



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **112091**

(13) **C2**

(51) МПК

**A61K 31/554** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2014 04925**

(22) Дата подання заявки: **08.05.2014**

(24) Дата, з якої є  
чинними права на  
винахід: **25.07.2016**

(41) Публікація  
відомостей про  
заявку: **10.11.2015, Бюл.№ 21**

(46) Публікація  
відомостей про  
видачу патенту: **25.07.2016, Бюл.№ 14**

(72) Винахідник(и):

**Лукич Драган (СУ)**

(73) Власник(и):

**Товариство з обмеженою  
відповідальністю "Фарма Старт",  
бульв. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03680 (UA)**

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

**СЕРОКВЕЛЬ ПРОЛОНГ** [Інтернет-публікація],  
URL:[https://health.mail.ru/drug/seroquel\\_prolong/](https://health.mail.ru/drug/seroquel_prolong/)  
(збережено Way Back Machine 17.10.2012,  
знайдено 01.03.2016)

**WO 2010/066342 A1**, 17.06.2010

**WO 2014/037022 A1**, 13.03.2014

**US 2011/0151002 A1**, 23.06.2011

**CN 101912374 A**, 15.12.2010

**(54) МАТРИЧНА ТАБЛЕТКА КВЕТІАПІНУ ФУМАРАТУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ І СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ**

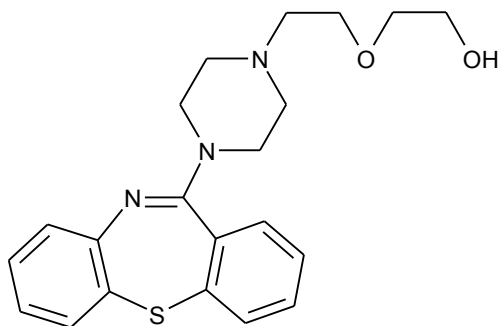
(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини та стосується матричної таблетки кветіапіну фумарату пролонгованої дії, що містить кветіапіну фумарат, гідромелозу, магнію стеарат, співполімер амонію метакрилату, етилцелюлозу і кремнію діоксид колоїдний безводний при визначеному співвідношенні компонентів.

**UA 112091 C2**



Винахід належить до медицини, зокрема до лікарської форми пролонгованої дії кветіапіну фумарату, що може бути використаний для лікування психотичних станів



2-(2-(4-дibenзо[b,f][1,4]тіазепін-11-іл-1-піперазиніл)-етоксі)-етанол (у тому числі у вигляді солі - фумарату (2:1)).

Кветіапін має антагоністичну дію щодо великої кількості рецепторів нейротрансмітерів головного мозку. Має спорідненість із серотоніновими (5HT<sub>1A</sub> і 5HT<sub>2</sub>), дофаміновими (D<sub>1</sub> і D<sub>2</sub>), гістаміновими (H<sub>1</sub>) і адренергічними (A<sub>α1</sub> і A<sub>α2</sub>) рецепторами; він є сильнішим інгібітором 5-HT<sub>2</sub> рецепторів у головному мозку, ніж дофамінові D<sub>1</sub> і D<sub>2</sub>. Має також високу спорідненість з гістамінергічним H<sub>1</sub> і α<sub>1</sub>-адренергічним рецепторами, і нижчу спорідненість з азадренорецепторами. Не має помітної спорідненості з мускариновими, холінергічними, бензодіазепіновими і ГАМК-рецепторами.

Антипсихотичні і рідкісні екстрапірамідні ефекти речовини ймовірно пов'язані з особливою комбінацією антагоністичного впливу на рецептори.

Клінічні випробування показали, що кветіапін є ефективним засобом лікування позитивних і негативних симптомів шизофренії.

Ця речовина була запропонована як антипсихотичний препарат в патенті US 4 879288.

У патенті US 5948437 для пролонгованого вивільнення запропоновано використовувати гідроксипропілметилцелюлозу через те, що цей полімер утворює з водою в'язкі середовища, що зменшує швидкість розчинення субстанції.

У патенті WO 2004012699 використано мікрокапсулювання кветіапіну з гідрофобними полімерами, що контролюють вивільнення, і покриття такими полімерами мікрокапсул.

У заявках WO 2005041935 і WO 2009113051 запропонована матриця, що містить кветіапін і воскоподібні матеріали.

У заявках WO 2010028794 та US2013273158 (A1), 2013-02-28 та 2013-10-17, відповідно, ретардні таблетки кветіапіну являють собою матрицю, в якій однією з допоміжних речовин є гідрофобна важко проникаюча речовина, а інший компонент - гідрофільна сполука, що набухає.

Відомо фармацевтичний склад уповільненого виділення, що включає гелеутворюючий агент і 11-[4-[2-(2-гідроксіетокси)етил]-1-піперазиніл]дibenзо[b,f][1,4] тіазепін або його фармацевтично прийнятну сіль, разом з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами. Як гелеутворювальний агент пропонується використовувати, як і в патенті цієї ж фірми US 5 948 437, для продовження вивільнення гідроксипропілметилцелюлозу в кількості 15-30 % [UA 50772 A61 K31 /55, A61K9/20, A61P25/18, 2002].

Спосіб отримання зазначеного фармацевтичного складу включає наступні стадії: змішування 11-[4-[2-(2-гідроксіетокси)етил]-1-піперазиніл]дibenзо[b,f][1,4]тіазепіну або його фармацевтично прийнятної солі, гелеутворюючого агента і інших наповнювачів; мокре гранулювання змішаних компонентів; висушування суміші; подрібнення висушеної суміші; змішування суміші зі змащувальним агентом і її пресування для отримання таблеток.

Найближчим до винаходу, що заявляється, є препарат «СЕРОКВЕЛЬ ХР», який містить кветіапіну фумарат і допоміжні речовини: повідон, кальцію гідрофосфат, целюлозу мікрористалічну, карбоксиметилкрохмаль натрію, лактози моногідрат, магнію стеарат. Склад оболонки: барвник заліза оксид червоний, барвник заліза оксид жовтий, титану діоксид, гіпромелоза, макрогол 400. Таблетки, вкриті плівковою кольоровою оболонкою, круглі, двоопуклі, з гравіюванням "SEROQUEL XP" на одній стороні [<http://health.mail.ru/drug/seroquel/>].

Через те, що доза субстанції в таблетці може змінюватись, її хворому призначають індивідуально. Препарат має кілька суттєвих недоліків. Перший - велика маса. Таблетки з покриттям мають масу при дозі 200 мг субстанції - 614 мг, дозі при 400мг субстанції - 891 мг.

Згідно з інструкцією для хворого доза може становити 800 г субстанції, тобто дві великі таблетки. Такої маси таблетки для внутрішнього застосування зазвичай випускаються у вигляді таблеток для подрібнення, і у частини хворих виникають труднощі при прийомі.

Другий - дана лікарська форма не є матричною таблеткою, а значить, при прийомі всередину таблетка розпадається через неконтрольований час у неконтрольованому місці шлунково-кишкового тракту. Частинки субстанції і набряклого полімеру нанесені на частки різних наповнювачів - мікрокристалічної целюлози і лактози, які по-різному змочуються водою, а, отже, мають неконтрольовану структуру пір. Таким чином, розчинність у певний час складається з суми хаотичних значень розчинності кветіапіну в різних частинках.

Третій - розчинність кветіапіну залежить від проникності його крізь шар набряклого полімеру, а набряклість залежить від рН розчину. При рН 6,8 навіть за наявності в таблетці 100 мг цитрату натрію розчинність кветіапіну фумарату не перевищує 70 %.

В основу винаходу поставлено задачу створення матричної таблетки кветіапіну фумарату з меншою середньою масою, з програмою гарантування розчинення не менше, ніж на 20 годин, при різних рН без застосування регуляторів рН.

Другу задачу, яку поставлено в основу винаходу - це удосконалення способу отримання таблетки.

Поставлена задача вирішується тим, що матрична таблетка кветіапіну фумарату пролонгованої дії, яка містить кветіапіну фумарат, гіпромелозу, магнію стеарат, згідно з винаходом, додатково містить амонію метакрилату співполімер, етилцелюлозу і кремнію діоксид колоїдний безводний.

Компоненти мають наступне співвідношення, мас. %:

кветіапіну фумарат	63.52-67,72
гіпромелоза	26,40-30,15
амонію метакрилату співполімер	0,71 -0,725
етилцелюлоза	0,71-0,725
кремнію діоксид колоїдний безводний	0,56-0,58
магнію стеарат	3,9-4,3
загальна маса таблетки-ядра для кветіапіну 400	100(680-725мг)
речовина для покриття Opadry II White	2,78 - 3.33% від маси таблетки
загальна маса таблетки для кветіапіну 400	700-750 мг.

Другу поставлену задачу вирішують тим, що у способі отримання матричних таблеток кветіапіну фумарату пролонгованої, який включає змішування компонентів, зволоження, гранулювання, висушування, пресування таблеток-ядер, покриття плівковою оболонкою, згідно з винаходом, гранулювання кветіапіну фумарату, гіпромелози і кремнію діоксиду колоїдного безводного здійснюють 5 % спиртовим розчином співполімеру амонію метакрилату і етилцелюлози.

Матрична таблетка кветіапіну фумарату пролонгованої дії, що заявляється, у порівнянні з прототипом має масу, меншу на 15-20 %, що сприяє зручності її застосування при внутрішньому прийомі.

У таблетці збільшена доза магнію стеарату, що сприяє підвищенню гідрофобності матричної структури і збільшенню часу розчинення.

Таблетка є матричною, тому розпадається через контрольований час у шлунково-кишкового тракту.

У прототипі здійснюється грануляція водою гідрофільних наповнювачів, водорозчинної субстанції і цитрату натрію (регулятора рН), і гідрофільного полімеру або його суміші, тобто, відсутній вплив на гідрофільність системи та її пористу структуру для того, щоб подовжити час вивільнення субстанції.

Рішення поставленої задачі досягається іммобілізацією субстанції на частину гідрофільного полімеру гіпромелози і кремнію діоксиду колоїдного безводного марки «гідрофобний». При іммобілізації зменшується змочування і розчинність цих речовин шляхом обробки у псевдозрізженому шарі 5 % спиртовим розчином нерозчинних у воді співполімерів амонію метакрилату типу В - Eudragit RS PO та етилцелюлози Ethocel® Standard 20 Premium. При використанні псевдозрізженого шару досягається найповніша обробка пористої структури частинок порошку. При цьому з'ясувалося, що збільшення кількості антиадгезивної допоміжної речовини до 3,5-4,5 % приводить до додаткового пролонгування вивільнення кветіапіну фумарату з таблетки.

Винахід пояснюється прикладами.

Приклад 1

Склад	Кількісний вміст в одній таблетці, мас%
кветіапіну фумарат	67,72
гіпромелоза	26,40
амонію метакрилат сополімер RS PO	0,71
етилцелюлоза	0,71
кремнію діоксид колоїдний безводний	0,56
магнію стеарату	3,9
загальна маса ядра	100 (680 мг)
речовина для покриття Opadry II White	2,86 % від маси таблетки
загальна маса таблетки	700 мг

Спосіб отримання

5 Готують 5 %-розчин співполімеру амонію метакрилату RS PO і етилцелюлози в етиловому спирті. Кветіапіну фумарат і частину гіпромелози (25-40 %) змішують з кремнію діоксидом колоїдним безводним і цю суміш гранулюють у киплячому шарі приготованим розчином і сушать до залишкової вологості 1-1,5 %. Частину гіпромелози змішують із сухим гранулятором кветіапіну.

10 Калібрують отриману суміш крізь отвори 1 мм і змішують з магнію стеаратом. Пресують круглі таблетки-ядра діаметром 13мм.

Для покриття готують водний плівкоутворювальний розчин Opadry II White фірми «Colorcon» і покривають таблетки-ядра плівкою масою 20 мг, до середньої маси таблетки 700 мг.

Приклад 2

Склад	Кількісний вміст в одній таблетці, мас%
кветіапіну фумарат	65,79
гіпромелоза	28,21
амонію метакрилат співполімер RS PO	0,715
етилцелюлоза	0,715
кремнію діоксид колоїдний безводний	0,57
магнію стеарат	4,00
загальна маса ядра	100 (700 мг)
речовина для покриття Opadry II White	2,78 % від маси таблетки
загальна маса таблетки	720 мг

15 Спосіб отримання такий, як у прикладі 1.

Приклад 3

Склад	Кількісний вміст в одній таблетці, мас%.
кветіапіну фумарат	63,52
гіпромелоза	30,15
амонію метакрилат співполімер RS PO	0,725
етилцелюлоза	0,725
кремнію діоксид колоїдний безводний	0,58
магнію стеарат	4,30
загальна маса ядра	100(725 мг)
речовина для покриття Opadry II White	3,33 % від маси таблетки
загальна маса таблетки	750 мг

20 Спосіб отримання, як у прикладі 1.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Матрична таблетка кветіапіну фумарату пролонгованої дії, що містить кветіапіну фумарат, гіпромелозу, магнію стеарат, яка **відрізняється** тим, що додатково містить співполімер амонію метакрилату, етилцелюлозу і кремнію діоксид колоїдний безводний, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

кветіапіну фумарат 63,52-67,72  
гіпромелоза 26,40-30,15  
співполімер амонію 0,71-0,725

метакрилату	
етилцелюлоза	0,71-0,725
кремнію діоксид	0,56-0,58
колоїдний безводний	
магнію стеарат	3,9-4,3
загальна маса таблетки- ядра для кветіапіну 400	100 (680-725 мг)
речовина для покриття Opadry II White	2,78 - 3,33 % від маси таблетки
загальна маса таблетки для кветіапіну 400	700-750 мг.

2. Спосіб отримання матричних таблеток кветіапіну фумарату пролонгованої дії за п. 1, що включає змішування компонентів, зволоження, гранулювання, висушування, пресування таблеток-ядер, покриття плівковою оболонкою, який **відрізняється** тим, що гранулювання кветіапіну фумарату, гіпромелози і кремнію діоксиду колоїдного безводного здійснюють використовуючи 5 % спиртовий розчин співполімеру амонію метакрилату і етилцелюлози.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

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