



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **109702**(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/09 (2006.01)**A61K 31/215** (2006.01)**A61K 31/4402** (2006.01)**A61K 31/70** (2006.01)**A61K 36/185** (2006.01)**A61K 36/534** (2006.01)**A61P 25/20** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2013 11981****(22)** Дата подання заявки: **11.10.2013****(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.09.2015****(41)** Публікація відомостей про заявку: **27.04.2015, Бюл.№ 8****(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: **25.09.2015, Бюл.№ 18****(72)** Винахідник(и):**Лукич Драган (СУ)****(73)** Власник(и):**Товариство з обмеженою відповідальністю "Фарма Старт",**
бульв. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03680 (UA)**(74)** Представник:**Лісна Тетяна Леонідівна, реєстр. №286****(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

Компендиум 2005 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П.Викторова. – К.: МОРИОН, 2005. – Л-838

UA 65460 A, 15.03.2004

UA 81623 C2, 25.01.2008

Компендиум 2012 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2012. – Л-1519-Л-1520, Л-1150, Л-1537-1538

Валокардин®-доксиламин. [Интернет-публікація], URL: <http://www.wiki-meds.ru/lekarstvennie-preparati/valokordin-doksilamin-20051.htm> (Збережено WayBack Machine 26.10.2012, знайдено 13.03.2015 RU 2199309 C1, 27.02.2003**(54) ТВЕРДА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ПРЕПАРАТУ СЕДАТИВНОЇ ТА СНОДІЙНОЇ ДІЇ****(57)** Реферат:

Винахід належить до галузі медицини та стосується твердої лікарської форми препарату седативної та снодійної дії у формі таблеток або твердих капсул, що містить гвайфенезин, доксиламін, етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти, олію м'яти або її суміш з олією хмелю, β -циклодекстрин і допоміжні речовини, включаючи структуровану воду, у визначеному співвідношенні.

UA 109702 C2

Винахід 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.

Седативні (заспокійливі) засоби поділяються на рослинні та синтетичні. Рослинні засоби седативної дії отримують з валеріани лікарської, кропиви собачої, меліси, глоду, м'яти перцевої, пасифлори. Рослинні засоби частіш за все комбінують із синтетичними засобами.

В Україні та в Росії широко відомий препарат фірми "IVAX Pharmaceuticals" s.r.o., Чеська Республіка, "Ново-Пасит", 1 таблетка містить: екстракту Ново-Пасит сухого (хміль, звіробій, меліса лікарська, пасифлора, бузина, валеріана лікарська, глід колючий) - 0,1575 г, гвайфенезину - 0,2 г [<http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=1854>, Компендіум Лекарственные препараты, Морион 2005, Л838].

Гвайфенезин має анксиолітичну дію, а в даному складі підсилює седативну дію комбінованого екстракту рослинних речовин.

Відомі препарати, які містять комбінації гвайфенезину та малих доз седативних синтетичних ліків (ConarA US, DayCore US, ViroMed US, Fidol US)

Відомо використання гвайфенезину в препаратах з кореневищами та коренями валеріани лікарської, що містять ефірну олію, головним компонентом якої є складний ефір борнеолу та ізовалеріанової кислоти, а також валеріанову кислоту, борнеол, органічні кислоти, дубильні речовини, що проявляють седативну та спазмолітичну дію гвайфенезину.

Проте не відомо використання гвайфенезину як такого, що підвищує седативну дію компоненту в комбінованих препаратах, які містять ефірні олії однієї або декількох лікарських рослин або їх комбінації з синтетичними лікарськими речовинами.

Існують також комбіновані лікарські засоби, що мають як спазмолітичну, так і седативну дію. Вони виробляються у вигляді крапель для орального використання. Це відомі комбіновані препарати "Валокордин", "Корвалол", "Корвалдин", "Нікорвал" [Современные лекарственные средства. Новейший справочник. "Сова", Санкт-Петербург, - 2002, - С. 366-367].

Найближчим до винаходу, що заявляється, є препарат Корвалтаб, що з 2004 р. випускається ТОВ "ФармаСтарт" [іА №65460, А61К9/20, 2004].

Корвалтаб має такий склад:

етиловий ефір α -	
бромізовалеріанової кислоти	1,37-8,2
фенобарбітал	1,25-7,5
олія 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 олією м'яти перцевої, додають до зволоженого порошку β -циклодекстрин, змішують до згущення маси, сушать, гранулюють, калібрують, калібрований крізь дрібні сита з розміром 0,5-0,8 мм комплекс опудрюють 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 задачу стабілізації тоді не було поставлено. Лише потім в процесі виробництва була виявлена його ефективність для стабілізації суміші рідких летючих компонентів. Застосування інших механізмів стабілізації, які запропоновані в деяких патентах, не дало суттєвих переваг.

Недолік Корвалтабу - це недостатня седативна і, тим більше, снодійна дія етилового ефіру α -бромізовалеріанової кислоти та олії м'яти перцевої, тому що в складі таблеток є фенобарбітал, доза якого недостатня. Але збільшення дози фенобарбіталу, який міститься в переліку наркотичних і снодійних речовин, призведе до того, що цей препарат буде під контролем органів нарконагляду.

В основу винаходу поставлено задачу створення ефективної твердої лікарської форми препарату седативної та снодійної дії у формі таблеток або твердих капсул шляхом підвищення седативної і снодійної ефективності таблеток Корвалтаб.

Поставлену задачу вирішують тим, що тверда лікарська форма препарату седативної та снодійної дії у формі таблеток або твердих капсул, яка містить етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти та олію м'яти або її суміш з олією хмелю, β -циклодекстрин і допоміжні речовини, згідно з винаходом, містить доксиламін та гвайфенезин, структуровану воду.

5

Компоненти мають наступне співвідношенні, мас. %:

	для таблеток	для твердих капсул
гвайфенезин	до 35	до 44
доксиламін	до 1,4	до 1,6
етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	до 3,15	до 4
олія м'яти або її суміш з олією хмелю	до 0,22	до 0,25
β -циклодекстрин	до 22	до 24,2
допоміжні речовини, включаючи структуровану	воду до 100	до 100

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

10

Кількість структурованої води становить 2-4 % від маси форми.

Як наповнювачі можуть бути використані лактоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, кальцію дифосфат, кальцію дигідрофосфат, глюкоза, сорбіт та/або їх суміші.

Як розпушувачі можуть бути використані крохмаль та його похідні, кросповідон, натрію кроскармелоза та/або їх суміші.

15

Як ковзні речовини можуть бути використані кремнію діоксид колоїдний, тальк або їх суміші.

Як гранулюючі речовини можуть бути використані: вода, водні або водно-спиртові розчини поліетиленгліколю, поверхнево-активні речовини, крохмальний клейстер, полівінілпіролідон.

Як антиадгезивні речовини можуть бути використані магнію або кальцію стеарат, натрію фумарат, гідрогенізована касторова олія.

20

У прототипі визначені умови отримання твердої форми шляхом використання в складі таблеток β -циклодекстрину. Проте експериментально було визначено, що кількість води і певне співвідношення суміші ефіру α -бромізовалеріанової кислоти з ефірною олією або сумішшю ефірних олій з β -циклодекстрином дають змогу отримати порошкову масу для твердих форм з більш важливими структурними функціями, ніж необхідні фізико-механічні властивості для пресування або фасування у капсули. Згідно з винаходом структурована вода має властивості зв'язаної води, а 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, згідно з винаходом, визначено на мінімальну вагу, яка забезпечує таблетку фармакопейним вимогам якості. При виготовленні твердих капсул можливе використання менших кількостей допоміжних речовин, тому наведено різні співвідношення для різних лікарських форм.

25

30

Застосування в комплексному препараті доксиламіну, який блокує H1 - гістамінові рецептори, скорочує час засинання, збільшує тривалість і якість сну, не змінює фази сну. Доксиламін легко абсорбується із шлунково-кишкового тракту, проходить гістогематичні бар'єри і розподіляється по тканинах і органах. Вибір цієї субстанції серед інших H1-гістамінових рецепторів обумовлений тим, що німецька фірма Krewel виробляє і зареєструвала на українському та російському ринках комбінований препарат валокордин - доксиламін, який є розчином доксиламіну у валокордині, і 25 мл розчину містить разову дозу доксиламіну - 25 мг. Недолік цього препарату в тому, що він містить також снодійний препарат - фенобарбітал.

35

40

Винахід пояснюється прикладами.

Таблиця 1

Назва компоненту	Приклад 1	
	Кількість, мг	%
Гвайфенезин	100	31,25
Доксиламін	3,50	1,09
Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	8,20	2,56
Олія м'яти	0,58	0,18
β -циклодекстрин	55,55	17,36
Мікрокристалічна целюлоза	98,57	30,80
Коповідон	32,00	10,00
Кросповідон	10,00	3,13
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,40	0,13
Магнію стеарат	3,20	1,0
Структурована вода	8	2,5
Разом	320,00	100

Спосіб виготовлення.

- 5 Для отримання таблеток спочатку змішують етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти з олією м'яти перцевої, додають до зволоженого водою порошку β -циклодекстрину, змішують до згущення маси, сушать, гранулюють крізь сітку з діаметром отворів 5-8 мм, гранульовану масу досушують до вологості 9-11 %, калібрують, опудрюють калібрований комплекс сумішшю доксиламіну і гвайфенезину. До цієї суміші додають послідовно допоміжні речовини: мікрокристалічну целюлозу, коповідон, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, змішують 20-25 хв., до цієї маси добавляють магнію стеарат і знову перемішують 3-5 хв. Порошкову масу таблетують.
- 10

Таблиця 2

Назва компоненту	Приклад 2	
	Кількість, мг	%
Гвайфенезин	100	30,49
Доксиламін	3,50	1,07
Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	8,20	2,5
Олія м'яти	0,58	0,18
β -циклодекстрин	55,55	16,94
Мікрокристалічна целюлоза	106,57	32,48
Коповідон	32,00	9,76
Кросповідон	10,00	3,05
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,40	0,12
Магнію стеарат	3,20	0,97
Структурована вода	8,0	2,44
Разом	328,00	100

Таблиця 3

Спосіб виготовлення за п. 1

Назва компоненту	Приклад 3	
	Кількість, мг	%
Гвайфенезин	100	38,46
Доксиламін	3,50	1,35
Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	8,20	3,15
Олія м'яти	0,58	0,22
β -циклодекстрин	55,55	21,37
Мікрокристалічна целюлоза	10,4	4,0
Крохмаль	13	5,0
Лактози моногідрат	42,17	16,22
Кросповідон	10,00	3,85
Поліетиленгліколь 4000	5,0	1,92
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,40	0,15
Магнію стеарат	3,20	1,23
Структурована вода	8	3,08
Разом	260,00	100,0

Спосіб виготовлення.

- 5 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 4000 або 6000 в кількості 25-37 % від кількості β -циклодекстрину (в залежності від початкової вологості β -циклодекстрину), змішують до згущення маси, сушать, гранулюють крізь сітку з діаметром отворів 5-8мм, гранульовану масу досушують до вологості 9-11 %, калібрують. Суміш доксиламіну і гвайфенезину зволожують водою, 5 % крохмальним
- 10 клейстером, 3-7 % водним розчином поліетиленгліколю 4000 або 6000 (в залежності від апаратурного обладнання в цій операції), опудрюють калібрований комплекс. До цієї суміші додають послідовно допоміжні речовини: мікрокристалічну целюлозу, коповідон, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, змішують 20-25 хв., до цієї маси додають магнію стеарат і знову перемішують 3-5 хв. Порошкову масу таблетують.

15

Таблиця 4

Назва компоненту	Приклад 4	
	Кількість, мг	%
Гвайфенезин	100	25,00
Доксиламін	3,50	0,87
Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	8,20	2,05
Олія м'яти	0,58	0,14
β -циклодекстрин	55,55	13,89
Мікрокристалічна целюлоза	54	13,5
Крохмаль	24	6,0
Манітол	31,17	7,80
Гліцин	80,0	20,00
Кросповідон	10,00	2,5
Коповідон	20,0	5,0
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,80	0,2
Магнію стеарат	4,2	1,05
Структурована вода	8,0	2,0
Разом	400,00	100,0

Таблиця 5

Спосіб виробництва, як у прикладі 1

Назва компоненту	Приклад 5	
	Кількість, мг	%
Гвайфенезин	100	43,48
Доксиламін	3,50	1,52
Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	8,20	3,57
Олія м'яти	0,58	0,25
β -циклодекстрин	55,55	24,15
Мікрокристалічна целюлоза	9,2	4,0
Крохмаль	12,27	5,33
Лактози моногідрат	20,0	8,7
Кросповідон ®	10,00	4,35
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,40	0,17
Магнію стеарат	2,3	1,0
Структурована вода	8,0	3,48
Разом	230,00	100,0

Таблиця 6

Спосіб виробництва, як у прикладі 3, але
готовий опудрений гранулят фасують у тверді капсули

Назва компоненту	Приклад 6	
	Кількість, мг	%
Гвайфенезин	80,0	26,67
Доксиламін	2,50	0,83
Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	9,33	3,11
Олія м'яти	0,66	0,22
β -циклодекстрин	63,23	21,08
Мікрокристалічна целюлоза	96,57	32,19
Коповідон	25,00	8,34
Кросповідон	10,00	3,33
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,40	0,13
Магнію стеарат	3,20	1,06
Структурна вода	9,11	3,04
Разом	300,00	100

Спосіб виробництва, як в прикладі 1.

Таблиця 7

Назва компоненту	Приклад 7	
	Кількість, мг	%
Гвайфенезин	80,0	28,57
Доксиламін	5,0	1,79
Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	8,20	2,93
Олія м'яти	0,58	0,21
β -циклодекстрин	55,55	19,84
Мікрокристалічна целюлоза	77,07	27,53
Коповідон	32,00	11,43
Кросповідон	10,00	3,57
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,40	0,14
Магнію стеарат	3,20	1,13
Структурована вода	8,0	2,86
Разом	280,00	100

Спосіб виробництва, як в прикладі 1.

Таблиця 8

Назва компоненту	Приклад 8	
	Кількість, мг	%
Гвайфенезин	120,0	38,71
Доксиламін	3,5	1,13
Етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти	8,20	2,65
Олія м'яти	0,58	0,19
β -циклодекстрин	55,55	17,92
Мікрокристалічна целюлоза	58,47	18,84
Гідроксипропілметилцелюлоза	10,0	3,24
Коповідон	32,00	10,32
Кросповідон	10,00	3,24
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,50	0,15
Магнію стеарат	3,20	1,03
Структурована вода	8,0	2,58
Разом	310,00	100

5

Спосіб виробництва, як в прикладі 3. Зволоження суміші гвайфенезину і доксиламіну виконується 2-5 % розчином гідроксипропілметилцелюлози в кількості 23-28 % в залежності від типів змішувачів.

10 Порівняльні дослідження гіпногенної дії прикладів препаратів, одержаних за прикладами 1-8, і таблеток Корвалтабу, проведені на мишах, показали, що тверда лікарська форма за складами, що пропонуються, забезпечує на 20-30 % більшу тривалість сну і скоріший його наступ.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

15 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 доксиламін, гвайфенезин, структуровану воду при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

гвайфенезин	25-43,48
доксиламін	0,83-1,79
етиловий ефір α - бромізовалеріанової кислоти	2,05-3,57
олію м'яти або її суміш з олією хмелю	0,14-0,25

- | | |
|-----------------|-----------------|
| β-циклодекстрин | 13,89-
24,15 |
|-----------------|-----------------|
- допоміжні речовини, включаючи
структуровану воду до 100.
2. Тверда лікарська форма препарату за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як допоміжні речовини використовуються наповнювачі, розпушувачі, гранулювальні рідини, ковзні та антиадгезивні речовини.
3. Тверда лікарська форма препарату за будь-яким з пп. 1-2, яка **відрізняється** тим, що
- 5 кількість структурованої води становить 2-4 % від маси форми.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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