослинний	7,500	Лубрикант	Євр. Фарм
Разом, непокрита таблетка	393,930		
Покриття			
Співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1), тип A (Еудрагіт L100-55)	1,110	Матеріал покриття	Євр. Фарм
Триетилцитрат (Цитрофол)	0,111	Пластифікатор	Євр. Фарм
Етанол*	75,000	Розчинник	Євр. Фарм
Загальна маса покритої таблетки	395,151		

- Етанол (96 відсотків) і очищена вода, що використовуються як розчинники, випаровуються в процесі і відсутні в кінцевому продукті.

Приклад 3. Склад таблеток з пролонгованим вивільненням Кветіапіну SR/Фармат 200 мг

Назва інгредієнта	Кількість (мг/таблетка)	Функція	Стандарт
Внутрішня фаза			
Кветіапіну фумарат, еквівалентний кветіапіну	230,240 200,000	Активна речовина	Внутрішній стандарт
Співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1: 1), тип А (Еудрагіт L100-55)	65,000	Зв'язувальна речовина	Євр. Фарм.
Лактоза, безводна (SD 250)	56,840	Наповнювач	Євр. Фарм
Кристалічна мальтоза (Адвантоза 100)	150,000	Наповнювач	Фарм. США
Очищена вода*	1 50,200	Розчинник	Євр. Фарм
Зовнішня фаза			
Тальк	13,160	Лубрикант	Євр. Фарм
Магнію стеарат, рослинний	10,000	Лубрикант	Євр. Фарм
Разом, непокрита таблетка	525,240		
Покриття			
Співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1), тип А (Еудрагіт L100-55)	1,480	Матеріал покриття	Євр. Фарм
Триетилцитрат (Цитрофол)	0,148	Пластифікатор	Євр. Фарм
Етанол*	100,000	Розчинник	Євр. Фарм
Загальна маса покритої таблетки	526,868		

- Етанол (96 відсотків) і очищена вода, що використовуються як розчинники і випаровуються в процесі і відсутні в кінцевому продукті.

5 Приклад 4. Склад таблеток з пролонгованим вивільненням Кветіапіну SR/Фармат 200 мг

Назва інгредієнта	Кількість (мг/таблетка)	Функція	Стандарт
Внутрішня фаза			
Кветіапіну фумарат, еквівалентний кветіапіну	345,360 300,000	Активна речовина	Внутрішній стандарт
Співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1), тип А (Еудрагіт L100-55)	97,500	Зв'язувальна речовина	Євр. Фарм.
Лактоза, безводна (SD 250)	85,260	Наповнювач	Євр. Фарм
Кристалічна мальтоза (Адвантоза 100)	225,000	Наповнювач	Фарм. США
Очищенна вода*	75,300	Розчинник	Євр. Фарм
Зовнішня фаза			
Тальк	19,740	Лубрикант	Євр. Фарм
Магнію стеарат, рослинний	15,000	Лубрикант	Євр. Фарм
Разом, непокрита таблетка	787,860		
Покриття			
Співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1), тип А (Еудрагіт L100-55)	2,220	Матеріал покриття	Євр. Фарм
Триетилцитрат (Цитрофол)	0,222	Пластифікатор	Євр. Фарм
Етанол*	150,000	Розчинник	Євр. Фарм
Загальна маса покритої таблетки	790,302		

- Етанол (96 відсотків) і очищена вода, що використовуються як розчинники, випаровуються в процесі і відсутні в кінцевому продукті.

Приклад 5. Склад таблеток з пролонгованим вивільненням Кветіапіну SR/Фармат 400 мг

Назва інгредієнта	Кількість (мг/таблетка)	Функція	Стандарт
Внутрішня фаза	460,480 400,000	Активна речовина	Внутрішній стандарт
Кветіапіну фумарат, еквівалентний кветіапіну	130,000	Зв'язувальна речовина	Євр. Фарм.
Співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1), тип А (Еудрагіт L100-55)	113,680	Наповнювач	Євр. Фарм
Лактоза, безводна (SD 250)	300,000	Наповнювач	Фарм. США
Кристалічна мальтоза (Адвантоза 100)	100,400	Розчинник	Євр. Фарм
Очищена вода*			
Зовнішня фаза	26,320	Лубрикант	Євр. Фарм
Тальк	20,000		
Магнію стеарат, розчинний	1050,480		
Покриття	2,960		
Співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1), тип А (Еудрагіт L100-55)	Лубрикант	Євр. Фарм	
Триетилцитрат (Цитрофол)		Розчинник	Євр. Фарм
Загальна маса покритої таблетки	Всього, непокрита таблетка		
	Матеріал покриття	Євр. Фарм	
	Пом'якшувач	Євр. Фарм	

* Етанол (96 відсотків) і очищена вода, що використовуються як розчинники, випаровуються в процесі і відсутні в кінцевому продукті.

Приклад 6. Спосіб отримання таблеток

5 Етап 1. Зважування

Сировину згідно з виробничою картою зважують у приміщенні для зважування матеріалів. Зважують матеріали як для внутрішнього, так і для зовнішнього етапів.

Етап 2: Попереднє змішування: кветіапіну фумарат, безводну лактозу, EUDRAGIT®, L100-55 (еудрагіт) і кристалічну мальтозу просівають через відповідні сита. Зазначені матеріали змішують.

10 Етап 3. Волога грануляція

Додають очищену воду і виконують змішування до отримання гомогенної суміші, з якої формують вологі гранули.

Етап 4. Висушування

Отримані вологі гранули висушують до вологості 1-3 %.

Висушені гранули просівають через відповідне сито.

Етап 5. Змазування

Тальк в повному обсязі просівають через відповідне сито і додають у висушену суміш. Інгредієнти перемішують.

20 Магнію стеарат також просівають через відповідне сито і додають в отриману раніше суміш. Отриману масу знову перемішують.

Етап 6. Пресування

Отриманий продукт пресують в таблетки за допомогою таблеткового преса.

Специфікація для таблетки за прикладом 1

Зовнішній вигляд	Круглі двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору з гравіюванням "50" на одному боці
Вага таблетки	131,3 мг \pm 7,5 % (121,4-141,2 мг)
Твердість	>20Н
Стирання	<0,5 %

25

Специфікація для таблетки за прикладом 2

Зовнішній вигляд	Довгасті двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору з гравіюванням "150" на одному боці
Вага таблетки	393,9 мг \pm 5 % (374,2-413,6 мг)
Твердість	>40Н
Стирання	<0,5 %

Специфікація для таблетки за прикладом 3

Зовнішній вигляд	Довгасті двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору з гравіюванням "200" на одному боці
Вага таблетки	525,2 мг \pm 5 % (498,9-551,5 мг)
Твердість	>40Н
Стирання	<0,5 %

Специфікація для таблетки за прикладом 4

Зовнішній вигляд	Довгасті двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору з гравіюванням "300" на одному боці
Вага таблетки	787,9 мг \pm 5 % (748,5-827,3 мг)
Твердість	>60Н
Стирання	<0,5 %

Специфікація для таблетки за прикладом 5

Зовнішній вигляд	Овальні двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору з гравіюванням "400" на одному боці
Вага таблетки	1050,5 мг \pm 5 % (998,0-1103,0 мг)
Твердість	>60Н
Стирання	<0,5 %

Специфікація для таблетки за прикладом

Вага таблетки	720 мг \pm 8 % (777,6-662,4 мг)
Твердість	40 Н
Стирання	близько 1 %

Отримані таблетки поміщають у чисті, належним чином промарковані контейнери, вистелені подвійним поліетиленовим пакетом. Підраховують кількість таблеток для визначення виходу продукту пресування.

5

Етап 7. Покриття

Розчин для нанесення покриття отримують шляхом змішування у відповідній ємкості з нержавіючої сталі зі змішувачем під керуванням усієї кількості етанолу і триетилцитрат. Помішування виконують до повного розчинення компонентів. В отриманий розчин додають співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1) в повному обсязі. Помішування продовжують до повного розчинення компонентів. Отриманий розчин перевіряють на відсутність грудок.

10

Потім покриває розчин наносять методом розпилення на таблетки, таблетки покриті.

Виконують забір проб для контролю якості покритих таблеток відповідно до наступних специфікацій:

15

Специфікація для покритої таблетки за прикладом 1

Зовнішній вигляд	Круглі двоопуклі таблетки від білого майже білого кольору з гравіюванням "50" одному боці
Вага таблетки	131,7 мг \pm 7,5 % (121,8-141,6 мг)
Твердість	>30Н

Специфікація для покритої таблетки за прикладом 2

Зовнішній вигляд	Довгасті двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору з гравіюванням "150" на одному боці
Вага таблетки	395,2 мг \pm 5 % (375,4-415,0 мг)
Твердість	>50Н

Специфікація для покритої таблетки за прикладом 3

Зовнішній вигляд	Довгасті двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору з гравіюванням "200" на одному боці
Вага таблетки	526,9 мг \pm 5 % (500,6-553,2 мг)
Твердість	>50Н

Специфікація для покритої таблетки за прикладом 4

Зовнішній вигляд	Довгасті двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору з гравіюванням "300" на одному боці
Вага таблетки	790,3 мг \pm 5 % (750,8-829,8 мг)
Твердість	>60Н
Специфікація для покритої таблетки за прикладом 5	
Зовнішній вигляд	Овальні двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору з гравіюванням "400" на одному боці
Вага таблетки	1053,7 мг \pm 5 % (1001,0-1106,4 мг)
Міцність	>60Н

Таблетки висушують.

- Підраховують кількість таблеток для визначення виходу продукту на етапі нанесення покриття. Таблетки поміщають у чисті, належним чином промарковані контейнери, вистелені подвійним поліетиленовим пакетом.

Етап 8. Упакування

У пакувальній кімнаті виконують такі операції:

Візуальна оцінка кожні 30 хвилин. З метою запобігання браку виконують перевірку якості блістерів і таблеток.

- Таблетки поміщають в білі непрозорі блістери з ПВХ/ПТФХЕ і алюмінієвої фольги та/або білі непрозорі ПВП флакони з поліпропіленовою (ПП) кришкою, що відкручується, з функцією захисту від дітей і вкладишем для індукційної запаювання. В кінці процесу упаковки таблеток у блістери та/або флакони, в кожному блістері та/або флаконі міститься необхідна кількість таблеток.

- Як впливає з таблиць, отримані таблетки мають вище стирання і міцність, що є важливим чинником при зберіганні та перевезенні препаратів і може розглядатися як один з технічних результатів.

- Запропонований склад нової лікарської форми кветіапіну може стати заміною оригінального препарату кветіапін. Ширше застосування аналогів оригінальних лікарських засобів, так званих дженериків, по праву вважається одним з ефективних методів для зниження витрат на проведення терапії. Як правило, вихідна вартість дженериків істотно нижче, ніж оригінальних препаратів, а їх ціна, на фармацевтичному ринку, збільшується набагато повільніше у порівнянні з оригінальними засобами.

- Для хворих, що страждають психічними розладами, відзначається поліморфізм клінічних проявів, а також значна варіабельність як терапевтичних відповідей, так і профілів перенесення при лікуванні.

Результати проведеного дослідження нового дженерику показали, що біодоступність препарату не поступається прототипу, і в той же час несподівано було відзначено зниження варіабельності утворення активного метаболіту.

- Таким чином, препарат являє собою ефективний засіб, який може бути широко впроваджено в медичну практику.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція у вигляді таблетованої форми, яка характеризується тим, що вона має покриття, яке включає співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1) і триетилцитрат, нанесене на ядро, що складається з внутрішньої фази, яка містить кветіапіну фумарат або кветіапін, співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1), лактозу безводну, кристалічну мальтозу, і зовнішньої фази, що містить тальк і магнію стеарат, при наступному вмісті компонентів у мас. %:

кветіапіну фумарат або кветіапін	35-45
співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1)	10-14
кристалічна мальтоза	27-30
тальк	2-2,5
магнію стеарат	1,5-2,5
триетилцитрат	0,02-0,03
лактоза безводна	решта,

за умови, що вміст співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату в покритті складає від 2 до 3 мас. % від його загального вмісту з композиції.

2. Спосіб отримання композиції за п. 1, який характеризується тим, що попередньо змішують кветіапіну фумарат або кветіапін, безводну лактозу, співполімер метакрилової кислоти і етилакрилату (1:1) і кристалічну мальтозу, просівають суміш, проводять вологе гранулювання з додаванням очищеної води, висушують гранули до вологості 1-3 %, просівають через сито,
- 5 додають тальк, перемішують, додають магнію стеарат, перемішують, пресують і наносять методом розпилення покриття, отримане шляхом змішування етанолу та триетилцитрату, додають в отриманий розчин співполімер кислоти метакрилової і етилакрилату (1:1) і перемішують до повного розчинення компонентів.

10

Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

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