



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 111155

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 13526	(72) Винахідник(и):	Шнеевайс Аксель (DE), Лаїх Тобіас (DE)
(22) Дата подання заявки:	26.04.2011	(73) Власник(и):	БАСР ІНТЕЛЛЕКЧУЕЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.04.2016	(74) Представник:	Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10 161 114.3	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	CN 101411715 A, 22.04.2009 WO 2009071219 A2, 11.06.2009 WO 9937308 A1, 29.07.1999 EP 0837069 A1, 29.07.1999 Acarbose / European Pharmacopoeia 5.1 Council of Europe, Strasbourg. - April 2005. - P. 2873-2874
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	27.04.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.12.2012, Бюл.№ 24		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.04.2016, Бюл.№ 7		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2011/056587, 26.04.2011		

(54) ТАБЛЕТКА, ЩО МІСТИТЬ АКАРБОЗУ І ДЕЗІНТЕГРУЄ У РОТІ

(57) Реферат:

Винахід стосується таблетки, що дезінтегрує у роті, яка містить 1-30 % попередньо ущільненої акарбози, що має середній розмір частинок від 100 до 800 мкм, причому 15 % частинок мають розмір > 250 мкм, і вміст вологи від 0 до 5 %; 40-90 % водорозчинного носія і 1-50 % водонерозчинного носія; і способу одержання такої таблетки, що дезінтегрує у роті, що включає стадії попереднього ущільнення акарбози, змішування з водонерозчинним носієм, змішування з водорозчинним носієм, таблетування, причому використовують акарбозу, що має вміст вологи від 0 до 5 %.

UA 111155 C2

Ціллю представленого винаходу є одержання таблетки, що дезінтегрує у роті, (ТДР) для інгібітора глюкозидази - акарбози. Поставлена ціль досягається за допомогою таблетки, що дезінтегрує у роті, що містить 1-30 % акарбози і 40-90 % водорозчинного носія. Для того щоб забезпечити бажані властивості, інгредієнти попередньо ущільнюються з нерозчинним змащувальним агентом і примішують нерозчинний носій.

Оптимальній дії інгібіторів глікозидази як антидіабетиків сприяє однорідне розподілення активного інгредієнта у їжі, що заковтується. Таке однорідне розподілення можна досягти за допомогою таблетки, що дезінтегрує у роті. Таблетка і активний інгредієнт розчиняються у роті і активний інгредієнт заковтується як розчин і потрапляє, у шлунок, із заковтнутою їжею, як розчин і може бути легко там розподілений.

Одержання таблетки, що дезінтегрує у роті, з акарбозою як активним інгредієнтом є проблематичним, оскільки активний інгредієнт дає дуже тверді, погано розчинні таблетки внаслідок його фізико-хімічних властивостей. Можна одержати таблетку, що дезінтегрує у роті, і має швидке розчинення, коли ввести в таблетку велику порцію (<50 %) водонерозчинних носіїв. Однак, смак цих таблеток є незадовільним, оскільки, велика частка нерозчинних експіцієнтів на язика сприймаються як терпка чужорідна сполука.

Тому, досліджувальні роботи представленого винаходу сконцентровані на рецептурах, що мають низький вміст водонерозчинних речовин.

При виборі придатних експіцієнтів і придатного способу (попереднє ущільнення акарбози), були знайдені рецептури, що мають приємний смак у роті і дуже швидко вивільнюються.

Ціллю було одержання рецептур описаних нижче і пов'язаного з цим способу: Рецептuru згідно з винаходом є таблеткою, що дезінтегрує у роті, що містить 1-30 % акарбози і 40-90 % водорозчинного носія. Вона має час руйнування менше ніж 60 сек, переважно менше ніж 45 сек, більш переважно менше ніж 30 сек, навіть більш переважно менше ніж 20 сек. Водорозчинний носій є продуктом Ludiflash®. Ludiflash® є композицією, що складається з наступних компонентів: 90 % маніту, 5 % кросповідону і 5 % полівінілацетату. Більш того, можливе використання як водорозчинного носія, необов'язково у суміші із зв'язувальними агентами: маніту, ізомальтиту, сорбіту, лактози, крохмалю, модифікованого крохмалю і мальтодекстрину. Для властивостей і швидкого розчинення, важливо, щоб загальна вологість таблетки, що дезінтегрує у роті, знаходилась в межах 0-8 %, переважно 1-5 %. Таблетки мають стирання нижче 1 % і мають міцність на злам, що знаходиться між 20-50 Н, переважно між 25-45 Н. Перед таблетуванням, акарбозу доводять до середнього розміру частинок 100-800 мкм, переважно 100-600 мкм.

Приклади:

Рецептура 1

Складові	Кількість [мг]
Акарбоза	50000
Ludiflash®	111100
Мікрокристалічна целюлоза	67650
Кросповідон	12500
Лимонна кислота	2500
Яблучний ароматизатор	2500
Зелений барвник	1250
Стеарат магнію	2500
Маса	250000

Рецептура 2

Складові	Кількість [мг]
Акарбоза	100000
Ludiflash®	222200
Мікрокристалічна целюлоза	135300
Кросповідон 25000 Лимонна кислота	5000
Яблучний ароматизатор	5000
Зелений барвник	2500
Стеарат магнію	5000
Маса	500000

Рецептура 3

Складові	Кількість [мг]
Акарбоза	50000
Ludiflash®	111100
Мікрокристалічна целюлоза	67650
Кросповідон	12500
Лимонна кислота	2500
Яблучний ароматизатор	2500
Зелений барвник	1250
Стеарилфумарат натрію	2500
Маса	250000

Рецептура 4:

Складові	Кількість [мг]
Акарбоза	100000
Ludiflash®	222200
Мікрокристалічна целюлоза	135300
Кросповідон	25000
Лимонна кислота	5000
Яблучний ароматизатор	5000
Зелений барвник	2500
Стеарилфумарат натрію	5000
Маса	500000

5

Рецептура 5

Складові	Кількість [мг]
Акарбоза	50000
Ludiflash®	111100
Мікрокристалічна целюлоза	67650
Натрій кроскармелоза	12500
Лимонна кислота	2500
Яблучний ароматизатор	2500
Зелений барвник	1250
Стеарат магнію	2500
Маса	250000

Рецептура 6:

Складові	Кількість [мг]
Акарбоза	100000
Ludiflash®	222200
Мікрокристалічна целюлоза	135300
Натрій кроскармелоза	25000
Лимонна кислота	5000
Зелений барвник	5000
Стеарат магнію	5000
Маса	500000

- 10 На першій стадії одержання, акарбозу гранулюють із змащувальним агентом; потім гранульовану субстанцію змішують з мікрокристалічною целюлозою, такою як, наприклад, Avicel. Грануляцію проводять переважно за допомогою сухої грануляції. Для цих цілей, використовують, наприклад, роликові катки, в яких порошок подається через визначені вузькі отвори між двома роликами, що обертаються, і пресується з утворенням плоских видовжених стренгів, відомих як смужки. Ці смужки зменшують за розміром на наступній стадії, так що б вони могли безпосередньо використовуватись в таблетувальному пресі. Переважний середній розмір частинок ущільненого матеріалу становить від 100 до 800 мкм, переважно 100-600 мкм. Найбільш переважно, використовуваний ущільнений матеріал має розмір частинок принаймні 15 % >250 мкм.
- 15
- 20 Після примішування додаткових екціпієнтів, одержують таблетки, що дезінтегрують у роті, що містять 1-30 % акарбози і 40-90 % водорозчинного носія і 1-50 % водонерозчинного носія, з

цього ущільненого матеріалу за допомогою таблетування. Попереднє ущільнення акарбози і наступне примішування компонентів, мінімізується площа контакту акарбози і екціпієнтів, що необхідні для дезінтеграції. Крім того, таблетки одержані таким чином мають час руйнування менше ніж 60 сек, переважно менше ніж 45 сек, більш переважно менше ніж 30 сек, навіть

- 5 більш переважно менше ніж 20 сек. Загальна вологість таблеток, що дезінтегрують у роті, становить від 0 до 8 %, переважно від 1 до 5 %. Винахід також стосується способу одержання таблеток, що дезінтегрують у роті, що містять акарбозу і додаткові екціпієнти, що містять стадії
- 1) попереднього ущільнення акарбози
 - 2) змішування з водонерозчинними носіями, таких як, наприклад, мікрокристалічна
 - 10 целюлоза
 - 3) змішування з водорозчинними носіями і наступне
 - 4) таблетування.

Необов'язково, пункти 2 і 3 можуть бути об'єднані.

Використовувана акарбоза має вміст води від 0 до 5 %, переважно від 1 до 4 %.

15 Переважний середній розмір частинок ущільненої акарбози становить від 1 до 200 мкм. Таблетки мають стирання нижче 1 % і мають міцність на злам, що знаходиться в межах 10-50 Н, переважно 15-45 Н. Більш переважно, використовувана ущільнена акарбоза має розмір часточок 15 % >250 мкм.

20 Стосовно всіх рецептур, акарбоза не обробляється в чистій формі з використанням водорозчинного наповнювач. Використання чистої форми призводить до твердих таблеток. При покритті Avisel на проміжній стадії, також досягається швидка дезінтеграція таблетки при додаванні водорозчинного наповнювача. Перевагою водорозчинного наповнювача є кращий смак рецептури, а також краща стабільність стосовно часу дезінтеграції таблетки. Таблетки характеризуються стабільністю принаймні 2 роки, переважно 3 роки.

25 Приклад: Визначення часу дезінтеграції таблеток, що містять чисту акарбозу і попередньо ущільнену акарбозу

	Акарбоза, чиста	Акарбоза, попередньо спресовані частинки
Дезінтеграція [с]		
Початок	13с	9с
6 тижнів, 25°	13с	7с
6 тижнів, 40°	41 с	12с
12 тижнів, 25°	17с	11 с
12 тижнів, 40°	43 с	15с

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 30 1. Таблетка, що дезінтегрує у роті, що містить
- а) 1-30 % попередньо ущільненої акарбози, що має середній розмір частинок від 100 до 800 мкм, причому 15 % частинок мають розмір > 250 мкм, і вміст води від 0 до 5%,
 - б) 40-90 % водорозчинного носія, і
 - 35 с) 1-50 % водонерозчинного носія.
2. Таблетка за п. 1, в якій попередньо ущільнена акарбоза має середній розмір частинок від 100 до 600 мкм.
3. Таблетка за п. 1 або 2, в якій водонерозчинний носій є мікрокристалічною целюлозою.
4. Таблетка за п. 1 або 2, в якій водорозчинний носій вибраний з групи маніту, кросповідону і
- 40 полівінілацетату або їх суміші.
5. Таблетка за будь-яким з пп. 1-4, що має час дезінтеграції менше ніж 60 сек.
6. Таблетка за будь-яким з пп. 1-5, що має загальну вологість від 0 до 8 %.
7. Таблетка за будь-яким з пп. 1-6 для лікування цукрового діабету.
8. Спосіб одержання таблетки, що дезінтегрує у роті, за будь-яким з пп. 1-7, що включає стадії:
- 45 а) попереднє ущільнення акарбози для забезпечення середнього розміру частинок від 100 до 800 мкм, причому 15 % частинок мають розмір > 250 мкм,
- б) змішування з водонерозчинним носієм,
- с) змішування з водорозчинним носієм,
- д) таблетування,
- 50 причому використовують акарбозу, що має вміст води від 0 до 5 %.
9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що використовують акарбозу, що має середній розмір частинок 100-600 мкм.

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