

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2013-1028

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.05.2012**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.05.2011**
(32) Číslo prioritní přihlášky: **PP 5028-2011**
(32) Země priority: **SK**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **29.01.2014**
(Věstník č. 5/2014)
(86) PCT číslo: **PCT/CZ2012000042**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2012/159593**

A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

- (71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10, CZ
- (72) Původce:
Sáková Ol'ga, Hlohovec, SK
Vladovičová Beáta, Koplastovce, SK
Kabzanová Anna, Hlohovec, SK
Kormanová Viera, Hlohovec, SK
Zoričák Štefan, Kežmarok, SK
- (74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Ivana Jirotková,
Vinohradská 37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Kombinovaný perorální přípravek s
řízeným uvolňováním kyseliny
acetylsalicylové a způsob přípravy**

(57) Anotace:
Kombinovaný perorální pevný léčivý přípravek s řízeným
uvolňováním kyseliny acetylsalicylové, který obsahuje
aspoň jednu další účinnou látku vybranou ze skupiny
nenarkotických analgetik a/nebo přírodních
psychotropních látek a jako pomocnou látku kyselinu
stearovou a škrob v specifickém poměru, a způsob jeho
přípravy.

CZ 2013 - 1028 A3

Kombinovaný perorální přípravek s řízeným uvolňováním kyseliny acetylsalicylové a způsob přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká kombinovaných perorálních přípravků s řízeným uvolňováním kyseliny acetylsalicylové, obsahujících jako účinnou látku acetylsalicylovou kyselinu, alespoň jednu další účinnou látku ze skupiny nenarkotických analgetik a/nebo přírodních psychotropních látek, a způsobu jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky

Perorální léková forma, obsahující účinné látky kyselinu acetylsalicylovou, paracetamol a kofein, a způsob její výroby je popsán v mezinárodní patentové přihlášce WO 95/07082 A [EGIS Gyógyszergyár RT, HU].

Specifikovaná tableta obsahuje kombinaci výše uvedených účinných látek ve směsi s farmaceutickými pomocnými látkami, kterými jsou poly(vinylbutyral) jako pojivo a hydroxypropyl celulóza s nízkým stupněm substituce jako rozvolňovadlo. Tablety mají dlouhodobou vyhovující stabilitu v zátěžových podmínkách.

Principem popsané výroby je vlhká granulace směsi účinných látek kyseliny acetylsalicylové, paracetamolu a kofeinu. Směs účinných látek se fluidně sprejuje 96% etanolem roztokem poly(vinylbutyralu) s kyselinou stearovou ve zvoleném poměru. Připravený granulát se fluidně suší do dosažení vlhkosti granulátu 0,5 %. (Vlhkost granulátu se měří při podmínkách 70 °C/30 minut). K vysušenému a přesátému (velikost síta 1 mm) granulátu se přimíchá hydroxypropyl celulóza s nízkým stupněm substituce a kyselina stearová. Z připravené směsi se lisují tablety.

Hlavní nevýhodou předmětu uvedené patentové přihlášky je použití nelékopisné pomocné látky poly(vinylbutyralu), který se běžně používá při výrobě skla a materiálů z plastu. Dalšími nevýhodami jsou nutnost použití organického rozpouštědla (96% etanol, hořlavá kapalina), technologie vyžaduje zvýšené bezpečnostní úpravy pracovního prostoru a úpravy technologických zařízení.



Podstata vynálezu

Popsané nevýhody řeší vynález, podle kterého stabilní perorální tablety s řízeným uvolňováním kyseliny acetylsalicylové obsahují aspoň jednu další účinnou látku ze skupiny nenarkotických analgetik a/nebo přírodních psychotropních látek, a specifický poměr pomocných látek, výhodně škrobu a kyseliny stearové, přičemž poměr kyseliny acetylsalicylové k směsi kyseliny stearové a škrobu je výhodně 2:1 až 10:1.

Další účinnou látkou ze skupiny nenarkotických analgetik je paracetamol nebo ibuprofen, přírodní psychotropní látkou je kofein.

Jako škrob je vhodný kukuřičný, bramborový nebo rýžový škrob, přičemž kukuřičný škrob má vlhkost od 3 % do 20 %, výhodně od 11 % do 18 %. V preferovaném provedení se použije kyselina stearová o velikosti částic od 1 do 20 μm , výhodně 90 % kyseliny stearové má velikost částic od 1 do 20 μm . Množství škrobu v přípravku je od 2 % hmotn. do 10 % hmotn., výhodně od 4 % hmotn. do 5 % hmotn., a množství kyseliny stearové je od 1 % hmotn. do 5 % hmotn., výhodně od 1,5 % hmotn. do 3 % hmotn.

Kombinovaný perorální přípravek v preferovaném provedení obsahuje kyselinu acetylsalicylovou v množství od 25 % do 40 % hmotn., výhodně od 30 % do 40 % hmotn., paracetamol od 25 % do 40 % hmotn., výhodně od 30 % do 40 % hmotn., a kofein od 4 % do 15 % hmotn., výhodně od 7 % do 8 % hmotn.

Kombinovaný perorální přípravek se připravuje jednoduchým, nenáročným technologickým procesem, nevyžadujícím speciální výrobní zařízení pro granulaci, bez nutnosti zvýšených bezpečnostních úprav pracovního prostředí a zařízení.

Použitím kyseliny stearové, látky zodpovědné za požadovaný účinek, tj. prodloužené uvolňování kyseliny acetylsalicylové a farmaceutických pomocných surovin škrobu a laktózy použitých v jednotlivých premixech, jejich vzájemnou hmotnostní kombinací a technologickým zpracováním se po tabletování dosáhne potřebného profilu uvolňování acetylsalicylové kyseliny a dlouhodobě stabilního produktu. Perorální tablety připravené způsobem podle vynálezu splňují požadavek stability přípravku obsahujícího kombinaci účinných látek kyseliny acetylsalicylové, alespoň jedné další účinné látky ze skupiny nenarkotických analgetik a/nebo přírodních psychotropních látek, s požadovaným profilem uvolňování kyseliny acetylsalicylové a není potřebná další úprava, např. pokrytí tablet filmovým obalem.



Podstatou výroby kombinovaných perorálních tablet je příprava premixů jednotlivých účinných látek.

Principem výroby acetylsalicylového premixu je jednoduché mísení kyseliny acetylsalicylové a farmaceutických pomocných látek, kyseliny stearové a škrobu ve specifickém poměru, zvlhčení směsi během míchání, sušení, prosévání a finální míchání do vytvoření vizuálně homogenní směsi.

Principem výroby paracetamolového premixu je jednoduché smísení paracetamolu a farmaceutické pomocné látky (výhodně kukuřičný škrob), zvlhčení směsi škrobovou pastou do vytvoření potřebné struktury granuloviny, její sušení a úprava velikosti částic granulátu.

Principem výroby kofeinového triturátu je jednoduché mísení kofeinu a farmaceutické pomocné látky, výhodně laktózy a následné mísení vzniklé směsi se škrobem.

Finální tabletovací směs se připravuje smísením jednotlivých premixů účinných látek s přísadkou kluzné látky ulehčující sypnost tabletovací směsi a formování výlisků požadované hmotnosti, pevnosti a rozpadu, které jsou chemicky i fyzikálně stabilní po dostatečně dlouhou dobu a jsou bez problémů adjustovatelné do běžně používaných farmaceutických obalů.

Kombinovaný perorální přípravek s řízeným uvolňováním kyseliny acetylsalicylové podle výhodného provedení tohoto vynálezu obsahuje kromě tří účinných látek - kyseliny acetylsalicylové, paracetamolu a kofeinu - farmaceuticky přijatelné pomocné látky, kterými jsou:

- a) kyselina stearová
- b) kukuřičný škrob
- c) laktóza

Překvapivě bylo zjištěno a potvrzeno, že profil uvolňování účinné látky kyseliny acetylsalicylové z léčivého přípravku, připraveného podle vynálezu, je možno nastavit podle požadavků poměrem kyseliny stearové a škrobu v acetylsalicylovém premixu. Dále bylo překvapivě zjištěno, že kyselinu acetylsalicylovou, která podléhá hydrolyze, je možno granulovat čištěnou vodou bez jejího rozkladu, a navíc bylo zjištěno, že kyselinu acetylsalicylovou je možno stabilizovat mísením s kyselinou stearovou.



Podstatou výroby pevné lékové formy podle tohoto vynálezu je, že se v rychloběžném farmaceutickém homogenizátoru pro mokrou homogenizaci míchá paracetamol spolu se škrobem, výhodně se škrobem s vlhkostí od 3 % do 25%, v množství od 5 % do 20 % hmotn. Tato směs se postupně zvlhčuje škrobovou pastou, přičemž škrob tvoří v této pastě 10 % až 50 % hmotn. Směs se krátce míchá do vytvoření granulátu. Připravený granulát se vysuší komorově, ve vznosu, vakuově nebo mikrovlnným zářením, výhodně ve vznosu tak, aby konečná vlhkost byla mezi 0,1 % až 2,0 % hmotn. Teplota produktu při sušení musí dosáhnout 35 °C až 45 °C, výhodně 39 °C až 41 °C. Vysušený granulát se podrobí úpravě velikosti částic vyhovující tabletovacímu procesu a homogenizuje se. Po dokonalé homogenizaci je směs použitelná na tabletovací proces. K předem připravenému paracetamolovému granulátu se přimíchá kofeinový triturrát, k vzniklé směsi se přimíchá granulát kyseliny acetylsalicylové a oxid křemičitý a finální směs se tabletuje na rotačních tabletovacích strojích na výlisky, jejichž odolnost proti lomu je od 20 N do 90 N, výhodně od 35 N do 75 N, a rozpad je od 30 sekund do 2 minut 30 sekund.

Tablety mohou být plochého okrouhlého, čočkovitě okrouhlého, oválného nebo jiného tvaru s možností přítomnosti dělicí rýhy nebo loga na jedné nebo obou plochách tablety.

Takto vyrobené tablety je možné adjustovat do všeobecně použitelných obalů určených pro farmaceutické výrobky, výhodně blistrového obalu tvořeného PVC/PVdC kombinace teplem formovatelné fólie a hliníkové fólie s nánosem adhezivního materiálu.

Přehled obrázků na výkresech

Výsledky disolučního testu (acetátový pufr pH 4,5; 500 ml; 50 rpm)

Obrázek 1: Disoluční profil kyseliny acetylsalicylové zpracované v granulátu bez kyseliny stearové (acetátový pufr pH 4,5; 500 ml; 50 rpm).

Obrázek 2: Disoluční profil kyseliny acetylsalicylové zpracované v granulátu s kyselinou stearovou (acetátový pufr pH 4,5; 500 ml; 50 rpm).

Příklady provedení vynálezu

Předmět vynálezu je objasněn na následujícím příkladu, aniž by se na něj jakkoli omezoval.

Příklad 1

a) Složení tablety

<i>Složení acetylsalicylového granulátu</i>	<i>% hmotnostní</i>
kyselina acetylsalicylová	37,30
kukuřičný škrob	4,66
kyselina stearová	2,94
<i>složení paracetamolového granulátu</i>	<i>% hmotnostní</i>
paracetamol	37,30
kukuřičný škrob	4,71
<i>složení kofeinového triturátu</i>	<i>% hmotnostní</i>
kofein	7,46
laktóza	3,26
kukuřičný škrob	2,24
<i>pomocné látky</i>	<i>% hmotnostní</i>
oxid křemičitý	0,096
voda čištěná	q. s.

b) Způsob přípravy

Kyselina acetylsalicylová se ve vhodném typu farmaceutického granulátoru míchá s kukuřičným škrobem a kyselinou stearovou s velikostí částic do 100 μm . Směs se po zamíchání postupně zvlhčí čištěnou vodou, dokud se nevytvoří granulát. Tento se přenesse do nádoby zařízení pro sušení ve vzosu a suší se při mírné fluidizaci při teplotě přiváděného vzduchu 41 °C, až teplota granulátu dosáhne 40 °C, což současně indikuje ukončení sušicího procesu. Vysušený granulát se podrobí úpravě velikosti částic přes oscilační síto s otvory 1,0 mm a následně se homogenizuje v homogenizátoru.

Paracetamol se ve vhodném typu farmaceutického granulátoru míchá s kukuřičným škrobem. Směs se po zamíchání postupně zvlhčí kukuřičnou pastou, dokud se nevytvoří granulát. Tento se přenesse do nádoby zařízení pro sušení ve vzosu a suší se při mírné

fluidizaci při teplotě přiváděného vzduchu 55 – 60 °C, až teplota granulátu dosáhne 42 °C, vysušený granulát se podrobí úpravě velikosti částic přes oscilační síto s otvory 1,25 mm a následně se přeneso do nádoby zařízení pro sušení ve vzosu a suší se až pokud vlhkost granulátu dosáhne 1,5 %, měřeno při 90 °C/30 minut.

Kofein se ve vhodném typu nízkootáčkového homogenizátoru míchá s laktózou. Triturát se podrobí úpravě velikosti částic přes oscilační síto s otvory 0,8 mm. K přesátému triturátu se přidá kukuřičný škrob.

Požadované množství premixu jednotlivých účinných látek se homogenizuje v nízkootáčkovém homogenizátoru suchou homogenizací s přidáním kluzné látky, kterou je oxid křemičitý.

Tímto je směs připravena pro tabletování na rotačních tabletovacích strojích na výlisky s požadovaným obsahem tří účinných látek, vyhovující obsahovou stejnoměrností kofeinu, odolností proti lomu a rozpadem tablet.

c) Výsledky testu stabilit:

Tabulka ukazuje naměřené hodnoty volné kyseliny salicylové během skladování v různých zátěžových podmínkách. Volná kyselina salicylová vzniká jako degradační produkt kyseliny acetylsalicylové vlivem hydrolyzy.

Doba skladování	Kyselina salicylová
Start	0,06 %
Skladovací podmínky 25 °C±2°C; RH 60 %±5 %	
3 měsíce	0,09 %
18 měsíců	0,24 %
Skladovací podmínky 30 °C±2 °C; RH 65 %±5 %	
3 měsíce	0,12 %
12 měsíce	0,42 %
Skladovací podmínky 40 °C±2 °C; RH 75 %±5 %	
3 měsíce	0,75 %
6 měsíce	1,98 %

Patentové nároky

1. Kombinovaný perorální přípravek s řízeným uvolňováním kyseliny acetylsalicylové, **vyznačující se tím**, že obsahuje aspoň jednu další účinnou látku vybranou ze skupiny nenarkotických analgetik a přírodních psychotropních látek a pomocné látky škrob a kyselinu stearovou.
2. Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že nenarkotickými analgetiky jsou paracetamol a/nebo ibuprofen.
3. Přípravek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že přírodní psychotropní látkou je kofein.
4. Přípravek podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že obsahuje kyselinu acetylsalicylovou a směs kyseliny stearové a škrobu v poměru 2 : 1 až 10 : 1.
5. Přípravek podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že obsahuje kyselinu stearovou v množství od 1 % do 5 % hmotn., výhodně od 1,5 % do 3 % hmotn., a škrob v množství od 2 % do 10 % hmotn., výhodně od 4 % do 5 % hmotn.
6. Přípravek podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že velikost částic kyseliny stearové je v rozsahu 1 až 100 μm .
7. Přípravek podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že až 90 % kyseliny stearové má velikost částic od 1 do 20 μm .
8. Přípravek podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že škrob je kukuřičný škrob, bramborový škrob a/nebo rýžový škrob.
9. Přípravek podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že škrob je kukuřičný škrob.



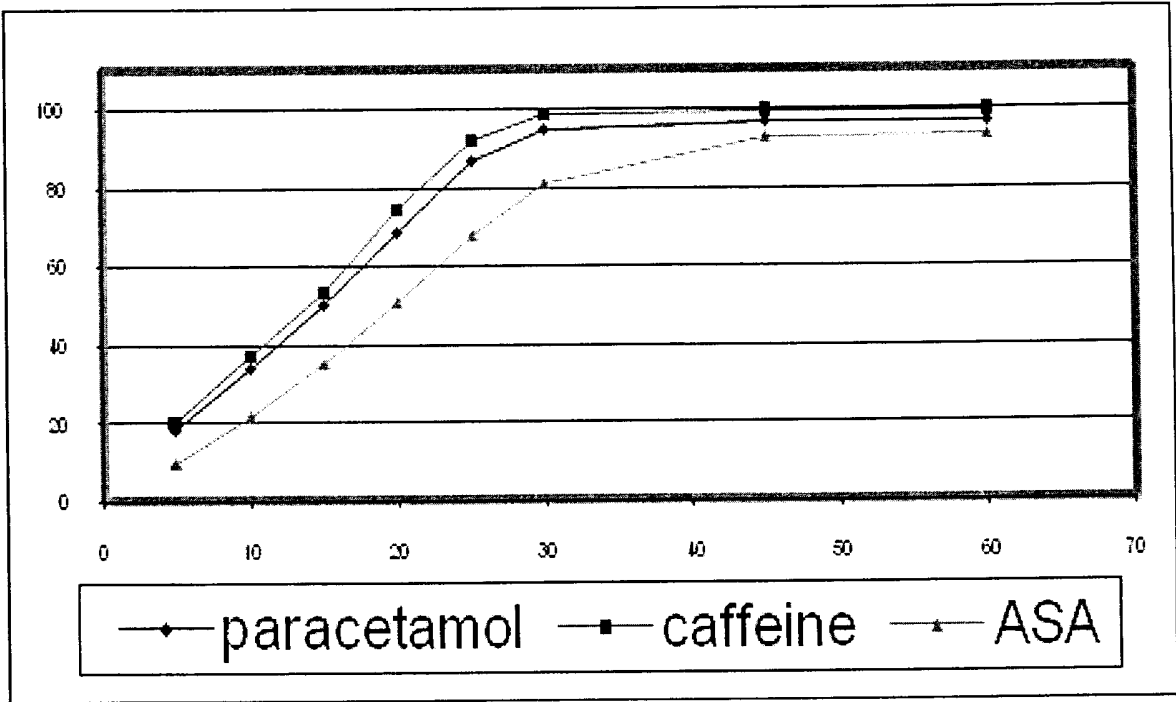
10. Přípravek podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že škrob je kukuřičný škrob s vlhkostí od 3 % do 20 %, výhodně od 11 % do 18 %.
11. Přípravek podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, **vyznačující se tím**, že finální směs obsahuje-acetylsalicylovou kyselinu a paracetamol.
12. Přípravek podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že finální směs obsahuje acetylsalicylovou kyselinu a paracetamol v samostatných granulích.
13. Přípravek podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že granulát kyseliny acetylsalicylové obsahuje jako pomocné látky škrob a kyselinu stearovou ve vzájemném poměru asi 1,58 : 1.
14. Přípravek podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že granulát paracetamolu obsahuje jako pomocnou látku škrob.
15. Přípravek podle kteréhokoli z nároků 1 až 14, **vyznačující se tím**, že finální směs obsahuje třetí účinnou látku, kterou je kofein, ve formě triturátu.
16. Přípravek podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že kofeinový triturát obsahuje jako pomocné látky laktózu a škrob ve vzájemném poměru asi 1,46 : 1.
17. Přípravek podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že obsahuje kyselinu acetylsalicylovou od 25 % do 40 % hmotn., výhodně od 30 % do 40 % hmotn., paracetamol od 25 % do 40 % hmotn., výhodně od 30 % do 40 % hmotn., a kofein od 4 % do 15 % hmotn., výhodně od 7 % do 8 % hmotn.
18. Způsob výroby kombinovaného perorálního přípravku s řízeným uvolňováním kyseliny acetylsalicylové podle kteréhokoli z nároků 1 až 17, **vyznačující se tím**, že k předem připravenému paracetamolovému granulátu sa přimíchá kofeinový triturát, k vzniklé směsi se přimíchá granulát kyseliny acetylsalicylové a oxid křemičitý a finální směs se



tabletuje na výlisky, jejichž odolnost proti lomu je od 20 N do 90 N, výhodně od 35 N do 75 N, a rozpad je od 30 sekund do 2 minut 30 sekund.

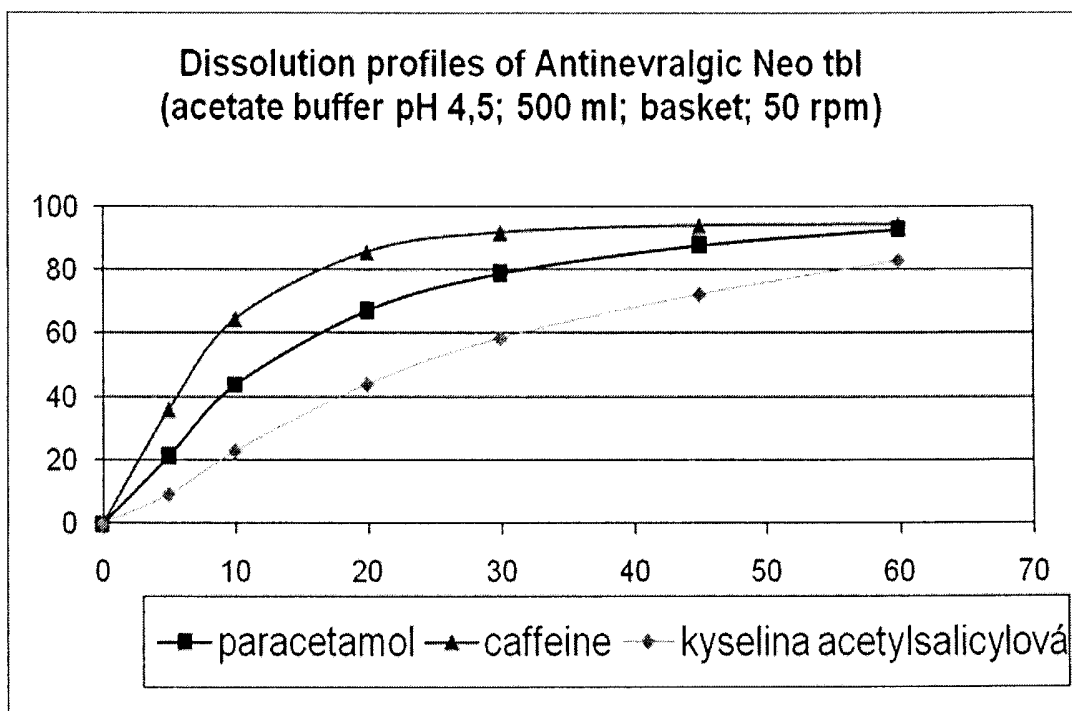
19. Způsob podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že granulát kyseliny acetylsalicylové se připraví mícháním kyseliny acetylsalicylové ve směsi s kyselinou stearovou, škrobem, přičemž během míchání se směs vlhčí čištěnou vodou, čímž se vytvoří granulát.
20. Způsob podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že paracetamolový granulát se připraví mícháním paracetamolu se škrobem, přičemž během míchání se směs vlhčí škrobovou pastou, čím se vytvoří granulát.
21. Způsob podle nároku 19 nebo 20, **vyznačující se tím**, že granuláty kyseliny acetylsalicylové a paracetamolu se jednotlivě vysuší komorově nebo vakuově nebo ve vznosu nebo mikrovlnným zářením do dosažení zbytkové vlhkosti od 0,1 % do 2,0 % hmotn., výhodně od 0,5 % do 1,5 % hmotn.
22. Způsob podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že acetylsalicylový granulát se suší při teplotě 35 °C až 45 °C, výhodně 39 °C až 41 °C.
23. Způsob podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že kofeinový triturrát se připraví mícháním kofeinu ve směsi s laktózou a škrobem.

PV 2023-2028



Obr. 1

112



Obr. 2

2/2