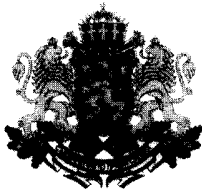


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ  
ЗА  
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 99021A

(51) A61K 9/20 A61K 31/29  
A61K 31/34 A61K 33/24  
A61K 31/445 A61K 31/47

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 99021  
(22) Заявено на 01.09.1994  
(24) Начало на действие  
на патента от:

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 6 | 30.06.1995  
(45) Отпечатано на  
(46) Публикувано в бюлетин №  
на  
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

GLAXO GROUP LIMITED, . . , UB6 0NN  
GREENFORD, MIDDLESEX, GLAXO  
WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE ( GB );

(72) Изобретател(и):

DOUGLAS, STEPHEN J . . ,  
WAPE, HERTFORDSHI ( GB ) ;  
HEPPENSTALL, COLIN R . . ,  
WAPE, HERTFORDSHI ( GB ) ; SMITH,  
NORMAN R . . , LONDON ( GB ) ;

(74) Представител по индустриална  
собственост:

Феодора Станкова Соколова, 1124 София  
, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

PCT/ EP92/0 / 0498, 05.03.1992

(87) № и дата на PCT публикация:

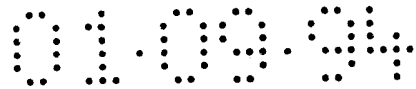
93/176 / 79, 16.09.1993

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, СЪДЪРЖАЩИ РАНИТИДИН

(57) Съставът е в твърда форма за единично дозиране и е подходящ за орално приложение. Той съдържа сол, образувана от ранитидин и комплекс от бисмут с карбоксилна киселина, избрана от винена или лимонена, заедно с алкална сол. Съставът е под формата на таблетки и съдържа ранитидинбисмутов цитрат и натриев карбонат. Съставът проявява подобрена степен на разграждане и/или разтваряне и намира приложение в хуманната медицина като блокира H<sub>2</sub>-рецепторите в лигавицата на стомаха.

13 претенции, 0

BG 99021A



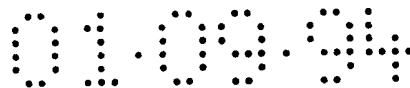
292/94-PC

## ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, СЪДЪРЖАЩИ ПРОИЗВОДНИ НА ФУРАНА

Изобретението се отнася до подобрения в състави, по-специално за орално приложение, съдържащи производно на ранитидина, който блокира  $H_2$ -рецепторите в лигавицата на стомаха. По-специално изобретението се отнася до фармацевтични състави, в които активният ingredient представлява сол на ранитидина и комплекс на бисмут с карбоксилна киселина.

В публикуваното патентно описание UK № 2220937A са описани и се претендира за соли, образувани между ранитидин и комплекс на бисмут с карбоксилни киселини, по-специално с винена киселина, и особено с лимонена киселина. Тези соли притежават свойствата на  $H_2$ -антагонисти, а именно понижават секрецията, което е свързано с действието на ранитидина, заедно с антибактериална активност срещу *Helicobacter pylori* (по конкретно *Campylobacter pylori*). Освен това тези соли проявяват цитопротективно (клетъчнозащитно) действие и притежават свойството да намаляват секрецията на човешките стомашни пепсини, като с предпочитание инхибират пепсин 1, пепсинов изозим, предизвикващ язви на храносмилателния тракт.

Солите, описани в патентно описание UK № 2220937A по този начин притежават специфично предимство, тъй като проявяват комбинация от свойства, подходящи за третиране на



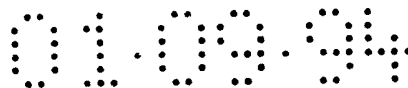
стомашно-чревни заболявания, по-специално на язви на храносмилателната система и други гастродуоденални заболявания, напр. гастрит и несвързана с язвено заболяване диспепсия.

В патентно описание UK № 2220937A са описани също фармацевтични състави, съдържащи соли, образувани между ранитидина и комплекс на бисмут с карбоксилни киселини. Тези състави са предназначени предимно за орално приложение и могат да бъдат под формата на таблетки, капсули, разтвори, сиропи, суспензии или под формата на сух продукт, който да се разтваря преди употреба с вода или друг подходящ разтворител.

Едно от важните свойства на фармацевтичните състави в твърда форма за орално приложение е свързано с възможността на състава да се разгражда и/или разтваря, след като бъде погълнат от пациента, така че активното вещество да може да се освободи и да въздейства върху организма.

Сега беше установено, че степента на разтваряне и/или освобождаване на активното вещество на такива състави, по-специално таблетки, съдържащи сол от типа на тази, описана в патентно описание UK № 2220937A като активно вещество, може значително да се подобри, особено в условията на кисела среда, чрез включване на алкална сол в състава. Това води до повишаване на степента до която активното вещество се освобождава от състава.

Настоящото изобретение осигурява фармацевтичен състав в твърда форма за единично дозиране, подходящ за орално приложение, който съдържа сол, образувана между ранитидин и комплекс от бисмут с карбоксилна киселина, избрана от винена или лимонена киселини, както и алкална сол.

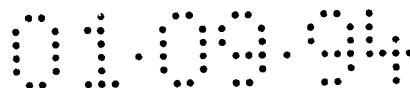


Състави, които съдържат солвати, включително хидрати на ранитидинови соли влизат също в обхвата на настоящето изобретение.

Соли на ранитидина могат да бъдат напр. N-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]-2-фуранил]метил]тио]етил]-N'-метил-2-нитро-1,1-етилендиамин 2-хидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат бисмут( $3^+$ )комплекс, известен като ранитидин бисмутов цитрат; или N-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]-2-фуранил]метил]тио]етил]-N'-метил-2-нитро-1,1-етилендиамин [R-(R\*R\*)]-2,3-дихидрокси-бутендиоат бисмут( $3^+$ )комплекс, известен като ранитидин бисмутов тартарат. Такива соли могат да се получат при взаимодействие на ранитидин с подходящ комплекс на бисмут с карбоксилна киселина, напр. бисмутов цитрат или бисмутов тартарат.

Съставите, съдържащи като активно вещество ранитидин бисмутов цитрат са особено предпочитани.

Алкалната сол може да бъде напр. карбонат, бикарбонат, цитрат, фосфат, ацетат или хлоридна сол. За предпочитане се използва карбонат или бикарбонат на алкален метал (напр. натриев или калиев) или на алкалоземен метал (напр. магнезиев или калциев), или тяхна смес. Особено се предпочита използването на натриев бикарбонат и/или натриев карбонат, по-специално на натриев карбонат, който е подходящо да се използва във вид на неговата безводна форма (калцинирана сода). Примери на други подходящи алкални соли са амониев цитрат, амониев карбонат, амониев фосфат, амониев хлорид, натриев ацетат, калиев цитрат, натриев фосфат, калиев ацетат, калиев цитрат и дикалиев фосфат.

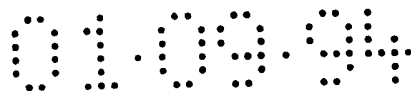


Състави, които съдържат солвати, включително хидрати на ранитидинови соли влизат също в обхвата на настоящето изобретение.

Солите на ранитидина могат да бъдат напр. N-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]-2-фуранил]метил]тио]етил]-N'-метил-2-нитро-1,1-етилендиамин 2-хидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат бисмут(3<sup>+</sup>)комплекс, известен като ранитидин бисмутов цитрат; или N-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]-2-фуранил]метил]тио]етил]-N'-метил-2-нитро-1,1-етилендиамин [R-(R<sup>\*</sup>R<sup>\*</sup>)]-2,3-дихидрокси-бутендиоат бисмут(3<sup>+</sup>)комплекс, известен като ранитидин бисмутов тартарат. Такива соли могат да се получат при взаимодействие на ранитидин с подходящ комплекс на бисмут с карбоксилна киселина, напр. бисмутов цитрат или бисмутов тартарат.

Съставите, съдържащи като активно вещество ранитидин бисмутов цитрат са особено предпочитани.

Алкалната сол може да бъде напр. карбонат, бикарбонат, цитрат, фосфат или ацетат. За предпочитане се използва карбонат или бикарбонат на алкален метал (напр. натриев или калиев) или на алкалоземен метал (напр. магнезиев или калциев), или тяхна смес. Особено се предпочита използването на натриев бикарбонат и/или натриев карбонат, по-специално на натриев карбонат, който е подходящо да се използва във вид на неговата безводна форма (калцинирана сода). Примери на други подходящи алкални соли са амониев цитрат, амониев карбонат, амониев фосфат, натриев ацетат, калиев цитрат, натриев фосфат, калиев ацетат, калиев цитрат и дикалиев фосфат.



Количеството на ранитидин бисмутов карбоксилат в състава, съгласно изобретението е напр. от 150 mg до 1.5 g, за предпочитане от 200 до 800 mg.

Алкалната сол в състава може да бъде от 2 до 20 тегл. % (тегл/тегл.), и за предпочитане съставлява 2 до 8 тегл. %.

Съдържаннето на ранитидиновия бисмутов карбоксилат в състава може да бъде напр. 20 до 95 тегл. %, за предпочитане 50 до 95 тегл. %, най-често 80 до 95 тегл. %.

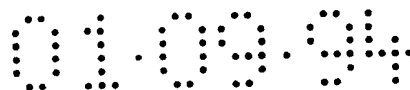
Предпочитаният състав съгласно изобретението съдържа ранитидин бисмутов цитрат и натриев карбонат.

Съставите, съгласно настоящето изобретение са предназначени за използване в хуманната и ветеринарна медицина.

Съставът може да се използва, напр. от един до четири пъти дневно, за предпочитане един или два пъти. Дозата, която се използва зависи от природата и сериозността на заболяването, което се лекува, и трябва да се разбира, че е необходимо да се правят рутинни промени в дозирането, в зависимост от възрастта и теглото на пациента.

Съставът може да бъде под формата на таблетки (включително такива, които могат да се сдъвкват), на капсули (от типа на меки или твърди капсули), на прах или под формата на гранули. Предпочита се използването на таблетки.

Съставите, съгласно изобретението могат да се приготвят за употреба при използване на допълнителни физиологично приемливи носители или инертни пълнители. Такива добавки могат да бъдат напр. свързващи средства, (като предварително желатинирано царевично нишесте, поливинилпиролидон или хидроксипропилметил целулоза); пълнители, (като лактоза, микрокристална целулоза или калциев хидрогенфосфат); смазващи вещества (напр. магнезиев стеарат, талк или



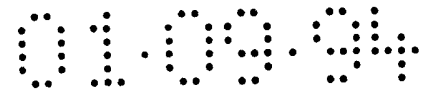
силициев диоксид); разредители (като нишесте или натриев гликолат на нишесте); или омокрящи средства (като натриев лаурил сулфат). Върху таблетите може да бъде нанесено покритие при използване на познатите на специалистите в тази област начини. Съставите могат да съдържат също така подходящи ароматизиращи вещества, оцветители и/или подсладители.

Съставите, съгласно изобретението могат да се получат при използване на общоприетата техника, прилагана във фармацевтичната индустрия за получаване на твърди форми за орално приложение. Така напр. ранитидинът, бисмутовият карбоксилат и алкалната сол могат напр. да се смесят с подходящи инертни пълнители и при желание да се подложат на гранулиране. Таблетите могат да се получат напр. чрез пресоване на сместа или гранулата, при използване на добавка от смазващо вещество при таблетирването.

Следващите примери илюстрират състави и начини за получаване на таблетки и капсули, съгласно изобретението, в които активното вещество е по-специално ранитидин бисмутов цитрат.

Таблетите могат да бъдат покрити с филм от подходящ материал за нанасяне на покритие, като напр. хидроксипропил метилцелулоза, при използване на стандартна техника.

Пример 1	mg/таблета		
Активно вещество	200.0	400.0	800.0
Безводен натриев карбонат USNF	19.0	25.0	46.0
Микрокристална целулоза Ph.Eur.	149.6	60.0	46.0
Поливинилпиролидон	7.6	10.0	18.4
Магнезиев стеарат Ph.Eur.	3.8	5.0	9.2
Тегло след пресоването	380.0	500.0	919.6

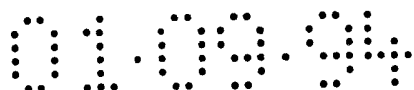


Активното вещество, натриевият карбонат и микрокристалната целулоза се смесват, гранулират се като се използва разтвор на поливинилпиролидон в изопропилалкохол и след това гранулатът се суши, смесва се с магнезиев стеарат и се пресова на таблетки при използване на подходяща техника.

Пример 2	mg/таблета	
Активно вещество	400.0	400.0
Натриев бикарбонат USNF	85.0	21.7
Поливинилпиролидон	10.0	8.7
Магнезиев стеарат Ph. Eur.	5.0	4.4
Тегло след пресоването	500.0	434.8

Активното вещество и натриевият бикарбонат се смесват, гранулират се като се използва разтвор на поливинилпиролидон в изопропилалкохол и след това гранулатът се суши, смесва се с магнезиев стеарат и се пресова на таблетки при използване на подходяща техника.

Пример 3	mg/таблета
Активно вещество	400.0
Безводен натриев карбонат USNF	2.5
Натриев бикарбонат USNF	22.5
Микрокристална целулоза Ph. Eur.	60.0
Поливинилпиролидон	10.0
Магнезиев стеарат Ph. Eur.	5.0
	-----
Тегло след пресоването	500.0



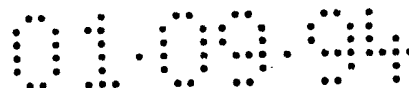
Таблетите се приготвят по метода, описан в пример 1, като се използва смес от натриев карбонат и натриев бикарбонат вместо само натриев карбонат.

Пример 4	mg/таблета
Активно вещество	600.0
Безводен натриев карбонат USNF	36.0
Лактоза	60.0
Поливинилпиридон	15.0
Магнезиев стеарат	8.0
	-----
Тегло след пресоването	719.0

Активното вещество, натриевият карбонат и лактозата се смесват, гранулират се като се използва разтвор на поливинилпиридон в етилалкохол и след това гранулатът се суши, смесва се с магнезиев стеарат и се пресова на таблетки при използване на подходяща техника.

Пример 5	mg/таблета
Активно вещество	600.0
Натриев бикарбонат USNF	36.0
Лактоза	60.0
Поливинилпиридон	15.0
Магнезиев стеарат	8.0
	-----
Тегло след пресоването	719.0

Активното вещество, натриевият бикарбонат и лактозата се смесват, гранулират се като се използва разтвор на поливинилпиридон в изопропилалкохол и след това гранулатът се суши,



смесва се с магнезиев стеарат и се пресова на таблетки при използване на подходяща техника.

Пример 6	mg/капсула
Активно вещество	400.0
Безводен натриев карбонат USNF	2.5
Натриев бикарбонат USNF	22.5
Микрокристална целулоза Ph. Eur.	57.5
Поливинилпиролidon	10.0
Магнезиев стеарат Ph. Eur.	5.0
Силиконов диоксид	2.5
	-----
Тегло на капсулата	500.0

Активното вещество, натриевият карбонат, натриевият бикарбонат и микрокристалната целулоза се смесват, гранулират се като се използва разтвор на поливинилпиролidon в изопро-пилалкохол. Гранулатът се суши, смесва се с магнезиевия стеарат и силиконовия диоксид и с гранулите се пълнят твърди желатинови капсули с подходящ размер, при използване на познатата за тази цел техника.

Пример 7	mg/капсула
Активно вещество	400.0
Безводен натриев карбонат USNF	25.0
Микрокристална целулоза	72.5
Силиконов диоксид	2.5
	-----
Тегло на капсулата	500.0

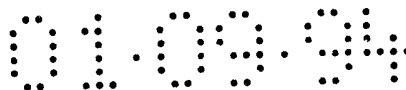
Микрокристалната целулоза и силиконовият диоксид се смесват предварително, след което към тази смес се прибавя активното вещество и натриевия карбонат. Получената смес се напълва в твърди желатинови капсули с подходящ размер, като се използва общоприетата за тази цел техника.

Пример 8	mg/таблета
Активно вещество	800.0
Безводен натриев карбонат USNF	46.0
Микрокристална целулоза Ph. Eur.	46.0
Поливинилпиролидон	18.4
Магнезиев стеарат	9.2
	-----
Тегло след пресоването	918.6

Активното вещество, натриевият карбонат и микрокристалната целулоза се смесват, гранулират се като се използва разтвор на поливинилпиролидон в смес от изопропилалкохол и вода (90:10). След това гранулатът се суши, смесва се с магнезиев стеарат и се пресова на таблетки при използване на подходяща техника.

Пример 9	mg/таблета
Активно вещество	750.0
Натриев карбонат	45.0
Лактоза	78.0
Поливинилпиролидон	18.0
Магнезиев стеарат	9.0
	-----
Тегло след пресоването	900.0

Активното вещество, натриевият карбонат и лактозата се смесват, гранулират се като се използва разтвор на поливинилпиролidon в изопропилалкохол и след това гранулатът се суши, смесва се с магнезиев стеарат и се пресова на таблетки при използване на подходяща техника.



## ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Фармацевтичен състав в твърда форма за единично дозиране, подходящ за орално приложение, характеризиращ се с това, че съдържа сол, образувана между ранитидин и комплекс от бисмут с карбоксилна киселина, избрана от винена или лимонена киселини, заедно с алкална сол.

2. Състав, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа от 200 mg до 800 mg ранитидин бисмутов карбоксилат в единичната доза.

3. Състав, съгласно претенции 1 или 2, характеризиращ се с това, че съдържа от 2 до 20 тегл. % (тегл./тегл.) от алкалната сол.

4. Състав, съгласно претенции 1 или 2, характеризиращ се с това, че съдържа от 2 до 8 % тегл./тегл. от алкалната сол.

5. Състав, съгласно претенции от 1 до 4, характеризиращ се с това, че съдържа от 50 до 95 % тегл./тегл. от ранитидин бисмутов карбоксилат.

6. Състав, съгласно претенции от 1 до 5, характеризиращ се с това, че ранитидиновата сол е:

N-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]-2-фуранил]метил]тио]етил]-N'-метил-2-нитро-1,1-етилендиамин 2-хидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат бисмут(3<sup>+</sup>)комплекс; или

N-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]-2-фуранил]метил]тио]етил]-N'-метил-2-нитро-1,1-етилендиамин [R-(R\*R\*)]-2,3-дихидрокси-бутандиоат бисмут(3<sup>+</sup>)комплекс.

7. Състав, съгласно претенции от 1 до 6, характеризиращ се с това, че алкалната сол е карбонат, бикарбонат, цитрат, фосфат или ацетат.

## ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Фармацевтичен състав в твърда форма за единично дозиране, подходящ за орално приложение, характеризиращ се с това, че съдържа сол, образувана между ранитидин и комплекс от бисмут с карбоксилна киселина, избрана от винена или лимонена киселини, заедно с алкална сол.

2. Състав, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съдържа от 200 mg до 800 mg ранитидин бисмутов карбоксилат в единичната доза.

3. Състав, съгласно претенции 1 или 2, характеризиращ се с това, че съдържа от 2 до 20 тегл. % (тегл./тегл.) от алкалната сол.

4. Състав, съгласно претенции 1 или 2, характеризиращ се с това, че съдържа от 2 до 8 % тегл./тегл. от алкалната сол.

5. Състав, съгласно претенции от 1 до 4, характеризиращ се с това, че съдържа от 50 до 95 % тегл./тегл. от ранитидин бисмутов карбоксилат.

6. Състав, съгласно претенции от 1 до 5, характеризиращ се с това, че ранитидиновата сол е:

N-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]-2-фуранил]метил]тио]етил]-N'-метил-2-нитро-1,1-етилендиамин 2-хидрокси-1,2,3-пропан-трикарбоксилат бисмут(3<sup>+</sup>)комплекс; или

N-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]-2-фуранил]метил]тио]етил]-N'-метил-2-нитро-1,1-етилендиамин [R-(R\*R\*)]-2,3-дихидрокси-бутандиоат бисмут(3<sup>+</sup>)комплекс.

7. Състав, съгласно претенции от 1 до 6, характеризиращ се с това, че алкалната сол е карбонат, бикарбонат, цитрат, фосфат, ацетат или хлоридна сол.

8. Състав, съгласно претенци от 1 до 6, характеризиращ се с това, че алкалната сол е карбонат или бикарбонат на алкален или алкалоземен метал или тяхна смес.

9. Състав, съгласно претенци от 1 до 6, характеризиращ се с това, че алкалната сол е натриев карбонат и/или натриев бикарбонат.

10. Състав, съгласно претенци от 1 до 5, характеризиращ се с това, че ранитидин бисмутовият комплекс е N-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]-2-фуранил]метил]тио]етил]-N'-метил-2-нитро-1,1-етилендиамин 2-хидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат бисмут(3<sup>+</sup>)комплекс и алкалната сол е натриев карбонат.

11. Състав, съгласно претенци от 1 до 10, характеризиращ се с това, че е под формата на таблетки.

12. Състав, съгласно претенци от 1 до 11, характеризиращ се с това, че съдържа един или повече физиологично приемливи носители или инертни пълнители.

13. Метод за получаване на фармацевтичен състав, съгласно претенци от 1 до 12, характеризиращ се с това, че се състои в обработване на ранитидин бисмутов карбоксилат и алкална сол до получаване на твърда форма за единично дозиране, подходяща за орално приложение.