



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **89626**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/21 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 14077**

(22) Дата подання заявки: **03.12.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.04.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.04.2014, Бюл.№ 8**

(72) Винахідник(и):

Лукич Драган (СУ)

(73) Власник(и):

ІМУНІАЛ ЕНТЕРПРАЙЗІС ЛІМІТЕД,
Griva Digeni, 115, Trident Centre, P. C. 3101,
Limassol, Cyprus (CY)

(74) Представник:

Лісна Тетяна Леонідівна, реєстр. №286

(54) ТВЕРДА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ПРЕПАРАТУ СЕДАТИВНОЇ ТА СНОДІЙНОЇ ДІЇ

(57) Реферат:

Тверда лікарська форма препарату седативної та снодійної дії у формі таблеток або твердих капсул, що містить етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти та олію м'яти або її суміш з олією хмелю, β -циклодекстрин і допоміжні речовини, причому додатково містить гідроксизин і структурну воду як допоміжну речовину.

UA 89626 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до лікарських препаратів, що містять органічні активні інгредієнти, а саме до лікарських засобів, які проявляють седативну та снодійну дію, і може бути використаний для лікування соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, неврозів з підвищеною дратливістю, підвищеної збудливості, безсоння, нейроциркуляторної дистонії, ранньої стадії гіпертонічної хвороби, не різко вираженого спазму серцевих судин, спазмів органів травного тракту, пов'язаних з нейровегетативними розладами.

Для лікування зазначеної патології, як правило, застосовують міотропні засоби (спазмолітики), що діють переважно на судини, та нейротропні засоби, які діють на нервову систему - седативні, снодійні, транквілізатори.

Існують також комбіновані лікарські засоби, що мають як спазмолітичну, так і седативну дію. Вони містять як діючі речовини ефіри рослинних кислот, найчастіше валеріанової (етилівий, ментоловий), і рослинні олії.

Це відомі комбіновані препарати "Валокордин", "Корвалол", "Корвалдин", "Нікорвал" [Современные лекарственные средства. Новейший справочник. "Сова", Санкт-Петербург, - 2002, - С. 366-367].

Найближчим до корисної моделі, що заявляється, є препарат Корвалтаб, що з 2004 р. випускається ТОВ "ФармаСтарт" [UA № 65460, А61К 9/20, 2004].

Корвалтаб має такий склад:

етилівий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	1,37-8,2
фенобарбітал	1,25-7,5
масло м'яти перцевої	0,16-0,58
мікрокристалічна целюлоза	2-15
допоміжні речовини	решта.

Спосіб отримання

Для отримання таблеток спочатку змішують етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти з маслом м'яти перцевої, додають до зволоженого порошку β -циклодекстрин, змішують до згущення маси, сушать, гранулюють, калібрують, опудрюють калібровані через дрібні сита з розміром 0,5-0,8 мм порошками за визначеним складом, суміш таблетують.

Циклодекстрин у цій технології в перші роки створення препарату застосовували для перетворення летючих рідких діючих речовин у тверду фазу, і задачі стабілізації в цих патентах не було поставлено. Лише потім у процесі виробництва була найдена його ефективність для стабілізації суміші рідких летючих компонентів. Застосування інших механізмів стабілізації, які запропоновані в деяких патентах, не дало суттєвих переваг.

Недолік Корвалтаба - це недостатня седативна і, тим більше, снодійна дія етилового ефіру бромізовалеріанової кислоти та масла м'яти перцевої, тому в складі таблеток є фенобарбітал, доза якого недостатня. Але збільшення дози цього компоненту, який міститься в переліку наркотичних і снодійних речовин, призведе до того, що цей препарат стане під контроль органів нарконагляду.

В основу корисної моделі поставлено задачу підвищення седативної і снодійної ефективності таблеток шляхом вибору седативного компоненту і визначення його лікарської дози в багатокомпонентному комбінованому препараті, в якому є взаємний вплив усіх лікарських і допоміжних речовин на седативну дію.

Поставлену задачу вирішують тим, що тверда лікарська форма препарату седативної та снодійної дії у формі таблеток або твердих капсул, що містить етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти та олію м'яти або її суміш з олією хмелю, β -циклодекстрин і допоміжні речовини, згідно з корисною моделлю, додатково містить гідроксизин і структурну воду як допоміжну речовину.

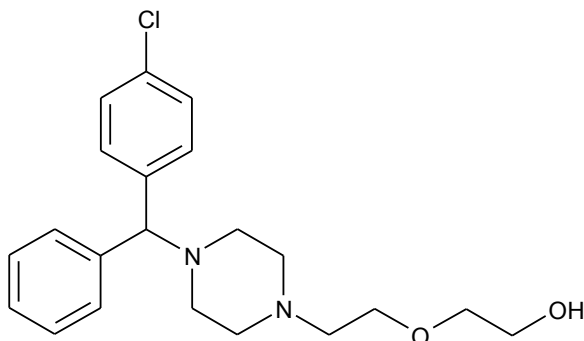
Компоненти мають наступне співвідношення, мас. %:

гідроксизин	до 4,5
етилівий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	до 7
масло м'яти або її суміш з олією хмелю	до 0,25
β -циклодекстрин	до 50
допоміжні речовини, включаючи структурну воду	до 100.

Як допоміжні речовини використовують наповнювачі, розпушувачі, гранулюючі рідини, ковзні та антиадгезивні речовини.

Кількість структурної води становить до 4 % від маси таблетки. Гідроксизин блокує H1-гістамінові рецептори, скорочує час засинання, збільшує тривалість і якість сну, не змінюючи фази сну, легко абсорбується із ЖКТ, проходить гістогематичні бар'єри і розподіляється по тканинах і органах. Гідроксизин, який є похідним піперазину, має седативну, протиблювальну

антигістамінну та холіноблокуючу дію, блокує м-холіно та H1-гістамінові рецептори. Він також має бронходилатуючий та анальгезуючий ефекти.



5

Гідроксизин(±)-2-(2-{4-[(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазин-1-іл}етоксі)етанол

Вибір цієї субстанції серед інших H1-гістамінових рецепторів обумовлено тим, що він застосовується як м'який транквілізатор, який не дає звикання.

10 Поєднання транквілізуючої дії із седативним ефектом Корвалтабу може привести до значної ефективності такого комбінованого препарату без використання в його складі фенобарбіталу.

Було визначено, що кількість води і певне співвідношення суміші ефіру ізовалеріанової
кислоти з ефірною олією, або сумішшю ефірних олій з β-циклодекстрином дають змогу
отримати порошкову масу для твердих форм з важливішими структурними функціями, ніж
створення необхідних фізико-механічних властивостей для пресування. Структурна вода має
15 властивості зв'язаної води, в сухому грануляті має певну кількість, яка не змінюється з часом
зберігання. Для приготування грануляту можна використовувати розчини деяких водорозчинних
речовин, наприклад водні розчини поліетиленоксиду, твіну та інших. Спосіб виготовлення та
номенклатура і кількість допоміжних речовин визначають вагу таблетки або капсули.
Співвідношення компонентів визначено на мінімальну вагу, яка забезпечує таблетку
20 фармакопейним вимогам якості. При виготовленні твердих капсул можливе використання
менших кількостей допоміжних речовин, тому наведено різні співвідношення для різних
лікарських форм.

25 Як допоміжні речовини використовують наповнювачі, розпушувачі, грануючі речовини,
ковзні та антиадгезивні речовини, які звичайно використовуються в даній лікарській форм, і як
допоміжну речовину структурну воду.

Корисна модель пояснюється прикладами отримання таблеток.

Таблиця 1

Назва компоненту	Приклад 1	
	Кількість, мг	%
Гідроксизин	6,0	4,29
Етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти	8,20	5,86
Олія м'яти	0,58	0,41
β-циклодекстрин	55,55	39,68
Лактози моногідрат	38,17	27,26
Мікрокрористалічна целюлоза	11,3	8,07
Крохмаль картопляний	12,4	8,85
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,40	0,29
Магнію стеарат	1,4	1,00
Структурна вода	6,0	4,29
Разом	140,00	100

Спосіб виготовлення

30

Для отримання таблеток спочатку змішують етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти з олією м'яти перцевої, додають до порошку β-циклодекстрину, який зволожують водою, змішують до згущення маси, сушать, гранують через сітку з діаметром отворів 5-8 мм, гранульовану масу досушують, калібрують, опудрюють калібрований комплекс сумішшю доксиламіну і гвайфенезину. До цієї суміші додають послідовно допоміжні речовини: лактозу,

мікрокристалічну целюлозу, крохмаль картопляний, кремнію діоксид колоїдний безводний, змішують 20-25 хв., до цих маси додають магнію стеарат і знову перемішують 3-5 хв. Порошкову масу таблетують.

Таблиця 2

Назва компоненту	Приклад 2	
	Кількість, мг	%
Гідроксизин	4,0	3,33
Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	8,20	6,83
Олія м'яти	0,58	0,48
β -циклодекстрин	55,55	46,29
Лактози моногідрат	23,57	19,65
Мікрокристалічна целюлоза	10,5	8,75
Крохмаль картопляний	11,5	9,58
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,40	0,33
Магнію стеарат	1,2	1,00
Структурна вода	4,50	3,76
Разом	120,00	100

5

Спосіб виготовлення за п. 1

Таблиця 3

Назва компоненту	Приклад 3	
	Кількість, мг	0 %
Гідроксизин	6,0	4,00
Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	8,20	5,47
Олія м'яти	0,58	0,39
β -циклодекстрин	55,55	37,03
Поліетиленгліколь 4000	5	3,33
Лактози моногідрат	39,67	26,46
Мікрокристалічна целюлоза	12,3	8,20
Крохмаль картопляний	14,4	9,60
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,40	0,27
Магнію стеарат	1,4	0,93
Структурна вода	6,5	4,32
Разом	150,00	100

Спосіб виготовлення

- 10 Для отримання таблеток спочатку змішують етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти з олією м'яти перцевої, додають до порошку β -циклодекстрину, який зволожують 3-7 % водним розчином поліетиленгліколю, змішують до згущення маси, сушать, гранулюють через сітку з діаметром отворів 5-8 мм, гранульовану масу досушують до порошкового стану, калібрують, опудрюють калібрований комплекс. До цієї суміші додають послідовно допоміжні речовини:
- 15 мікрокристалічну целюлозу, крохмаль картопляний, кремнію діоксид колоїдний безводний, змішують 20-25 хв., до цієї маси додають магнію стеарат і знову перемішують 3-5 хв. Порошкову масу таблетують.

- Порівняльні дослідження гіпногенної дії препаратів, одержаних за прикладами 1-3, і таблеток Корвалтабу, проведене на мишах, показало, що тверда лікарська форма за складами, які пропонуються, забезпечує на 20-30 % більшу тривалість сну і скоріше його настання.

20

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Тверда лікарська форма препарату седативної та снодійної дії у формі таблеток або твердих капсул, що містить етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти та олію м'яти або її суміш з олією хмелю, β -циклодекстрин і допоміжні речовини, яка **відрізняється** тим, що додатково містить гідроксизин і структурну воду як допоміжну речовину.

25

2. Тверда лікарська форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що компоненти мають наступне співвідношенні, мас. %:
- | | |
|--|---------|
| гідроксизин | до 4,5 |
| етилловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти | до 7 |
| олія м'яти або її суміш з олією хмелю | до 0,25 |
| β -циклодекстрин | до 50 |
| допоміжні речовини, включаючи структурну воду | до 100. |
3. Тверда лікарська форма за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що як допоміжні речовини використовують наповнювачі, розпушувачі, гранулюючі рідини, ковзні та антиадгезивні речовини.
- 5 4. Тверда лікарська форма за п. 2, яка **відрізняється** тим, що кількість структурної води становить до 4 % від маси таблетки.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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