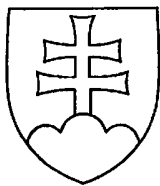


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **25. 5. 2011**
(31) Číslo prioritnej prihlášky:
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky:
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority:
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 2. 2013**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2013**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(96) Číslo európskej patentovej prihlášky:

(11), (21) Číslo dokumentu:

5028-2011

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. (2013.01):

A61K 9/00
A61K 31/00
A61K 47/00

(71) Prihlasovateľ: **ZENTIVA, k. s., Praha 10, Dolní Měcholupy, CZ;**

(72) Pôvodca: **Sáková Oľga, Hlohovec, SK;**
Vladovičová Beáta, Koplotovce, SK;
Kabzanová Anna, Hlohovec, SK;
Kormanová Viera, Hlohovec, SK;
Zoričák Štefan, Slovenská Ves, SK;

(74) Zástupca: **Rott, Růžička & Guttmann, Patentová, známková a právna kancelária, v.o.s., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Kombinovaný perorálny prípravok s riadeným uvoľňovaním kyseliny acetylsalicylovej a spôsob jeho prípravy**

(57) Anotácia:
Je opísaný perorálny pevný liečivý prípravok s riadeným uvoľňovaním kyseliny acetylsalicylovej, ktorý obsahuje aspoň jednu ďalšiu účinnú látku vybranú zo skupiny nena-rkotických analgetík a/alebo prírodných psychotropných látok a ako pomocnú látku kyselinu steárovú a škrob v špecifickom pomere a spôsob jeho prípravy.

Kombinovaný perorálny prípravok s riadeným uvoľňovaním kyseliny acetylsalicylovej a spôsob jeho prípravy

Oblasť techniky

Vynález sa týka kombinovaných perorálnych prípravkov s riadeným uvoľňovaním kyseliny acetylsalicylovej, obsahujúcich ako účinnú látku acetylsalicylovú kyselinu, aspoň jednu ďalšiu účinnú látku zo skupiny nenarkotických analgetík a/alebo prírodných psychotropných látok a spôsobu ich prípravy.

Doterajší stav techniky

Perorálna lieková forma obsahujúca účinné látky kyselinu acetylsalicylovú, paracetamol a kofeín a spôsob jej výroby je opísaný v medzinárodnej patentovej prihláške WO 95/07082 A [EGIS Gyógyszergyár RT, HU].

Špecifikovaná tableta obsahuje kombináciu vyššie uvedených účinných látok v zmesi s farmaceutickými pomocnými látkami, ktorými sú poly(vinylbutyral) ako spojivo a hydroxypropyl celulóza s nízkym stupňom substitúcie ako rozvoľňovadlo. Tablety majú dlhodobú vyhovujúcu stabilitu v záťažových podmienkach.

Princípom opísanej výroby je vlhká granulácia zmesi účinných látok kyseliny acetylsalicylovej, paracetamolu a kofeínu. Zmes účinných látok je fluidne sprejovaná 96% etanolovým roztokom poly(vinylbutyralu) s kyselinou steárovou vo zvolenom pomere. Pripravený granulát je fluidne vysušený do dosiahnutia vlhkosti granulátu 0,5 %. (Vlhkosť granulátu je meraná pri podmienkach 70 °C/30 minút). K vysušenému a preosievanému (veľkosť ôk sita 1 mm) granulátu sa primieša hydroxypropyl celulóza s nízkym stupňom substitúcie a kyselina steárová. Z pripravenej zmesi sa lisujú tablety.

Hlavnou nevýhodou predmetu uvedenej patentovej prihlášky je použitie neliekopisnej pomocnej látky poly(vinylbutyralu), ktorý sa bežne používa pri výrobe skla a materiálov z plastu. Ďalšími nevýhodami sú nutnosť použitia organického rozpúšťadla (96 % etanol, horľavá kvapalina), technológia vyžaduje zvýšené bezpečnostné úpravy pracovného priestoru a úpravy technologických zariadení.

Podstata vynálezu

Opísané nevýhody rieši vynález, podľa ktorého stabilné perorálne tablety s riadeným uvoľňovaním kyseliny acetylsalicylovej, obsahujú aspoň jednu ďalšiu účinnú látku zo skupiny nenarkotických analgetík a/alebo prírodných psychotropných látok, a špecifický pomer pomocných látok, výhodne škrobu a kyseliny steárovej, pričom pomer kyseliny acetylsalicylovej k zmesi kyseliny steárovej a škrobu je výhodne 2:1 až 10:1.

Ďalšou účinnou látkou zo skupiny nenarkotických analgetík je paracetamol alebo ibuprofén, prírodnou psychotropnou látkou je kofeín.

Ako škrob je vhodný kukuričný, zemiakový alebo ryžový škrob, pričom kukuričný škrob má vlhkosť od 3 % do 20 %, výhodne od 11 % do 18 %. V preferovanom uskutočnení sa použije kyselina steárová s veľkosťou častíc od 1 do 20 μm , výhodne 90 % kyseliny steárovej má veľkosť častíc od 1 do 20 μm . Množstvo škrobu v prípravku je od 2 % hmotn. do 10 % hmotn., výhodne od 4 % hmotn. do 5 % hmotn. a množstvo kyseliny steárovej je od 1 % hmotn. do 5 % hmotn., výhodne od 1,5 % hmotn. do 3 % hmotn.

Kombinovaný perorálny prípravok v preferovanom uskutočnení obsahuje kyselinu acetylsalicylovú v množstve od 25 % do 40 % hmotn., výhodne od 30 % do 40 % hmotn., paracetamol od 25 % do 40 % hmotn., výhodne od 30 % do 40 % hmotn. a kofeín od 4 % do 15 % hmotn., výhodne od 7 % do 8 % hmotn.

Kombinovaný perorálny prípravok sa pripraví jednoduchým, nenáročným technologickým procesom, nevyžadujúcim špeciálne výrobné zariadenia na granuláciu, bez nutnosti zvýšených bezpečnostných úprav prostredia a zariadení.

Použitím kyseliny steárovej, látky zodpovedajúcej za požadovaný účinok, t.j. predĺžené uvoľňovanie kyseliny acetylsalicylovej a farmaceutických pomocných surovín škrobu a laktózy použitých v jednotlivých premixoch, ich vzájomnou hmotnostnou kombináciou a technologickým spracovaním sa po tabletovaní dosahuje potrebný profil uvoľnenia acetylsalicylovej kyseliny a dlhodobý stabilný produkt. Perorálne tablety pripravené spôsobom podľa vynálezu spĺňajú požiadavku stability prípravku obsahujúceho kombináciu účinných látok kyseliny acetylsalicylovej, aspoň jednej ďalšej účinnej látky zo skupiny nenarkotických analgetík a/alebo prírodných psychotropných látok, požadovaný profil uvoľňovania kyseliny acetylsalicylovej a nie je potrebná ďalšia úprava, napr. pokrytím tabliet filmovým obalom.

Podstatou výroby kombinovaných perorálnych tabliet je príprava premixov jednotlivých účinných látok.

Princípom výroby acetylsalicylového premixu je jednoduché miešanie kyseliny acetylsalicylovej a farmaceutických pomocných látok, kyseliny steárovej a škrobu v špecifickom pomere, zvlhčenie zmesi počas miešania, sušenie, sitovanie a finálne miešanie do vytvorenia vizuálne homogénnej zmesi.

Princípom výroby paracetamolového premixu je jednoduché zmiešanie paracetamolu a farmaceutickej pomocnej látky (výhodne kukuričný škrob), zvlhčenie zmesi škrobovou pastou do vytvorenia potrebnej štruktúry granuloviny, jej sušenie a úprava veľkosti častíc granulátu.

Princípom výroby kofeínového tritúrátu je jednoduché miešanie kofeínu a farmaceutickej pomocnej látky, výhodne laktózy a následné miešanie vznikutej zmesi so škrobom.

Finálna tabletovacia zmes je pripravená zmiešaním jednotlivých premixov účinných látok s prídavkom klznej látky uľahčujúcej sypnosť tabletovacej zmesi a formovanie výliskov požadovanej hmotnosti, pevnosti a rozpadu, ktoré sú chemicky aj fyzikálne stabilné dostatočne dlhý čas a sú bez problémov adjustovateľné do bežne používaných farmaceutických obalov.

Kombinovaný perorálny prípravok s riadeným uvoľnením kyseliny acetylsalicylovej podľa výhodného uskutočnenia tohto vynálezu obsahuje okrem troch účinných látok - kyseliny acetylsalicylovej, paracetamolu a kofeínu - farmaceuticky prijateľné pomocné látky, ktorými sú:

- a) kyselina steárová
- b) kukuričný škrob
- c) laktóza

Prekvapivo bolo zistené a potvrdené, že profil uvoľňovania účinnej látky kyseliny acetylsalicylovej z liečivého prípravku, pripraveného podľa vynálezu, je možné nastaviť podľa požiadaviek pomerom kyseliny steárovej a škrobu v acetylsalicylovom premixe. Ďalej bolo prekvapivo zistené, že kyselinu acetylsalicylovú, ktorá podlieha hydrolýze, je možno granulovať čistenou vodou, bez jej rozkladu a navyše bolo zistené, že kyselinu acetylsalicylovú možno stabilizovať miešaním s kyselinou steárovou.

Podstatou výroby pevnej liekovej formy podľa tohto vynálezu je, že sa v rýchlobežnom farmaceutickom homogenizátore na vlhkú homogenizáciu mieša paracetamol spolu so škrobom, výhodne so škrobom s vlhkosťou od 3 % do 25%, v množstve od 5 % do 20 % hmotn. Táto zmes sa postupne zvlhčuje škrobovou pastou, pričom škrob tvorí v tejto paste 10 % až 50 % hmotn. Zmes sa krátko mieša do vytvorenia granulátu. Pripravený granulát sa vysuší komorovo, vo vznose, vákuovo, alebo mikrovlnným žiarením, výhodne vo vznose tak, aby konečná vlhkosť bola medzi 0,1 % až 2,0 % hmotn. Teplota produktu pri sušení musí dosiahnuť 35 °C až 45 °C, výhodne 39 °C až 41 °C. Vysušený granulát sa podrobí úprave veľkosti častíc vyhovujúcej tabletovaciemu procesu a homogenizuje sa. Po dokonalej homogenizácii je zmes použiteľná na tabletovací proces. K vopred pripravenému paracetamolovému granulátu sa primieša kofeínový tritúrát, k vzniknutej zmesi sa primieša granulát kyseliny acetylsalicylovej a oxid kremičitý a finálna zmes sa tabletuje na rotačných tabletovacích strojoch na výlisky, ktorých odolnosť proti lomu je od 20 N do 90 N, výhodne od 35 N do 75 N a rozpad je od 30 sekúnd do 2 minút 30 sekúnd.

Tablety môžu byť plochého okrúhleho, šošovkovitého okrúhleho, oválneho alebo iného tvaru s možnosťou prítomnosti deliacej ryhy alebo loga na jednej, alebo oboch plochách tablety.

Takto vyrobené tablety je možné adjustovať do všeobecne použiteľných obalov určených pre farmaceutické výrobky, výhodne blistrového obalu tvoreného PVC/PVdC kombinácie teplom formovateľnej fólie a hliníkovej fólie s nánosom adhezívneho materiálu.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Výsledky disolučného testu (acetátový pufer pH 4,5; 500 ml; 50 rpm)

Obrázok 1: Disolučný profil kyseliny acetylsalicylovej spracovanej v granuláte bez kyseliny steárovej (acetátový pufer pH 4,5; 500 ml; 50 rpm).

Obrázok 2: Disolučný profil kyseliny acetylsalicylovej spracovanej v granuláte s kyselinou steárovou (acetátový pufer pH 4,5; 500 ml; 50 rpm).

Príklady uskutočnenia vynálezu

Predmet vynálezu je objasnený v nasledujúcom príklade bez toho, aby sa na neho obmedzoval.

Príklad 1

a) Zloženie tablety

<i>zloženie acetylsalicylového granulátu</i>	<i>% hmotnostné</i>
kyselina acetylsalicylová	37,30
kukuričný škrob	4,66
kyselina steárová	2,94
<i>zloženie paracetamolového granulátu</i>	<i>% hmotnostné</i>
paracetamol	37,30
kukuričný škrob	4,71
<i>zloženie kofeínového trituru</i>	<i>% hmotnostné</i>
kofeín	7,46
laktóza	3,26
kukuričný škrob	2,24
<i>pomocné látky</i>	<i>% hmotnostné</i>
oxid kremičitý	0,096
voda čistená	q. s.

b) Spôsob prípravy

Kyselina acetylsalicylová sa vo vhodnom type farmaceutického granulátora mieša s kukuričným škrobom a kyselinou steárovou s veľkosťou častíc do 100 μm . Zmes sa po zamiešaní postupne zvlhčí čistenou vodou, pokiaľ sa nevytvorí granulát. Tento sa prenesie do nádoby zariadenia na sušenie vo vznose a suší sa pri miernej fluidizácii pri teplote privádzaného vzduchu 41 °C, až pokiaľ teplota granulátu dosiahne 40 °C, čo súčasne indikuje ukončenie sušiaceho procesu. Vysušený granulát sa podrobí úprave veľkosti častíc cez oscilačné sito s otvormi 1,0 mm a následne sa homogenizuje v homogenizátore.

Paracetamol sa vo vhodnom type farmaceutického granulátora mieša s kukuričným škrobom. Zmes sa po zamiešaní postupne zvlhčí kukuričnou pastou, pokiaľ sa nevytvorí

granulát. Tento sa prenesie do nádoby zariadenia na sušenie vo vznose a suší sa pri miernej fluidizácii pri teplote privádzaného vzduchu 55 – 60 °C, až pokiaľ teplota granulátu dosiahne 42 °C, vysušený granulát sa podrobí úprave veľkosti častíc cez oscilačné sito s otvormi 1,25 mm a následne sa prenesie do nádoby zariadenia na sušenie vo vznose a suší sa až pokiaľ vlhkosť granulátu dosiahne 1,5 %, meranej pri 90 °C/30 minút.

Kofeín sa vo vhodnom type nízkootáčkového homogenizátora mieša s laktózou. Triturát sa podrobí úprave veľkosti častíc cez oscilačné sito s otvormi 0,8 mm. K presitovanému trituru sa pridá kukuričný škrob.

Požadované množstvo premixu jednotlivých účinných látok sa homogenizuje v nízkootáčkovom homogenizátore suchou homogenizáciou s pridaním klznej látky, ktorou je oxid kremičitý.

Týmto je zmes pripravená na tabletovanie na rotačných tabletovacích strojoch na výlisky s požadovaným obsahom troch účinných látok, vyhovujúcou obsahovou rovnorodosťou kofeínu, odolnosťou proti lomu, rozpadom tabliet.

c) Výsledky testu stabilit:

Tabuľka ukazuje namerané hodnoty voľnej kyseliny salicylovej počas skladovania v rôznych záťažových podmienkach. Voľná kyselina salicylová vzniká ako degradačný produkt kyseliny acetylsalicylovej vplyvom hydrolýzy.

Čas skladovania	Kyselina salicylová
Štart	0,06 %
Skladovacie podmienky 25 °C±2°C; RH 60 %±5 %	
3 mesiace	0,09 %
18 mesiacov	0,24 %
Skladovacie podmienky 30 °C±2 °C; RH 65 %±5 %	
3 mesiace	0,12 %
12 mesiacov	0,42 %
Skladovacie podmienky 40 °C±2 °C; RH 75 %±5 %	
3 mesiace	0,75 %
6 mesiacov	1,98 %

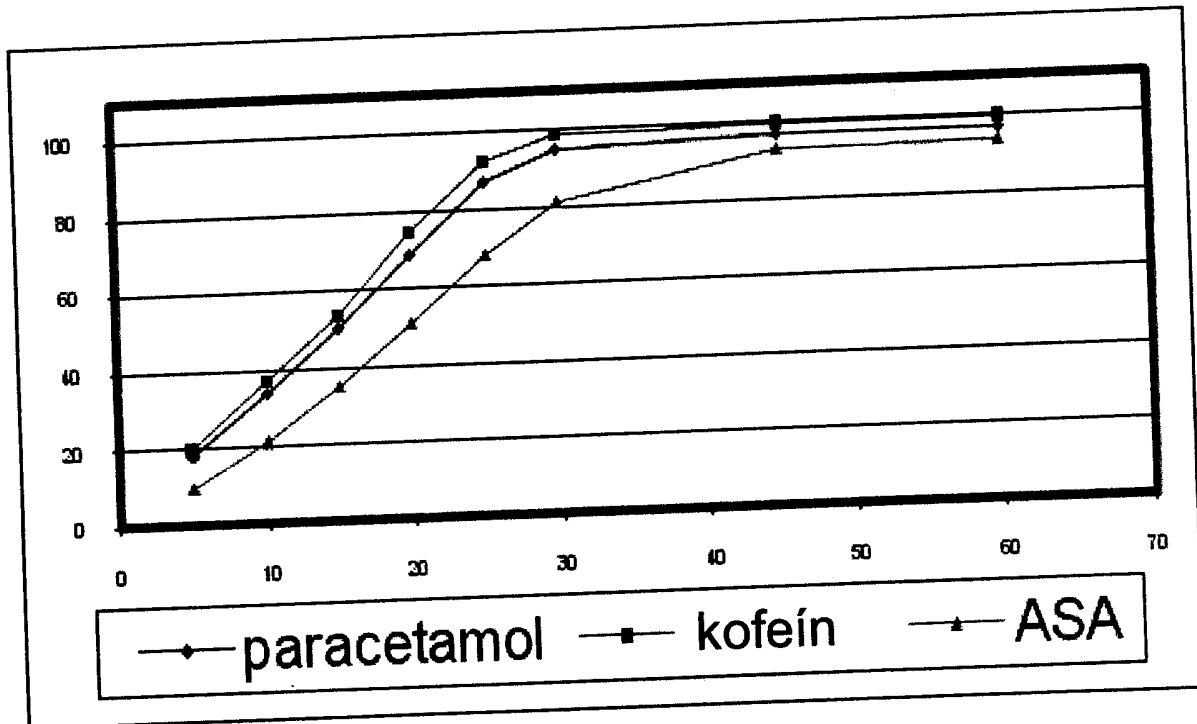
Patentové nároky

1. Kombinovaný perorálny prípravok s riadeným uvoľňovaním kyseliny acetylsalicylovej **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje aspoň jednu ďalšiu účinnú látku zo skupiny nenarkotických analgetík a/alebo prírodných psychotropných látok a pomocné látky škrob a kyselinu steárovú.
2. Prípravok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že nenarkotickými analgetikami sú paracetamol a ibuprofén.
3. Prípravok podľa nárokov 1 a 2, **vyznačujúci sa tým**, že prírodnou psychotropnou látkou je kofeín.
4. Prípravok podľa nárokov 1 až 3, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje kyselinu acetylsalicylovú a zmes kyseliny steárovej a škrobu v pomere 2:1 až 10 : 1.
5. Prípravok podľa nárokov 1 až 4, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje kyselinu steárovú v množstve od 1 % do 5 % hmotn. výhodne od 1,5 % do 3 % hmotn. a škrob v množstve od 2 % do 10 % hmotn., výhodne od 4 % do 5 % hmotn.
6. Prípravok podľa nárokov 1 až 5, **vyznačujúci sa tým**, že veľkosť častíc kyseliny steárovej je v rozsahu 1 až 100 μm .
7. Prípravok podľa nároku 6, **vyznačujúci sa tým**, že až 90 % kyseliny steárovej má veľkosť častíc od 1 do 20 μm .
8. Prípravok podľa nárokov 1 až 7, **vyznačujúci sa tým**, že ako škrob obsahuje kukuričný, zemiakový alebo ryžový škrob.
9. Prípravok podľa nároku 8, **vyznačujúci sa tým**, že ako škrob obsahuje kukuričný škrob.

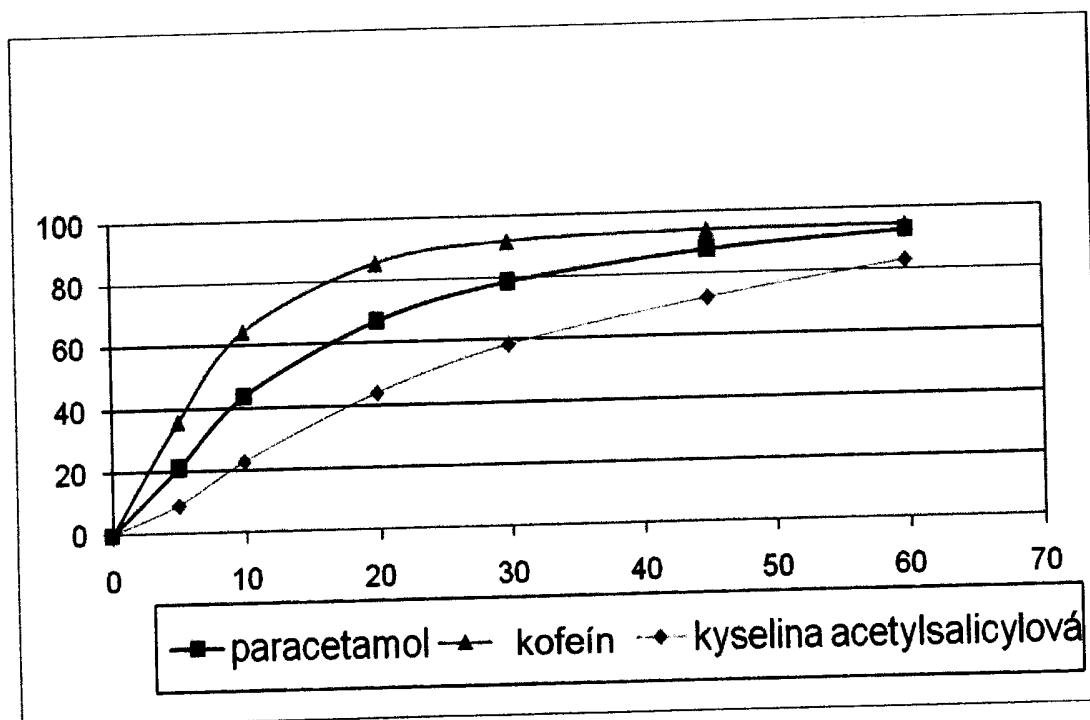
10. Prípravok podľa nároku 9, **vyznačujúci sa tým**, že ako škrob obsahuje kukuričný škrob s vlhkosťou od 3 % do 20 %, výhodne od 11 % do 18 %.
11. Prípravok podľa nárokov 1 až 10, **vyznačujúci sa tým**, že vo finálnej zmesi obsahuje acetylsalicylovú kyselinu a paracetamol.
12. Prípravok podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým**, finálna zmes obsahuje acetylsalicylovú kyselinu a paracetamol v samostatných granulách.
13. Prípravok podľa nároku 12, **vyznačujúci sa tým**, že granulát kyseliny acetylsalicylovej obsahuje ako pomocné látky škrob a kyselinu steárovú vo vzájomnom pomere asi 1,58 : 1.
14. Prípravok podľa nároku 12, **vyznačujúci sa tým**, že granulát paracetamolu obsahuje ako pomocnú látku škrob.
15. Prípravok podľa nárokov 1 až 14, **vyznačujúci sa tým**, že finálna zmes obsahuje tretiu účinnú látku, ktorou je kofeín, vo forme triturátu.
16. Prípravok podľa nároku 15, **vyznačujúci sa tým**, že kofeínový triturát obsahuje ako pomocné látky laktózu a škrob vo vzájomnom pomere asi 1,46 : 1.
17. Prípravok podľa nároku 15, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje kyselinu acetylsalicylovú od 25 % do 40 % hmotn., výhodne od 30 % do 40 % hmotn., paracetamol od 25 % do 40 % hmotn., výhodne od 30 % do 40 % hmotn. a kofeín od 4 % do 15 % hmotn., výhodne od 7 % do 8 % hmotn.
18. Spôsob výroby kombinovaného perorálneho prípravku s riadeným uvoľňovaním kyseliny acetylsalicylovej podľa nárokov 1 až 17, **vyznačujúci sa tým**, že k vopred pripravenému paracetamolovému granulátu sa primieša kofeínový triturát, k vzniknutej zmesi sa primieša granulát kyseliny acetylsalicylovej a oxid kremičitý a finálna zmes sa

tabletuje na výlisky, ktorých odolnosť proti lomu je od 20 N do 90 N, výhodne od 35 N do 75 N a rozpad je od 30 sekúnd do 2 minút 30 sekúnd.

19. Spôsob výroby podľa nároku 18, **vyznačujúci sa tým**, že granulát kyseliny acetylsalicylovej sa pripraví miešaním kyseliny acetylsalicylovej v zmesi s kyselinou steárovou, škrobom, počas miešania sa zmes vlhčí čistenou vodou, čím sa vytvorí granulát.
20. Spôsob výroby podľa nároku 18, **vyznačujúci sa tým**, že paracetamolový granulát sa pripraví miešaním paracetamolu so škrobom, počas miešania sa zmes vlhčí škrobovou pastou, čím sa vytvorí granulát.
21. Spôsob výroby podľa nárokov 19 a 20, **vyznačujúci sa tým**, že granuláty kyseliny acetylsalicylovej a paracetamolu sa jednotlivito vysušia komorovo, alebo vákuovo, alebo vo vznose, alebo mikrovlnným žiarením, do dosiahnutia zvyškovej vlhkosti od 0,1 % do 2,0 % hmotn., výhodne od 0,5 % do 1,5 % hmotn.
22. Spôsob výroby podľa nároku 19, **vyznačujúci sa tým**, acetylsalicylový granulát sa suší pri teplote 35 °C až 45 °C, výhodne 39 °C až 41 °C.
23. Spôsob výroby podľa nároku 18, **vyznačujúci sa tým**, že kofeínový tritúrát sa pripraví miešaním kofeínu v zmesi s laktózou a škrobom.



Obr. 1



Obr. 2