



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(51) Int.Cl.

A 61 K 31/192

A 61 K 47/58

A 61 K 9/20 (2006.001)

(52) CPC

A 61 K 31/192 (2013.01)

A 61 K 47/58 (2017.08)

A 61 K 9/20 (2013.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 113801

(22) Заявено на 25.10.2023

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 04.2 на 30.04.2025 г.

(56) Информационни източници:

(62) рег. №

(71) Заявител(и):

"ХИМАКС ФАРМА" ЕООД, 1618 гр.
София, ул. "Горица" № 8А

(72) Изобретател(и):

Стефан Крумов Кафеджийски;
Димитър Тодоров Сулев(74) Представител по индустриална
собственост:Емилия Николова Вълчева, 1799 София,
жк "Младост 2" бл. 243, вх. В, ет. 2, ап. 7

(86) № на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ НА ТАБЛЕТКА С НЕЗАБАВНО ОСВОБОЖДАВАНЕ, СЪДЪРЖАЩ КЕТОПРОФЕН ЛИЗИНОВА СОЛ

(57) Изобретението се отнася до фармацевтичен състав на таблетка с незабавно освобождаване, съдържаща кетопрофен лизинова сол и като помощни вещества микрокристална целулоза, частично прежелатизирано картофено нишесте, кроскармелоза натрий, безводен силициев диоксид и глицерол дибехенат при следните количествени съотношения на компонентите на състава в тегловни %: от 27,94 до 28,78 кетопрофен лизинова сол, от 30,03 до 46,04 микрокристална целулоза, от 15,83 до 30,94 частично прежелатизирано картофено нишесте, от 6,29 до 6,47 кроскармелоза натрий, от 0,35 до 0,36 безводен колоидален силициев диоксид и от 2,44 до 2,52 глицерол дибехенат. Предимство на фармацевтичния състав на таблетката са добрите ѝ физически свойства и стабилност, краткото време на разпадаемост, ускореното освобождаване на активното вещество и висока степен на разтваряне и абсорбцията на таблетката, която има подходящо тегло и размер, за да се улесни преглъщането.

2 претенции

Фармацевтичен състав на таблетка с незабавно освобождаване, съдържащ кетопрофен лизинова сол

Област на техниката

Изобретението се отнася до фармацевтичен състав на таблетка с незабавно освобождаване, съдържащ кетопрофен лизинова сол, който намира приложение във фармацевтичната и медицинската практика.

Предшестващо състояние на техниката

Кетопрофенът е нестероидно противовъзпалително лекарство с широко приложение в медицината, поради високата си поносимост. Той се прилага за лечение на сериозни възпалителни състояния, като ревматоиден артрит, прилага се също така като аналгетик и антипиретик, тъй като инхибира производството на простагландин в организма.

Свободната кетопрофен киселина, обаче, показва много ниска разтворимост във вода и следователно има ниска бионаличност. Тези недостатъци могат да бъдат избегнати в значителна степен чрез замяната ѝ с нейни соли, образувани при взаимодействие ѝ с основни аминокиселини. Така получените соли са стабилни и разтворими във вода и притежават същите противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства, както кетопрофен киселината. Значително по-високата им разтворимост във вода позволява бърза и почти пълна абсорбция на съединението, осигурява бързо начало на действие и по-голяма стомашна поносимост. (GB1497044)

Кетопрофен лизиновата сол може да се прилага чрез инжектиране във всички случаи, изискващи бързо и ефективно действие, особено като аналгетици, или при спешни случаи, висока температура, дилيريум или загуба на съзнание, или в състава на твърди лекарствени форми за орално приложение, като таблетки, капсули, диспергируеми прахове, супозитории и гранули.

Патентна заявка WO9428890 описва медикаменти, контролирани и ускорено дезинтегриращи се орално приложими таблетки, дражета, капсули или дъвчащи таблетки, супозитории и парантерални разтвори, които съдържат кетопрофен лизинат, рекомбиниран в желаното съотношение на предварително изолираните чисти R и S кетопрофенови енантиомери. Таблетната форма, съгласно заявката,

съдържа от 20 до 80% пълнители, като нишесте, лактоза, глюкоза, манитол, калциев карбонат, калциев фосфат, целулоза и други аналогични помощни вещества. За да се увеличи скоростта на освобождаване, към формулировката се добави от 2 до 10% дезинтегрант, избран от карбоксиметил нишесте, карбоксиметил целулоза, Ac-di-sol, Kollidon CL и силикагел, а също така може да се добави и от 0 до 5% лубрикант, избран от талк, магнезий или калциев стеарат.

Европейска патентна заявка EP3735227 се отнася до състав на таблетка с незабавно освобождаване, съдържаща кетопрофен лизинова сол (KLS) с размер на частиците с $d(0.9)$ между 150 μm и 250 μm и/или $d(0.5)$ по-голямо от 65 μm и/или $d(0.1)$ по-голямо от 1.5 μm и манитол, където съотношението на кетопрофен лизинова сол към манитол е от 100:100 до 100:250. Таблетката съдържа като помощни вещества поне един супердезинтегрант в количество 25-50%, а може да съдържа също лубрикант в количество 0-4% и плъзгащо вещество в количество от 0-2%.

Описаният в Примери 4 и 5 на тази патентна заявка предпочитан таблетен фармацевтичен състав с добър профил на разтваряне на API, съгласно изобретението, е известен пазарен продукт - таблетки с незабавно освобождаване и се предлага под марката Okitask®. Съгласно Кратката характеристика на продукта Okitask®, таблетното му ядро съдържа 40 mg кетопрофен лизинова сол и като помощни вещества: манитол, кросповидон, натриев лаурилсулфат, натриев стеарилфумарат и безводен колоидален силициев диоксид. Таблетките имат филмово покритие./
RxReasoner.com/drugs/okitask: www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2023-09-11-132721.pdf.

Недостатък на този фармацевтичен състав е необходимостта от използване на активното вещество и помощното вещество манитол с дефинирано разпределение на размера на частиците, за постигане на желаната разпадаемост на таблетката и незабавното освобождаване на API след прием.

Задача на изобретението е създаване на фармацевтичен състав на таблетка с подходящо тегло и размер, за да се улесни преглъщането, с добри физикохимични свойства и стабилност, кратко време на разпадаемост, ускорено освобождаване, висока степен на разтваряне и абсорбцията на активното вещество.

Техническа същност на изобретението

Задачата се решава с фармацевтичен състав на таблетка с незабавно освобождаване, съдържаща кетопрофен лизинова сол и като помощни вещества микрокристална целулоза, частично прежелатизирано картофено нишесте, кроскармелоза натрий, безводен силициев диоксид и глицерол дибехенат при следните количествени съотношения на компонентите на състава в тегловни %: от 27,94 до 28,78 кетопрофен лизинова сол, от 30,03 до 46,04 микрокристална целулоза, от 15,83 до 30,94 частично прежелатизирано картофено нишесте, от 6,29 до 6,47 кроскармелоза натрий, от 0,35 до 0,36 безводен колоиден силициев диоксид и от 2,44 до 2,52 глицерол дибехенат.

Използването на комбинация от частично прежелатизирано картофено нишесте и кроскармелоза натрий, като разпадащо помощно вещество на състава, води до получаване на много бързи профили на разтваряне на активното вещество кетопрофен от таблетката. Така в продължение на 10 min след прием се разтваря 93.4 % от кетопрофена.

От своя страна беше установено, че частично прежелатизираното картофено нишесте проявява мултифункционални свойства в състава на сместа. То изпълнява функции и на свързващо, и на разпадащо средство, контролира теченето на сместа, допринася за равномерното разпределение на частиците на активното вещество в таблетната прахова смес и едновременно с това проявява свойство на самосмазване.

В един вариант на изпълнение, за маскиране вкуса на активното вещество, за защита на ядрото от влагата в околната среда, и повишаване на стабилността в срока на годност на продукта, таблетката е филмирана с филмообразуващата система, смес за водно филмиране, включваща поливинилов алкохол, титаниев диоксид, макрогол и талк.

Таблетната форма, съгласно изобретението, се получава по метода директно таблетирание. Измерените количества кетопрофен лизинова сол, частично прежелатизираното картофено нишесте и безводния силициев диоксид се пресяват през сито, след което се смесват до получаване на хомогенна смес. Получената предварителна смес се пресява и към нея се добавят измерените и пресети микрокристална целулоза и кроскармелоза. След хомогенизиране към

нея се прибавя и глицерол дибехената. Получената таблетна смес се хомогенизира и се таблетира на таблетна преса.

За получаване на филмирана таблетка върху таблетната форма се впръсква и се отлага равномерен покриващ филм от предварително изготвена филмираща смес, която се получава при разтваряне във вода на поливинилов алкохол, титаниев диоксид, макрогол и талк.

Предимство на фармацевтичния състав на таблетката, съгласно изобретението, са добрите ѝ физически свойства и стабилност, краткото време на разпадаемост, ускореното освобождаване на активното вещество и висока степен на разтваряне и абсорбцията на таблетката, която има подходящо тегло и размер, за да се улесни преглъщането.

Пояснение на приложените фигури

Фиг.1 илюстрира графично резултата от изследване на профила на разтваряне *in vitro* на филмираните таблетки описани в Пример 3. Профилът на разтваряне е изследван при рН на средата 1,2.

Примери за изпълнение на изобретението

Изобретението се илюстрира със следните примерни изпълнения:

Пример 1. За изготвяне на таблетка, съдържащи 40 мг кетопрофен лизинова сол бяха използвани следните компоненти:

| Наименование на компонентите | % w/w | Количество в mg |
|--------------------------------|--------|-----------------|
| Кетопрофен лизинова сол | 28,78 | 40,00 |
| Микрокристална целулоза РН 102 | 46,04 | 64,00 |
| Кроскармелоза натрий | 6,47 | 9,00 |
| Starch 1 500* | 15,83 | 22,00 |
| Aerosil 200** | 0,36 | 0,50 |
| Compritrol 888 АТО*** | 2,52 | 3,50 |
| Всичко | 100,00 | 139,00 |

* Starch 1 500 е частично прежелатизирано картофено нишесте на Colorcon Limited.

** Aerosil® 200 е търговска марка на безводен колоиден силициев диоксид производство на Degussa GmbH.

***Compritrol 888 АТО е глицерол дибехенат на фирмата Gattefosse

За получаване на таблетната смес бяха измерени и пресети през сито с размер 800 µm съставките, съгласно рецептурата.

В дифузионен смесител беше приготвена предварителна смес на кетопрофен лизиновата сол, starch 1500 и Aerosil 200. Предварителната смес беше хомогенизирана в продължение на 30 min при обороти на смесителя 14 rpm (± 1 rpm), след което беше пресята през сито с размер 800 μ m.

За изготвяне на таблетната смес, получената предварителна смес беше прехвърлена в смесител. Към нея бяха добавени пресетите през сито 800 μ m необходими количества от микрокристална целулоза PH102 и кроскармелоза натрий. Сместа беше хомогенизирана в продължение на 30 min при обороти на смесителя – 14 rpm (± 1 rpm), след което в смесителя беше добавен Compritol 888 АТО и хомогенизирането продължи допълнително още 5 min.

Получената таблетна смес беше таблетирани на ротационна таблетна преса (IMA Kilian S250 Smart, 26 press stations) с кръгли, вдлъбнати поансони с диаметър 7 mm и показатели:

Средна маса на една таблетка 139 mg \pm 5.0 % (От 132.0 до 146.0);

Механична якост: Не по-малко от 50 N;

Изтриваемост < 1.0 %;

Разпадаемост: Не повече от 15 min.

Пример 2. За изготвяне на таблетка, съдържащи 40 мг кетопрофен лизинова сол бяха използвани следните компоненти:

| Наименование на компонентите | % w/w | Количество в mg |
|--------------------------------|--------|-----------------|
| Кетопрофен лизинова сол | 28,78 | 40,00 |
| Микрокристална целулоза PH 102 | 30,94 | 43,00 |
| Кроскармелоза натрий | 6,47 | 9,00 |
| Starch 1 500* | 30,94 | 43,00 |
| Aerosil 200** | 0,36 | 0,50 |
| Compritol 888 АТО*** | 2,52 | 3,50 |
| Всичко | 100,00 | 139,00 |

* Starch 1 500 е частично прежелатизирано картофено нишесте на Colorcon Limited.

** Aerosil® 200 е търговска марка на безводен колоиден силициев диоксид производство на Degussa GmbH.

***Compritol 888 АТО е глицерол дибехенат на фирмата Gattefoss

Таблетната форма се получава по метода описан в Пример 1.

Пример 3. За изготвяне на 15 000 бр. филмирани таблетки, съдържащи кетопрофин лизинова сол бяха използвани следните компоненти:

| Наименование на компонентите | % w/w | Количество за 1 табл. в mg | Количество за изготвяне на 15 000 табл. в г |
|-------------------------------|---------------|----------------------------|---------------------------------------------|
| Таблетно ядро | | | |
| Кетопрофен лизинова сол | 27,94 | 40,00 | 600,00 |
| Микрокристална целулоза PH102 | 30,03 | 43,00 | 645,00 |
| Короскармелоза натрий | 6,29 | 9,00 | 135,00 |
| Starch 1 500* | 30,03 | 43,00 | 645,00 |
| Aerosol 200** | 0,35 | 0,50 | 7,500 |
| Compritol 888 ATO*** | 2,44 | 3,50 | 52,500 |
| Обвивка | | | |
| Opadry II85F18422 White**** | 2,91 | 4,17 | 62,550 |
| Пречистена вода | | 20,80 | 312,00 |
| Общо | 100,00 | 143,17 | 2147,55 |

* Starch 1 500 е частично прежелатизирано картофено нишесте на Colorcon Limited.

** Aerosil® 200 е търговска марка на безводен колоиден силициев диоксид производство на Degussa GmbH.

***Compritol 888 ATO е глицерол дибехенат на фирмата Gattefoss

****Opadry II85F18422 White е филмообразуваща система, производство на Colorcon, UK.

Таблетките се получават по метода, описан в Пример 1.

За филмовото обвиване на таблетките беше изготвена суспензия от Opadry II 85F18422 White в пречистената вода (16.7 % w/w) при разбъркване в продължение на 45 min. Таблетките бяха заредени в казан за обвиване Labcoat IIx O'HARA и бяха загреети с горещ въздух до 47 °C. Върху тях при непрекъснато разбъркване беше впръскана изготвената суспензия при налягане 1.5-2.0 bar и скорост на впръскване 9-20 g/min. Същевременно продължи въвеждането на горещ въздух с температура 62-70 °C. Скоростта на въртене на казана е 10-20 rpm.

Обвитите таблетки бяха темперирани при стайна температура в продължение на 1 час.

Пример 4. Обвитите таблетки, със състав, описан в Пример 3 бяха изследвани за установяване in vitro профилът на разтваряне на активното вещество. За провеждане на изследването беше използван апарат Dissolution Tester Pharma test, а изследването беше проведено съгласно указанията на Европейската фармакопея.

Профилът на разтваряне in vitro на продукта беше изследван при различно pH (1.2, 4.5 и 6.8), при което беше установено, че профилите на разтваряне проявяват подобно поведение и се характеризират като подобно бързи, т.е. 85 % от активното вещество се освобождава в рамките на 15 min.

pH 1.2 беше избрана като среда за разтваряне, защото съответства на профила, който най-добре наподобява стомашните условия, където се извършва разтварянето на кетопрофен лизиновата сол, а и поради това, че лекарствената форма е предназначена да се разтваря бързо в стомаха и да има бърза бионаличност.

Проби от по 5 ml бяха вземани след 5, 10, 15, 30 и 45 min от всеки съд на апарата, и след филтруване през филтър 0.45 µ бяха анализирани на течностен хроматограф за съдържание на кетопрофен лизинова сол.

Резултатът от изследването в среда pH 1.2, 0.1 M HCl, при температура 37°C е показан в Таблица 1 и представен графично на фиг. 1 на описанието.

Таблица 1.

| Време на вземане на пробата в min | Стойност на разтворен кетопрофен лизинова сол, % от декларираното съдържание в обвитата таблетка, съгласно Пример 3 |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | 0 |
| 5 | 45,8 |
| 10 | 87,3 |
| 15 | 98,8 |
| 30 | 99,6 |
| 45 | 100,9 |

Данните от профила на разтваряне на активното вещество показват, че до 15 min филмираната таблетка, съгласно изобретението, освобождава ≥ 85 % от вложеното количество, което е в съответствие с изискванията на Ръководството за изследване на биоеквивалентността на Европейската медицинска агенция /CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **/ за много бързо освобождаващи твърди лекарствени форми.

Обвитите таблетки от Пример 3 бяха изследвани за стабилност при условия на ускорено стареене. За провеждане на изследването 25 mg филмирани таблетки, със състав, съгласно Пример 3, бяха опакована в блистери, състоящи се от PVC/PVdC филм (250 µm /40 g/m²), запечатани термично с алуминиево фолио (20 µm) и бяха проведени изпитвания за стабилност при ускорени условия - 40°C/75% RH за три месеца.

Аналитичните резултати от изследването са представени в Таблица 2:

Таблица 2

| Но | Показатели | Норми | Резултати |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 1. | Описание | Бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с диаметър 7 mm | Отговаря |
| 2. | Идентичност на Ketoprofen lysine salt: - TLC - HPLC | В сравнение със стандарта В сравнение със стандарта | Отговаря на изпитванията |
| 3. | Средна маса и равномерност на масата, mg | От 132.43 до 153.91 (143.17 ± 7.5 %) | 144.3 |
| 4. | Равномерност на дозовите единици като Content Uniformity | AV ≤ 15.0 (L1) | 2.3 |
| 5. | Степен на разтваряне, %, за 30 min на Ketoprofen | Не по-малко от Q = 80 | 96.2 |
| 6. | Съдържание на сродни вещества на Ketoprofen, HPLC, % - Impurity A* - Impurity C** - Неспецифициран примес - Общо примеси | Не повече от 0.2 Не повече от 0.2 Не повече от 0.2 Не повече от 1.0 | < LOQ < LOQ < LOQ n.d. |
| 7. | Съдържание на сродни вещества на лизин (вещества, положителни на нинхидрин), TLC, % | Не повече от 0.5 | < 0.5 |
| 8. | Съдържание в една таблетка на Ketoprofen lysine salt като Ketoprofen, в mg | От 23.75 до 26.25 (95.0 – 105.0 %) | 24.7 |
| 9. | Микробиологично качество Общ брой аеробни микроорганизми (ТАМС), CFU/g Общ брой плесени и дрожди (ТУМС), CFU/g Escherichia coli/g | Не повече от 10 ³ Не повече от 10 ² Не се допускат | < 10 < 10 Отсъстват |

Резултатите от преведеното изследване за стабилност показват, че лекарствената форма, съгласно изобретението, не дава отклонения от нормите на изпитваните показатели, което доказва, че лекарствената форма е стабилна и остава такава в срока на съхранение, преди употреба.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Фармацевтичен състав на таблетка с незабавно освобождаване, съдържаща кетопрофен лизинова сол и помощни вещества, характеризиращ се с това, че помощните вещества са микрокристална целулоза, частично прежелатизирано картофено нишесте, кроскармелоза натрий, безводен колоиден силициев диоксид и глицерол дибехенат, а количествени съотношения на компонентите на състава в тегловни % са : от 27,94 до 28,78 кетопрофен лизинова сол, от 30,03 до 46,04 микрокристална целулоза, от 15,83 до 30,94 частично прежелатизирано картофено нишесте, от 6,29 до 6,47 кроскармелоза натрий, от 0,35 до 0,36 безводен колоиден силициев диоксид и от 2,44 до 2,52 глицерол дибехенат.

2. Фармацевтичен състав на таблетка с незабавно освобождаване, съдържаща кетопрофен лизинова сол, съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че върху таблетката е отложен равномерен слой покриващ филм.