

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

27 858

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)
A61K 9/30 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2014-30447**
(22) Přihlášeno: **15.12.2014**
(47) Zapsáno: **23.02.2015**

- (73) Majitel:
Zentiva, k.s., Praha 10- Dolní Měcholupy, CZ
- (72) Původce:
Pawel Stasiak, 80-180 Gdansk, PL
- (74) Zástupce:
ROTT, RUŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

- (54) Název užitého vzoru:
**Tablety paracetamolu s potahem
obsahujícím aroma**

CZ 27858 U1

Tablety paracetamolu s potahem obsahujícím aroma

Oblast techniky

Toto technické řešení se týká tablet paracetamolu potažených vrstvou s obsahem ovocných či bylinných aromat.

5 Dosavadní stav techniky

Analgetická léčiva typu paracetamolu se používají při léčbě lehké až střední bolesti a horečky. Bylo popsáno, že při léčbě se používá až 4000 mg paracetamolu denně (http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3882b1_13_mcnail-acetaminophen.htm, 20.09.2014). Vzhledem k tomu, že se podává několik dávek denně (tablety paracetamolu se obvykle vyrábějí v síle 500 mg), jsou vlastnosti tablety při podávání značně významné. Většina tablet paracetamolu dostupných na trhu je potahovaná, aby nechutnaly hořce, avšak nedostatek chuti a příchuti v potahu může odrazovat některé skupiny pacientů, zejména adolescenty a starší osoby.

Existuje několik studií, které ukazují, že tablety jsou pacienti lépe přijímány, pokud je chuť léku maskována (např. Cantor SL et al, Drug Dev Ind Pharm 2014, 7, 1-9; Maniruzzaman M et al, J Pharm Pharmacol 2014, 66, 323-37). Většina současné literatury v této oblasti se však soustředí na tekuté přípravky pro použití v pediatrii, orodispersibilní tablety nebo buňkové přípravky. Snahy o zlepšení potahu tablet zatím nebyly nijak rozsáhlé, neboť tablety jsou určeny k okamžitému polknutí. V případě volně prodejných přípravků (OTC), zejména nesteroidních protizánětlivých přípravků (NSAID), je každá výrazná výhoda v porovnání s podobnými přípravky z marketingového pohledu velmi zajímavá. Vzhledem k tomu, že odmítnutí tablet pacientem je často výsledkem špatné chuti přípravku (Liew KB et al, Drug Dev Ind Pharm, 2014), se uváděné technické řešení týká složení potahu s obsahem ovocného nebo bylinného aroma, které zlepšuje chuť a příchutí tablety, již pacient pociťuje během podávání, při vložení tablety na jazyk.

Zlepšovat chuť lze pomocí různých technologií, většina z nich však řeší pouze jak zamaskovat chuť účinné léčivé látky samotné. Toto technické řešení se naopak zaměřuje na chuť konečné lékové formy, a může se tedy použít na celou řadu léčivých látek.

Pokud jde o příchutě, zdá se, že nejširší využití ve farmaceutické technologii mají ovocná a bylinná aromata. Nejen, že značné množství na trhu nabízených příchutí umožňuje splnit nejrůznější možné požadavky, ale jejich přirozená chuť je přijatelná pro široké skupiny pacientů. Z dostupných příchutí již byla v technologii mnoha léčivých přípravků použita aromata máta, jahoda, třešeň a višně, banán, vanilka, pomeranč, citron, grapefruit, mango, broskev, zázvor, jablko, ananas, malina a ostružina a jejich kombinace. Jsou však přítomny pouze v tekutých přípravcích, orodispersibilních tabletách, prášcích či granulích, ale nikoliv v potahu tablet.

Je obecně známo, že ovocná anebo bylinná aromata obsahující mnoho různých látek mohou způsobovat inkompatibilitu s účinnou látkou. Toto technické řešení proto navrhuje dvouvrstvý potah, kdy první vrstva izoluje účinnou látku od aromatu, které je přítomno v druhé, externí vrstvě potahu.

Podstata technického řešení

Předložené technické řešení se týká potažené tablety, kde jádro tablety obsahuje 100 až 1000 mg paracetamolu a potah tablety obsahuje bylinné nebo ovocné aroma anebo směs aromat. Vnější vrstva potahu s obsahem 0,1 až 0,5 % hmotn. vztaženo na hmotnost celé tablety, bylinného nebo ovocného aroma je od jádra tablety s obsahem účinné látky oddělena vnitřní potahovou vrstvou. Jádro tablety může popřípadě obsahovat alespoň jednu další účinnou složku. Uvedená formulace může zároveň obsahovat plnidla, například laktózu, glukózu, celulózu a jejich deriváty, škrob, mannitol nebo jiné cukerné alkoholy, pojiva, například ve vodě rozpustné polymery jako je po-

vidon, ve vodě rozpustné deriváty celulózy (nejlépe methylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza), cukerné alkoholy (nejlépe mannitol, sorbitol), síran vápenatý, fosforečnan vápenatý, škrob, rozvolňovadla, nejlépe sodná sůl karboxymethylcelulózy, sodná sůl karboxymethyl škrobu, crospondon, alginatáty; kluzné látky, nejlépe koloidní oxid křemičitý, anebo kukuřičný škrob, a mazadla, nejlépe stearan hořečnatý, stearat vápenatý, kyselina stearová, stearyl fumarát sodný, mastek, polyethylenoxid.

Potah je složen z polymeru, který vytváří vrstvu (nejlépe hypromelóza, polyvinyl alkohol, polyvinylpyrrolidone), ovocného nebo bylinného aroma (nejlépe máta, jahoda, třešeň, višně, banán, vanilka, pomeranč, citron, grapefruit, mango, broskev, zázvor, jablko, ananas, malina a ostružina) a mohou rovněž obsahovat jeden nebo více excipientů vybraných ze skupiny plastifikátorů (nejlépe polyethylenoxid, triethyl citrát, dibutyl sebakát), barviva, protilepivé látky (nejlépe mastek, laktóza) nebo sladidla (nejlépe sukralóza, sodium sacharin, aspartam).

Podrobný popis technického řešení

Toto technické řešení představuje složení tablet paracetamolu potažených potahem s bylinným nebo ovocným aroma pro lepší chuť po podání do ústní dutiny. Navrhované složení představuje potahované tablety s jádrem s okamžitým uvolňováním účinné složky s následujícím obsahem:

- 50 až 90 % hmotn. paracetamolu jako účinné látky;
- popřípadě 0,1 až 10 % hmotn. dalších účinných látek ze skupiny fenylefrinu a jeho solí, pseudoefedrinu a jeho solí, kyseliny askorbové, metorfanu,
- popřípadě 10 až 40 % hmotn. plnidel, například laktóza, glukóza, celulóza a její deriváty, škrob, mannitol anebo další cukerné alkoholy;
- popřípadě 2 až 10 % hmotn. pojidel, například povidon, deriváty celulózy rozpustné ve vodě (nejlépe methylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza), cukerné alkoholy (nejlépe mannitol, sorbitol), síran vápenatý, fosforečnan vápenatý, škrob,
- popřípadě 1 až 10 % hmotn. rozvolňovadel, například sodná sůl karboxymethylcelulózy, sodná sůl karboxymethyl škrobu, crospondon, alginatáty,
- popřípadě 0,1 až 5 % hmotn. kluzných látek, například koloidní oxid křemičitý, kukuřičný škrob,
- popřípadě 0,1 až 2 % hmotn. mazadel, například stearan hořečnatý, stearat vápenatý, kyselina stearová, sodium stearyl fumarát, mastek, polyethylenoxid.

Potah tablet v navrhovaném složení obsahuje:

- 40 až 98 % hmotn. polymeru, který vytváří vrstvy, například hypromelóza, polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon nebo jejich směsi,
- 0,1 až 30 % hmotn. ovocného nebo bylinného aroma, například máta, jahoda, třešeň, višně, banán, vanilka, pomeranč, citron, grapefruit, mango, broskev, zázvor, jablko, ananas, malina a ostružina nebo jejich kombinace;
- popřípadě 1 až 10 % hmotn. změkčovadel, například polyethylenglykol (Macrogol), triethyl citrát, dibutyl sebakát,
- popřípadě 0,1 až 5 % hmotn. sladidel, například sukralóza, sodium sacharin, aspartam,
- popřípadě 1 až 5 % hmotn. protilepivé látky, například mastek, laktóza,
- popřípadě 0,01 až 1 % barviv povolených ve farmacii, například oxidy železa, oxid titaničitý, erythrosin.

Navrhované řešení obsahuje dvě vrstvy potahu. V tomto případě má vnitřní vrstva potahu podobné složení, které je uvedeno výše, avšak bez obsahu ovocného či bylinného aromatu.

Navrhovaná potahovaná tableta je připravena výhodně postřikem jader potahovacím roztokem nebo suspenzí při vyšší teplotě (35 až 75 °C), přičemž potah tablety se skládá ze dvou vrstev: první i druhá vrstva obsahuje polymer nebo polymery vytvářející jednotlivou vrstvu a volitelně další excipienty, a druhá vnější vrstva obsahuje excipienty obsažené v první vnitřní vrstvě a dále

bylinné nebo ovocné aroma a popřípadě sladidla. V tomto případě se první, vnitřní vrstva nanáší postřikem jader tablet, a vnější vrstva potahu se nanáší postřikem tablet potažených vnitřní vrstvou. Proces potahu lze provádět pro obě vrstvy samostatně, anebo je nejlépe potah vnější vrstvou zahájen ihned poté, co byla jádra potažena vnitřní vrstvou.

5 Příklady uskutečnění

Příklad 1

Potahované tablety obsahující 500 mg paracetamolu, předželovaný škrob, povidon, sodnou sůl karboxymethylcelulózy a kyselinu stearovou v jádru tablety, byly připraveny metodou vlhké granulace, po níž následuje komprese a dvouvrstvý potah suspenzí, přičemž druhá vnější vrstva obsahuje mátové aroma v prášku. Potah probíhá na standardním potahovacím zařízení při teplotě od 25 do 75 °C. Suspenze pro první, vnitřní potahovou vrstvu obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý a polyethylenglykol (Macrogol 400) a provádí se až do hmotnostního přírůstku 11 mg. Druhá vnější vrstva potahu obsahuje excipienty přítomné v první vrstvě potahu a mátové aroma a sukralózu - obě látky zlepšují chuť potahu. Hmotnost druhé vrstvy potahu činí rovněž 11 mg.

	Koncentrace [%]	mg/tbl
<i>Jádro tablety</i>		
Paracetamol	86,66	500,0
Škrob, předželovaný	6,15	35,5
povidon 30	0,57	3,3
Sodná sůl karboxymethylcelulózy	2,32	13,4
Kyselina stearová	0,49	2,8
<i>Potah tablety - 1. a 2. vrstva</i>		
Hypromelóza	2,89	16,7
Oxid titaničitý	0,31	1,8
Macrogol 400	0,47	2,7
Mátové aroma	0,12	0,7
Sukralóza	0,01	0,06

Příklad 2

Potahované tablety obsahující 500 mg paracetamolu, předželovaný škrob, povidon, sodnou sůl karboxymethylcelulózy a kyselinu stearovou v jádru tablety, byly připraveny metodou vlhké granulace, po níž následuje komprese a potah suspenzí obsahující jahodové aroma v prášku. Potah probíhá na standardním potahovacím zařízení při teplotě od 25 do 75 °C. Suspenze pro první vnitřní potahovou vrstvu obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý a polyethylenglykol (Macrogol 400) a provádí se až do hmotnostního přírůstku 11 mg. Druhá vnější vrstva potahu obsahuje excipienty přítomné v první vrstvě potahu a jahodové aroma a sukralózu - obě látky zlepšují chuť potahu. Hmotnost druhé vrstvy potahu činí rovněž 11 mg.

	Koncentrace [%]	mg/tbl
<i>Jádro tablety</i>		
Paracetamol	86,45	500,0
Škrob, předželovaný	6,14	35,5
povidon 30	0,57	3,3
Sodná sůl karboxymethylcelulózy	2,32	13,4
Kyselina stearová	0,48	2,8
<i>Potah tablety - 1. a 2.</i>		
Hypromelóza	2,89	16,7
Oxid titaničitý	0,31	1,8
Macrogol 400	0,47	2,7
Jahodové aroma	0,36	2,1
Sukralóza	0,01	0,06

Příklad 3

5 Potahované tablety obsahující 500 mg paracetamolu, 10 mg dextrometorfanu, 15 mg pseudoefedrin hydrochloridu, předželovaný škrob, povidon, sodnou sůl karboxymethylcelulózy a kyselinu stearovou v jádru tablety, byly připraveny metodou vlhké granulace, po níž následuje komprese a potah suspenzí obsahující mátové aroma v prášku. Potah probíhá ve standardním potahovacím zařízení při teplotě od 25 do 75 °C. Suspenze na pro první vnitřní vrstvu potahu obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý a polyethylenglykol (Macrogol 400) a provádí se až do hmotnostního přírůstku 11 mg. Druhá vnější vrstva potahu obsahuje excipienty přítomné v první vrstvě 10 potahu a mátové aroma a sukralózu - obě látky zlepšují chuť potahu. Hmotnost druhé vrstvy potahu činí rovněž 11 mg.

	Koncentrace [%]	mg/tbl
<i>Jádro tablety</i>		
Paracetamol	83,06	500,0
Dextrometorfan	1,66	10,0
Pseudoefedrin hydrochlorid	2,49	15,0
Škrob, předželovaný	5,90	35,5
povidon 30	0,55	3,3
Sodná sůl karboxymethylcelulózy	2,23	13,4
Kyselina stearová	0,47	2,8
<i>Potah tablety - 1. a 2.</i>		
Hypromelóza	2,77	16,7
Oxid titaničitý	0,3	1,8
Macrogol 400	0,45	2,7
Mátové aroma	0,12	0,7
Sukralóza	0,01	0,06

Příklad 4

- Potahované tablety obsahující 250 mg paracetamolu, 100 mg kyseliny askorbové, předželovaný škrob, povidon, sodnou sůl karboxymethylcelulózy a kyselinu stearovou v jádru tablety, byly připraveny metodou vlhké granulace, po níž následuje komprese a potah suspenzí obsahující jahodové aroma v prášku. Potah probíhá na standardním potahovacím zařízení při teplotě od 25 do 75 °C. Suspenze pro první vnitřní vrstvu potahu obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý a polyethylenglykol (Macrogol 400) a provádí se až do hmotnostního přírůstku 11 mg. Druhá vnější vrstva potahu obsahuje excipienty přítomné v první vrstvě potahu a jahodové aroma a sukralózu - obě látky zlepšují chuť potahu. Hmotnost druhé vrstvy potahu činí rovněž 11 mg.

	Koncentrace [%]	mg/tbl
<i>Jádro tablety</i>		
Paracetamol	58,36	250,0
Kyselina askorbová	23,34	100,0
Škrob, předželovaný	8,29	35,5
povidon 30	0,77	3,3
Sodná sůl karboxymethylcelulózy	3,13	13,4
Kyselina stearová	0,65	2,8
<i>Potah tablety</i>		
Hypromelóza	3,90	16,7
Oxid titaničitý	0,42	1,8
Macrogol 400	0,63	2,7
Jahodové aroma	0,49	2,1
Sukralóza	0,01	0,06

NÁROKY NA OCHRANU

1. Potažená tableta paracetamolu, **vyznačující se tím**, že je složena z jádra tablety, které obsahuje paracetamol a pomocné látky, a z vnějšího potahu tablety, který obsahuje bylinné nebo ovocné aroma v rozmezí 0,1 až 0,5 % hmotn. vztaženo na hmotnost celé tablety, přičemž vnější potah tablety je od jádra tablety oddělen vnitřním potahem.
2. Tableta podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v jádře tablety je popřípadě obsažena alespoň jedna další účinná látka vybraná ze skupiny fenylefrin, pseudoefedrin, kyselina askorbová a dextrometorfan.
3. Tableta podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že ve vnějším potahu je použito mátové aroma.
4. Tableta podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že ve vnějším potahu je použito jahodové aroma.

Konec dokumentu