

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 246745 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **441243**

(22) Data zgłoszenia: **2022.05.20**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.11.27 BUP 48/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.03.03 WUP 09/2025**

(51) MKP:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/34 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**SIEĆ BADAWCZA ŁUKASIEWICZ – INSTYTUT
CHEMII PRZEMYSŁOWEJ IMIENIA
PROFESORA IGNACEGO MOŚCICKIEGO,
Warszawa, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**MICHAŁ TYNDERYNDA, Warszawa, PL
EDYTA JASZCZUK, Warszawa, PL
KAROLINA FEDKO, Warszawa, PL
MAREK MULAREWICZ, Warszawa, PL
ANNA KOPCIŃSKA, Warszawa, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Jolanta Rosińska, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

Doustna kompozycja farmaceutyczna o przedłużonym uwalnianiu kofeiny oraz sposób jej wytwarzania

PL 246745 B1

Opis wynalazku

Wynalazek dotyczy doustnej kompozycji farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu kofeiny oraz sposobu jej wytwarzania.

Kofeina (1,3,7-trimetyloksantyna, $C_8H_{10}N_4O_2$) jest alkaloidem purynowym o gorzkim smaku, nieposiadającym zapachu, znajdującym się w ziarnach kawy i wielu innych surowcach roślinnych. Może być otrzymywana przez ekstrakcję z kawy, herbaty, guarany, herbaty paragwajskiej, orzeszków kola lub otrzymywana syntetycznie z kwasu moczowego lub mocznika. Obecnie głównym źródłem kofeiny jest dekofeinizacja kawy, polegająca na ekstrakcji kofeiny z ziaren kawy. Przykładowo jedna filiżanka parzonej kawy zawiera około 100–150 mg kofeiny.

Kofeina jest środkiem psychoaktywnym z grupy stymulantów. Jest stosowana jako dodatek do niektórych produktów, w tym napojów energetyzujących, a także do innych napojów, np. cola. Kofeina pobudza korę mózgową, znosząc zmęczenie fizyczne i psychiczne. W niewielkich dawkach stosowana jest jako lek pobudzający centralny układ nerwowy, a także w zatruciach narkotykami, alkoholem, niedomaganiach układu krążenia i oddychania.

Preparaty handlowe zawierające kofeinę występują najczęściej w postaci proszku i tabletek, a także napojów i gumy do żucia. Kofeina stanowi dodatek do wielu leków przeciwbólowych, ponieważ przyspiesza ich wchłanianie.

Ze zgłoszenia patentowego US6165516 oraz patentu CA2431856 znany jest sposób wytwarzania gumy do żucia o spowolnionym uwalnianiu kofeiny. W metodzie tej zastosowano proces polegający na immobilizowaniu kofeiny przez wieloetapowe kapsułkowanie i suszenie.

Z kolei w zgłoszeniu patentowym WO2003099203 przedstawiono metodę powlekania dojelitowych tabletek zawierających kofeinę, w której system dostarczania kofeiny jest odporny na rozpad i uwalnianie kofeiny przy pH mniejszym niż 5. Szybki rozpad z jednoczesnym uwolnieniem kofeiny następuje przy pH większym niż około 6.

Z patentu US5744164 znany jest sposób otrzymywania tabletek powlekanych o spowolnionym uwalnianiu kofeiny drobnocząsteczkowej z matrycy zawierającej 20–50% substancji czynnej w czasie 6 h, przy czym w ciągu pierwszych 2 h uwolnieniu ulega 35–50% substancji czynnej.

W zgłoszeniu patentowym WO2020/194282 A1 opisano metodę otrzymywania preparatów z kofeiną o pulsacyjnym uwalnianiu substancji czynnej, w której szelak dodawano do masy tabletkowej. Zawartość poszczególnych składników w preparacie była następująca: kofeina: od 63 do 68% wag. kompozycji, szelak: od 2 do 14% wag. kompozycji, substancja spowalniająca uwalnianie: od 1 do 40% wag. kompozycji, substancja wypełniająca: od 1 do 15% kompozycji.

Zapotrzebowanie na produkty zawierające w swoim składzie kofeinę jest bardzo duże. Aktualnie w Polsce rocznie sprzedaje się ok. 110 mln napojów energetyzujących. Zasadniczym problemem, związanym ze spożywaniem wyrobów zawierających składniki pobudzające aktywność organizmu, jest szybkie uwolnienie substancji czynnej z ośrodka, spowodowane krótkim okresem półtrwania kofeiny. W celu uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego występuje konieczność spożywania kilku dawek preparatu w ciągu dnia (co najmniej dwóch).

Preparaty o spowolnionym uwalnianiu kofeiny, z których substancja czynna uwalniana jest w czasie do 8 h, stanowią bezkonkurencyjną alternatywę dla wspomnianych produktów ze względu na brak konieczności przyjmowania kolejnych dawek, a także zapewnienia stałego uwalniania kofeiny z preparatu bez efektu tzw. „wyrzutu” w początkowych godzinach od jego przyjęcia.

Wynalazek pozwala otrzymać wysoce konkurencyjny w porównaniu z istniejącym stanem techniki środek zapewniający efekt spowolnionego uwalniania substancji aktywnej – kofeiny – w czasie do 8 h od chwili przyjęcia preparatu.

Zgodnie z wynalazkiem tabletki powlekane zawierające kofeinę bezwodną otrzymano na drodze bezpośredniej kompresji, które następnie poddawano procesowi powlekania otoczką zawierającą 17% wag. szelaku.

Uzyskano wyróżniający się na rynku produkt, który z łatwością można stosować w produkcji przemysłowej.

Niewątpliwą zaletą preparatu według wynalazku jest brak efektu „wyrzutu” substancji aktywnej w pierwszych godzinach po jego spożyciu, a także zapewnienie jej spowolnionego uwalniania z matrycy tabletki w czasie do 8 h.

Przedmiotem wynalazku jest zatem doustna kompozycja farmaceutyczna w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu kofeiny otrzymana metodą bezpośredniego tabletkowania, która składa się z:

- i. rdzenia o składzie: kofeina bezwodna w ilości od 40% do 48% wag., substancja wypełniająca w postaci celulozy mikrokryształicznej w ilości od 43% do 53% wag., substancja rozsadzająca w postaci kroskarmelozy sodu w ilości 4% wag., lepszczce w postaci hydroksypropylmetylocelulozy w ilości od 1% do 3% wag., substancja poślizgowa w postaci stearynianu magnezu w ilości 2% wag.;
- ii. otoczki zawierającej szelak w ilości od 1% wag. do 1,2% wag. w stosunku do masy rdzenia.

Korzystnie tabletką otrzymana metodą bezpośredniego tabletkowania charakteryzuje się twardością od 130 do 150 N.

Otoczka tabletki charakteryzuje się tym, że została wykonana z mieszaniny powlekającej zawierającej korzystnie 17% wag. szelaku, 1% wag. gliceryny i 82% wag. wody.

Profil uwalniania substancji aktywnej z tabletki według wynalazku związany jest z kilkoma czynnikami, nie tylko ze składem ilościowo-jakościowym tabletki, lecz w szczególności jest on precyzyjnie regulowany za pomocą parametrów procesu powlekania tabletki mieszaniną powlekającą. Dobór parametrów otrzymywania gotowego preparatu zgodny z wynalazkiem pozwala na dokładne regulowanie profilu uwalniania kofeiny z kompozycji.

Wynalazkiem jest również sposób otrzymywania opisanej powyżej doustnej kompozycji farmaceutycznej w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu substancji aktywnej – kofeiny, który polega na tym, że 40% do 48% wag. kofeiny bezwodnej poddaje się mieszaniną z 43% do 53% wag. substancji wypełniającej w postaci celulozy mikrokryształicznej, a następnie tak przygotowaną przedmieszkę poddaje się w drugim etapie mieszaniną z 4% wag. substancji rozsadzającej w postaci kroskarmelozy sodu, 1% do 3% wag. lepszczca w postaci hydroksypropylmetylocelulozy oraz 2% wag. substancji poślizgowej w postaci stearynianu magnezu, po czym otrzymaną masę tabletkową poddaje się bezpośrednio kompresji do postaci tabletki, a następnie powleka się otoczką zawierającą szelak przy ciśnieniu atomizacji wynoszącym 1,5 bar oraz temperaturze powietrza wlotowego 120°C i powietrza wylotowego 100°C, przy zastosowaniu ilości otoczki wynoszącej od 1% wag. do 1,2% wag. w stosunku do masy rdzenia tabletki.

Korzystnie pierwszy etap mieszania składników kompozycji prowadzi się w czasie 10 min., przy zastosowaniu prędkości obrotów mieszalnika 30 rpm.

Korzystnie drugi etap mieszania składników kompozycji prowadzi się w czasie 3 min., przy zastosowaniu prędkości obrotów mieszalnika 30 rpm.

Korzystnie bezpośrednią kompresję kompozycji do postaci tabletki prowadzi się przy prędkości 30 rpm, przy czym tabletkowanie prowadzi się stosując najkorzystnie tabletkarkę rotacyjną. Proces tabletkowania nie wymaga uprzedniej granulacji kompozycji, co stanowi dużą zaletę wynalazku, gdyż ze względów technologicznych znacznie skraca i upraszcza proces produkcji preparatu.

Korzystnie otrzymana w procesie bezpośredniej kompresji tabletką charakteryzuje się twardością od 130 do 150 N.

Otoczkę tabletki otrzymuje się z mieszaniny powlekającej zawierającej korzystnie 17% wag. szelaku, 1% wag. gliceryny i 82% wag. wody.

Powlekanie tabletki otoczką prowadzi się najkorzystnie w bębnie drażerskim, przy prędkości jego bębna równej 15 rpm, przy stałej kontroli temperatury złoża oraz temperatury otoczki.

Korzystnie temperatura złoża wynosi 48°C, zaś temperatura otoczki 38°C.

Korzystnie podczas powlekania ciśnienie kąta rozproszenia otoczki wynosi 2 bar, a ciśnienie otwarcia iglicy wynosi 4 bar.

Powleczoną otoczką tabletki korzystnie suszy się na sitach przez 1 h w temperaturze pokojowej.

Wynalazek zilustrowano w Przykładach wykonania. Każdorazowo kompozycja farmaceutyczna przeznaczona do tabletkowania została otrzymana poprzez wymieszanie poszczególnych składników, następnie poddana bezpośrednio kompresji (tzn. z pominięciem granulacji) do postaci tabletki, a w kolejnym etapie powleczona otoczką zawierającą 17% wag. szelaku.

Wynalazek zapewnia spowolnione uwalnianie substancji aktywnej z matrycy w zmieniającym się pH przewodu pokarmowego. Stwierdzono, że 100% wag. substancji aktywnej uwalniane jest w czasie całkowitym do 8 godzin od podania, przy czym w ciągu pierwszych 2 godzin w środowisku kwasu solnego z matrycy uwalniane jest nie więcej niż 30% wag. tej substancji. Otoczka zapewnia spowolnione

uwalnianie kofeiny w kolejnych odcinkach przewodu pokarmowego i jest odporna na niskie pH soku żołądkowego. Wynalazek rozwiązuje problem konieczności przyjmowania kolejnych dawek preparatu w ciągu dnia.

Stosowane skróty:

MCC – celuloza mikrokrystaliczna

HPMC – hydroksypropylometyloceluloza

Przykłady:

Przykład 1: Skład Formulacji I rdzenia tabletek oraz sposób wytwarzania

Tabela 1. Skład Formulacji I rdzenia tabletek

Lp.	Nazwa substancji	Skład [%]
1.	Kofeina	40
2.	Celuloza mikrokrystaliczna	53
3.	Kroskarmeloza sodu	4
4.	Hydroksypropylometyloceluloza	1
5.	Stearynian magnezu	2

Przygotowanie:

Odważyć wsadowe ilości kofeiny bezwodnej i MCC, przetrzeć przez sito 0,5 mm, a następnie wymieszać w mieszalniku przesypowym przez 10 min. przy 30 rpm. Następnie odważyć wsadowe ilości HPMC oraz kroskarmelozy sodu, przetrzeć przez sito 0,8 mm i dodać do mieszanki kofeinę i celulozę. Odważyć stearynian magnezu, wykonać przedmieszkę z niewielką ilością uzyskanej mieszanki i mieszać całość przez 3 min. przy 30 rpm.

Uzyskaną mieszankę tabletkować na tabletkarce rotacyjnej (prędkość: 30 rpm) wyposażonej w stemple o średnicy 10 mm.

Twardość tabletek:

Badanie twardości tabletek prowadzone było na twardościomierzu Erweka TBH 30 MD.

Średnia twardość tabletek z przykładu I: 130 N.

Tabletki powlekać mieszaniną powlekającą zawierającą 17% wag. szelaku, 1% wag. gliceryny oraz 82% wag. wody w bębnie drażerskim Erweka GMBH. Proces prowadzić przy następujących parametrach: temperatura złoża: 48°C, temperatura otoczki: 38°C, temperatura powietrza wlotowego: 120°C, temperatura powietrza wylotowego: 100°C, obroty bębna: 15 rpm, ciśnienie atomizacji: 1,5 bar, ciśnienie kąta rozproszenia otoczki: 2 bar, ciśnienie otwarcia iglicy: 4 bar.

Profil uwalniania:

Badanie profilu uwalniania kofeiny z tabletek prowadzone było na aparacie UHPLC.

a) Ilość mierzonych punktów czasowych przy danym medium:

Medium	Badany czas uwalniania [h]
0,1 M HCl	2
Bufor fosforanowy pH 6,8	6

b) Profil uwalniania kofeiny z tabletek z przykładu I:

Medium	Czas uwalniania [h]	% uwolnionej kofeiny
0,1 M HCl	1	20,7 ±2
	2	29,3 ±2
Bufor fosforanowy pH 6,8	3	86,4 ±2
	4	96,6 ±2
	5	97,2 ±2
	6	98,7 ±2
	7	99,0 ±2
	8	100,0 ±2

Przykład 2. Skład formułacji II rdzenia tabletek oraz sposób wytwarzania

Tabela 2. Skład Formułacji II rdzenia tabletek

Lp.	Nazwa substancji	Skład [%]
1.	Kofeina (CristalChem)	48
2.	Celuloza mikrokrystaliczna/ Vivapur 200 (JRS)	43
3.	Kroskarmeloza sodu (JRS)	4
4.	Hydroksypropylometyloceluloza (Colorcon)	3
5.	Stearynian magnezu (Merck)	2

Przygotowanie:

Odważyć wsadowe ilości kofeiny bezwodnej i MCC, przetrzeć przez sito 0,5 mm, a następnie wymieszać w mieszalniku przesypowym przez 10 min. przy 30 rpm. Następnie odważyć wsadowe ilości HPMC oraz kroskarmelozy sodu, przetrzeć przez sito 0,8 mm i dodać do mieszanki kofeinę i celulozę. Odważyć stearynian magnezu, wykonać przedmieszkę z niewielką ilością uzyskanej mieszanki i mieszać całość przez 3 min. przy 30 rpm. Uzyskaną mieszanę tabletkować na tabletkarce rotacyjnej (prędkość: 30 rpm) wyposażonej w stemple o średnicy 10 mm.

Średnia twardość tabletek z przykładu II: 150 N.

Tabletki powlekać mieszaniną powlekającą zawierającą 17% wag. szelaku, 1% wag. gliceryny oraz 82% wody w bębnie drażerskim Erweka GMBH. Proces prowadzić przy następujących parametrach: temperatura złoża: 48°C, temperatura otoczki: 38°C, temperatura powietrza wlotowego: 120°C, temperatura powietrza wylotowego: 100°C, obroty bębna: 15 rpm, ciśnienie atomizacji: 1,5 bar, ciśnienie kąta rozproszenia otoczki: 2 bar, ciśnienie otwarcia iglicy: 4 bar.

Profil uwalniania:

Badanie profilu uwalniania kofeiny z tabletek prowadzone było na aparacie UHPLC.

a) Ilość mierzonych punktów czasowych przy danym medium:

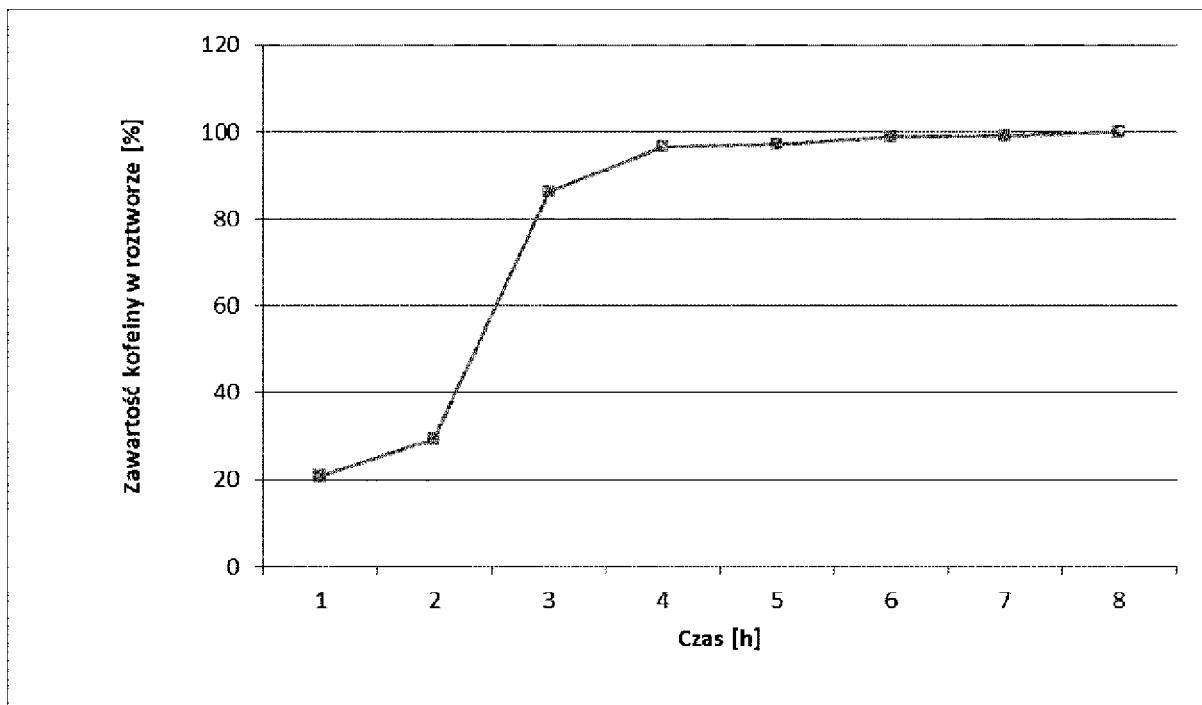
Medium	Badany czas uwalniania [h]
0,1 M HCl	2
Bufor fosforanowy pH 6,8	6

b) Profil uwalniania kofeiny z tabletek z przykładu I:

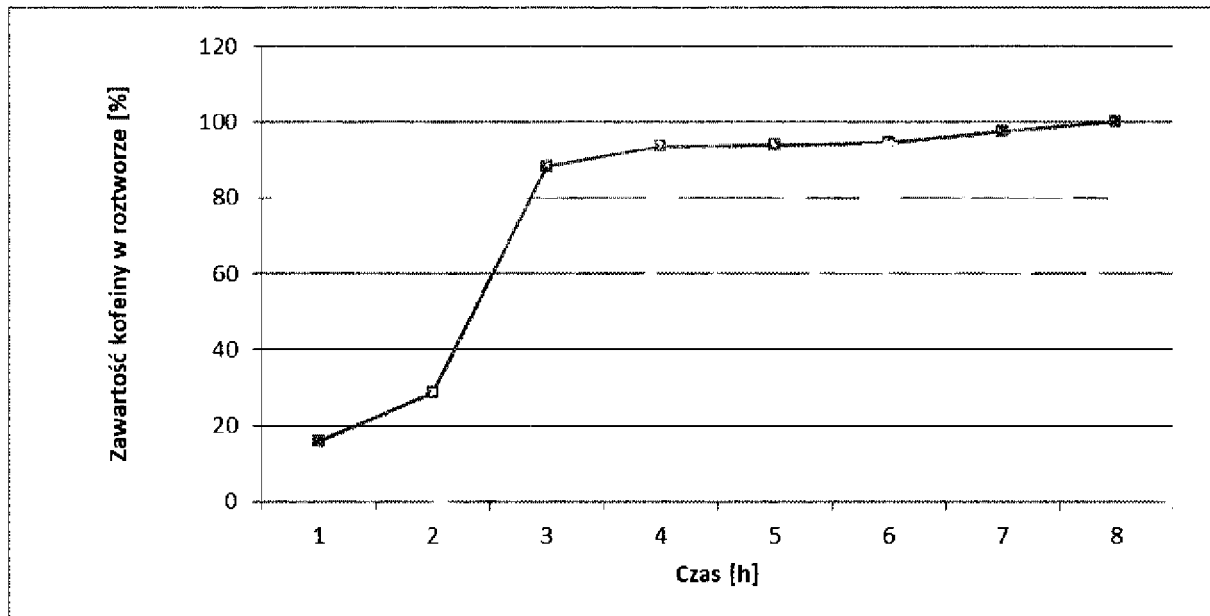
Medium	Czas uwalniania [h]	% uwolnionej kofeiny
0,1 M HCl	1	15,9 ±2
	2	28,6 ±2
Bufor fosforanowy pH 6,8	3	88,3 ±2
	4	93,6 ±2
	5	93,9 ±2
	6	94,4 ±2
	7	97,4 ±2
	8	100,0 ±2

Wykresy: Profile spowolnionej szybkości uwalniania kofeiny z poszczególnych formułacji tabletkowych.

Wykres 1. Profil uwalniania kofeiny z tabletki w Przykładzie I



Wykres 2. Profil uwalniania kofeiny z tabletki w Przykładzie II



Zastrzeżenia patentowe

1. Doustna kompozycja farmaceutyczna w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu kofeiny otrzymana metodą bezpośredniego tabletkowania składa się z:
 - i. rdzenia o składzie: kofeina bezwodna w ilości od 40% do 48% wag., substancja wypełniająca w postaci celulozy mikrokrystalicznej w ilości od 43% do 53% wag., substancja rozsadzająca w postaci kroscarmelozy sodu w ilości 4% wag., lepiszcze w postaci hydroksypropylmetylocelulozy w ilości od 1% do 3% wag., substancja poślizgowa w postaci stearynianu magnezu w ilości 2% wag.;
 - ii. otoczki zawierającej szelak w ilości od 1% wag. do 1,2% wag. w stosunku do masy rdzenia.
2. Doustna kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że otoczka tabletki została wykonana z mieszaniny powlekającej zawierającej 17% wag. szelaku, 1% wag. gliceryny i 82% wag. wody.
3. Doustna kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że tabletki otrzymana metodą bezpośredniego tabletkowania charakteryzuje się twardością od 130 do 150 N.
4. Sposób otrzymywania doustnej kompozycji farmaceutycznej w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu kofeiny, **znamienny tym**, że 40% do 48% wag. kofeiny bezwodnej poddaje się mieszanemu z 43% do 53% wag. substancji wypełniającej w postaci celulozy mikrokrystalicznej, a następnie tak przygotowaną przedmieszkę poddaje się w drugim etapie mieszanemu z 4% wag. substancji rozsadzającej w postaci kroscarmelozy sodu, 1% do 3% wag. lepiszcza w postaci hydroksypropylmetylocelulozy oraz 2% wag. substancji poślizgowej w postaci stearynianu magnezu, po czym otrzymaną masę tabletkową poddaje się bezpośredniej kompresji do postaci tabletki, a następnie powleka się otoczką zawierającą szelak przy ciśnieniu atomizacji wynoszącym 1,5 bar oraz temperaturze powietrza wlotowego 120°C i powietrza wylotowego 100°C, przy zastosowaniu ilości otoczki wynoszącej od 1% wag. do 1,2% wag. w stosunku do masy rdzenia tabletki.
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że pierwszy etap mieszania składników kompozycji prowadzi się w czasie 10 min., przy zastosowaniu prędkości obrotów mieszalnika 30 rpm.
6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że drugi etap mieszania składników kompozycji prowadzi się w czasie 3 min., przy zastosowaniu prędkości obrotów mieszalnika 30 rpm.

7. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że bezpośrednią kompresję kompozycji do postaci tabletki prowadzi się przy prędkości 30 rpm, przy czym tabletkowanie prowadzi się stosując najkorzystniejszą tabletkarkę rotacyjną.
8. Sposób według zastrz. 4 albo 7, **znamienny tym**, że otrzymana tabletkowa charakteryzuje się twardością od 130 do 150 N.
9. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że otoczkę tabletki otrzymuje się z mieszaniny powlekającej zawierającej 17% wag. szelaku, 1% wag. gliceryny i 82% wag. wody.
10. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że powlekanie tabletki otoczką prowadzi się w bębnie drażerskim, przy prędkości równej 15 rpm, przy stałej kontroli temperatury złoża oraz temperatury otoczki.
11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że temperatura złoża wynosi 48°C, zaś temperatura otoczki 38°C.
12. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że podczas powlekania ciśnienie kąta rozproszenia otoczki wynosi 2 bar, a ciśnienie otwarcia iglicy wynosi 4 bar.
13. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że powleczoną otoczką tabletki suszy się na sitach przez 1 h w temperaturze pokojowej.