

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **1069 U1**

(51) Int.Cl.

A 61 K 9/20 (2006.01)

A 61 K 31/4152 (2006.01)



ОПИСАНИЕ КЪМ СВИДЕТЕЛСТВО  
ЗА РЕГИСТРАЦИЯ  
НА ПОЛЕЗЕН МОДЕЛ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 1080  
(22) Заявено на 08.12.2006  
(24) Начало на действие  
на регистрацията от: 08.12.2006

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(45) Отпечатано на 30.06.2008  
(46) Публикувано в бюлетин № 6  
на 30.06.2008  
(56) Информационни източници:  
RU 2235544; BG 63147

(62) Разделена заявка от заяв. №

(67) Трансформирано от:  
109765, 08.12.2006

(73) Притежател(и):  
“СОФАРМА” АД  
1220 СОФИЯ,  
УЛ. “ИЛИЕНСКО ШОСЕ” 16

(72) Изобретател(и):  
Ангел Радославов Тимчев  
Виолета Андреева Павлова  
Радка Костова Гроздева  
Веселин Евгениев Даскалов  
Влайко Петров Тонев  
Янка Иванова Борисова  
Мая Кирилова Въжарова  
Бисер Христов Кътовски  
София

(74) Представител по индустриална  
собственост:

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА НА КОМБИНИРАН ПРЕПАРАТ

(57) Полезният модел се отнася до състав на лекарствена форма на комбиниран препарат, съдържаща метамизол натрий, триацетонаминов-4-толуен-сулфонат и помощни вещества. Лекарствената форма осигурява бързо настъпване на общия терапевтичен ефект вследствие подобреното разтваряне на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат, като същевременно се запазват оптимални показателите разпадаемост и механична якост, стабилността на активните вещества и на лекарствената форма.

3 претенции, 1 фигура

BG 1069 U1

**(54) ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА НА КОМБИНИРАН ПРЕПАРАТ****Област на техниката**

Полезният модел се отнася до лекарствена форма на комбиниран препарат, съдържащ лекарствените вещества метамизол натрий и триацетонаминов-4-толуен-сулфонат с аналгетично и антипиретично действие.

**Предшестващо състояние на техниката**

Известен е препарат под формата на филм-таблети с аналгетично, антипиретично и спазмолитично действие (RU 2235544), със средна маса 0.76 g, съдържащ активни вещества в мас. % от 59.0 до 72.0 метамизол натрий и от 2.4 до 2.9 темпидон, както и помощни вещества: от 8,5 до 11.0 микрокристална целулоза, от 7.0 до 9.0 поливинилпиролidon, от 1.0 до 1.5 натрий нишестен гликолат, от 1.5 до 2.5 талк, от 0.9 до 1.5 магнезиев стеарат и останалото количество царевично нишесте. Съгласно описанието препаратът е получен посредством смесване на активните вещества с част от царевичното нишесте, микрокристалната целулоза и част от натрий нишесте гликолат, последвано от гранулиране със смес от 1.5% свързващо вещество на основата на царевично нишесте и 25% воден разтвор на поливинилпиролidon, сушене, опудряне и таблетирание.

Известна е още лекарствена форма, съдържаща лекарствените вещества в тегл. % метамизол натрий от 45 до 85 и триацетонаминов-4-толуен-сулфонат от 2 до 4 (BG 63147) и помощни вещества като пшенично нишесте, микрокристална целулоза, талк, магнезиев стеарат

и повидон (поливидон) в концентрация от 4,6 до 9, както и прежелатинизирано нишесте от 1 до 15 тегл. % или нишесте от 1 до 20. Съгласно разкритието в описанието, лекарствената форма съдържа следните количества в mg за една таблетка: метамизол натрий от 300 до 800, триацетонаминов-4-толуен-сулфонат /Темпидон®/ от 10 до 50, микрокристална целулоза от 40 до 200, прежелатинизирано или пшенично нишесте от 20 до 120, магнезиев стеарат от 3 до 50, талк от 5 до 80 и повидон от 20 до 80.

Задачата на известното решение е да се създаде стабилна лекарствена форма с висока степен на разтваряне на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат. Предвид на това, че метамизол натрий се разтваря много добре във вода (в съотношение 1:1), резорбира се бързо и напълно през стомашната лигавица, докато темпидонът се разтваря във вода в съотношение от 1:10 до 1:3, от съществено значение за тералегичното действие на лекарствения продукт е профилът на разтваряне на темпидона, т.е. по-бързото освобождаване на транквилизатора от лекарствената форма би довело до по-бързо проявяване на общия аналгетичен ефект на комбинацията метамизол натрий и триацетонаминов-4-толуен-сулфонат.

Тази лекарствена форма постига стабилност, но не постига бързо висока степен на разтваряне на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат, което дава отражение върху фармакологичните свойства на комбинирания препарат. Съгласно фирмената спецификация на комбиниран препарат (партида 7C0802), получен по BG 63147 степента на разтваряне на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат е не по-малко от 80% след 45 min. Съгласно аналитичен анализ на същия препарат, степента на разтваряне на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат е следната:

Време (min)	10	15	20	30	45
Степен на разтваряне (%) на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат от лекарствената форма					
Хср.	33.1	60.8	74.5	90.8	98.9
SD	1.50	3.68	2.89	2.25	1.46

Техническият проблем, който стои пред настоящия полезен модел, е подобряване профила на разтваряне на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат и гарантиране на бърз общ терапевтичен ефект, като същевременно да се запазят оптимални показателите разпадаемост и механична якост на получените таблетки, както и стабилността на активните вещества и на лекарствената форма.

#### Техническа същност на полезния модел

Разработена е лекарствена форма на комбиниран препарат, съдържаща лекарствени ве-

щества метамизол натрий в тегл. % от 45 до 85, триацетонаминов-4-толуен-сулфонат от 2 до 4 и помощни вещества: пшенично нишесте от 12.0 до 13.5, микрокристална целулоза от 9.0 до 10.5, повидон от 5.0 до 6.5, магнезиев стеарат от 0.6 до 1.3 и талк от 1.3 до 2.6. Лекарствената форма може да бъде всякаква дозирана форма за перорална употреба, например таблетки, капсули и прахове. Предпочитат се таблетки и по-специално филмирани таблетки.

Лекарствената форма се характеризира с профил на разтваряне на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат както следва:

Време (min)	10	15	20	30	45
Степен на разтваряне (%) на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат от лекарствената форма не по-малко от:	60.0	80.0	90.0	90.0	90.0

Лекарствената форма, съгласно настоящия полезен модел осигурява бързо настъпване на общия терапевтичен ефект вследствие бързото разтваряне на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат. Необходимата степен на разтваряне се постига с намаляване количеството на лубрикант (магнезиев стеарат) и намирането на конкретно съотношение между останалите помощни вещества. Новият състав позволява по-бързо освобождаване на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат от лекарствената форма, като същевременно се запазват оптимални показателите разпадаемост и механична якост, стабилността на активните вещества и на лекарствената форма. При новото решение се избягва разпадането на метамизол натрий и отделянето на монометил-аминоантипирин, както при BG 63147.

#### Пояснение на приложената фигура

Фигура 1 представлява графично изображение на резултатите от сравнителното изследване на показателя степен на разтваряне на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат от лекарствената форма, получена съгласно BG 63147 (партида 7C0802) и комбиниран продукт, получен съгласно пример 1 от настоящия полезен модел (партида 30503).

#### Примерни изпълнения на полезния модел

Полезният модел се пояснява, без да се ограничава, от следните примерни състави на лекарствената форма в количества, дадени в mg за едно таблетно ядро.

50

## 1069 U1

	Пример 1	Пример 2	Пример 3
Метамизол натрий	500,0	500,0	500,0
Триацетонаминов-4-толуен-сулфонат	20,0	20,0	20,0
Повидон	45,0	41,0	50,0
Микрокристална целулоза	80,0	71,0	73,0
Пшенично нишесте	94,0	98,0	101,0
Магнезиев стеарат	7,0	10,0	8,0
Талк	14,0	20,0	10,0

Лекарствената форма се получава, като метамизол натрий и триацетонаминов-4-толуен-сулфонат се смесват с 1/3 част от необходимото количество микрокристална целулоза и 4/5 части от предвиденото пшенично нишесте и се пресяват през сито със светъл отвор 0,7 mm. Претеглените и пресети лекарствени и помощни вещества се прехвърлят в гранулатор, хомогенизират се на сухо, след което се навлажняват със спиртно-воден гранулиращ разтвор на повидон. Гранулатът се изсушава и калибрира през сито със светъл отвор 1,2 mm. Полученият и анализиран гранулат се хомогенизира (опудря) с останалото количество микрокристална целулоза и пшенично нишесте в съотношение 2,8 към 1,0 и талк в продължение на 10 min. Накрая се прибавя магнезиев стеарат и сместа се хомогенизира още 5 min. Получената смес за таблетирание се таблетира на ротационна таблетна машина с поансони 13 mm и получените таблетките ядра със средна маса 760 mg се подлагат на филмиране.

## Пример 4.

Процедира се както в примери 1, 2 и 3, като лекарствените и помощните вещества се хомогенизират на сухо във вихрослойна сушилка и след това се навлажняват със смес от воден клей на нишесте и воден разтвор на повидон.

Получените филмирани таблетки съгласно

пример 1 (партида № 30503) са наблюдавани за стабилност, съгласно таблица 1 и таблица 2. Лекарственият продукт е стабилен при  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  за период от три години и шест месеца, а в условия на ускорено стареене при  $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$  за една година (изследванията продължават).

Направено е сравнително изследване за определяне степента на разтваряне на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат от лекарствената форма, получена съгласно BG 63147 (партида 7C0802) и комбиниран продукт (партида № 30503) от настоящия полезен модел. Изследването е проведено съгласно изискването на Европейска Фармакопея (Ph. Eur. 5., 2.9.3) при следните условия:

Апаратура - апарат за определяне степен на освобождаване с въртяща се лопатка

Среда за провеждане:

Разтваряща среда - дестилирана вода

Обем на средата - 1000 ml

Температура на средата -  $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$

Брой на таблетките в съда на апарата - 1

Скорост на въртене на лопатката -  $(100 \pm 2)$ rpm

Време за провеждане - 45 min

Обем на пробата - 10 ml

Получени бяха следните сравнителни резултати:

Време (min)	10	15	20	30	45
Степен на разтваряне (%) на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат от лекарствената форма, партида 7C0802					
Хср.	33.1	60.8	74.5	90.8	98.9
SD	1.50	3.68	2.89	2.25	1.46
Степен на разтваряне (%) на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат от лекарствената форма, партида № 30503					
Хср.	70.9	88.1	94.3	97.4	98.3
SD	5.58	3.96	1.69	1.52	1.25

Таблица № 1 ТАБЛИЦА ЗА ИЗЛЕДВАНЕ НА СТАБИЛНОСТТА

На комбиниран препарат съдържащ активни вещества Метамизол натрий и Триацетонаминов-4-толуен-сулфонат /филмирани таблетки/

Наблюдавана партида: 30503

Условия на съхранение:  $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C} / (60 \pm 5)\% \text{ОВ}$

Опаковка: Блистери от безцветно, прозрачно ПВХ фолио и алуминиево фолио

Наименование на показателя	Норми	Начален анализ	ПВХ фолио и алуминиево фолио											
			3 месеца	6 месеца	9 месеца	12 месеца	18 месеца	24 месеца	36 месеца	42 месеца				
1. Външен вид	Кръгли двойно изпъкнали филми табл. $d=13 \text{ mm}$	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	
2. Цвят	Зелен	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	
3. Мирис	Без мирис	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	
4. Разпадаемост, min, не повече от	30	10	9	11	12	10	13	15	18	18	18	18	18	
5. Сродни вещества, спрямо метамизол Na, на сто, не повече от:														
- 4-метиламиноантипирин	1,0	0,05	0,06	0,06	0,09	0,09	0,11	0,13	0,23	0,30	0,30	0,30	0,30	
- сумарно други примеси	0,5	0,04	0,05	0,07	0,08	0,11	0,12	0,16	0,18	0,20	0,20	0,20	0,20	
6. Степен на разтваряне на темпидон, на сто след 45 мин., не по-малко от	80,0	96,2	---	---	---	---	---	95,4	---	95,2	---	---	---	
7. Съдържание на лекарствените вещества в една филм. таблетка														
темпидон( $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ ), mg	От 18,0 до 22,0	19,5	19,8	19,2	19,0	19,1	19,0	19,2	19,0	19,0	19,0	19,0	18,9	
метамизол натрий ( $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), g	От 0,475 до 0,525	0,505	0,501	0,498	0,498	0,496	0,494	0,494	0,490	0,490	0,490	0,490	0,490	
8. Микробно съдържание	Изисква се	Отговаря	--	--	--	---	---	---	---	---	---	---	Отговаря	

Таблица № 2 ТАБЛИЦА ЗА ИЗЛЕДВАНЕ НА СТАБИЛНОСТТА

На комбиниран препарат съдържащ активни вещества Метамизол натрий и Триацетонаминов-4-толуен-сулфонат /филмирани таблетки/

Наблюдавана партида: 30503

Условия на съхранение:  $(40 \pm 2)^{\circ}\text{C}$

Опаковка: Блистери от безцветно, прозрачно ПВХ фолио и алуминиево фолио

Наименование на показателите	Норми	Начален анализ	3 месеца	6 месеца	9 месеца	12 месеца
1	2	3	4	5	6	7
1. Външен вид	Кръгли двойно изпъкнали филм таблетки, d=13 mm	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
2. Цвят	Зелен	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
3. Мирис	Без мирис	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
4. Разпадаемост, min, не повече от	30	10	9	11	13	13
5. Сродни вещества, определени спрямо метамизол Na, на сто, не повече от:						
- 4-метиламиноантипирин	1,0	0,05	0,08	0,11	0,22	0,25
- сумарно други примеси	0,5	0,04	0,06	0,08	0,10	0,15
6. Степен на разтваряне на темпидон на сто, след 45 мин., не по-малко от	80,0	96,2	--	--	95,8	95,5
7. Съдържание на лекарствените вещества в една филмирана таблетка						
темпидон(C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S), mg	От 18,0 до 22,0	19,5	20,1	19,6	19,2	19,2
метамизол натрий(C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> NaO <sub>4</sub> S.H <sub>2</sub> O), g	От 0,475 до 0,525	0,502	0,497	0,493	0,495	0,493
8. Микробно съдържание	Изисква се	Отговаря	-	-	Отговаря	Отговаря

### Претенции

1. Лекарствена форма на комбиниран препарат, съдържаща в тегл. % метамизол натриев от 45 до 85, триацетонаминов-4-толуен-сулфонат от 2 до 4 и помощни вещества: пшенично нишесте, микрокристална целулоза, талк, магнезиев стеарат и повидон, характеризираща се с това, че съдържа помощни вещества: пшенично нишесте от 12.0 до 13.5, микрокристална целу-

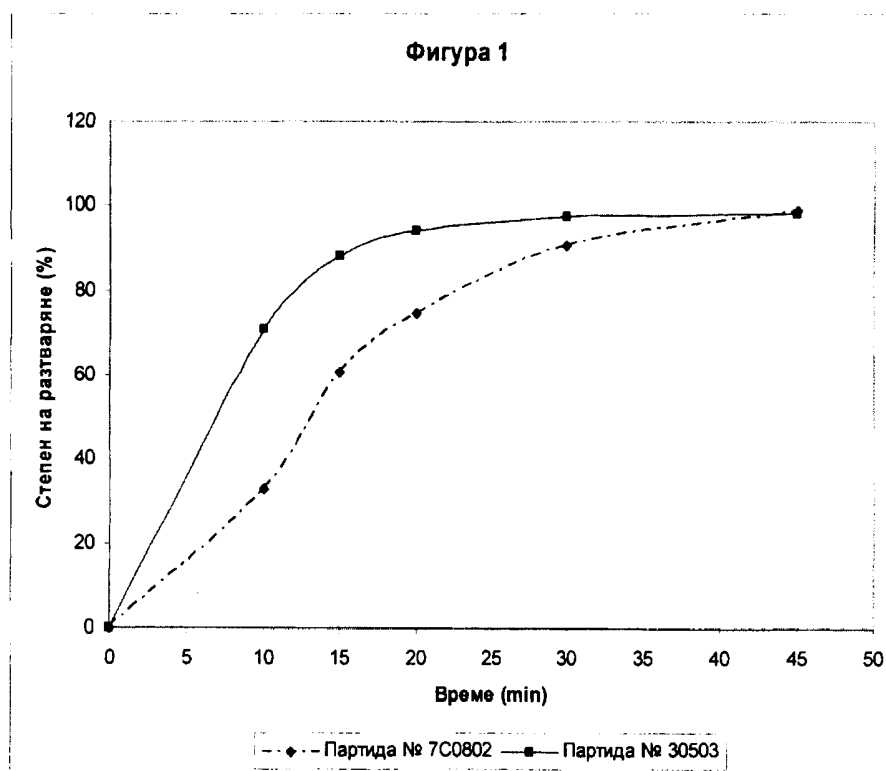
лоза от 9.0 до 10.5, повидон от 5.0 до 6.5, магнезиев стеарат от 0.6 до 1.3 и талк от 1.3 до 2.6.

2. Лекарствена форма на комбиниран препарат съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че представлява филмирана таблетка.

3. Лекарствена форма на комбиниран препарат съгласно претенция 1, характеризираща се с профил на разтваряне на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат от таблетката както следва:

Време (min)	10	15	20	30	45
Степен на разтваряне (%) на триацетонаминов-4-толуен-сулфонат от лекарствената форма не по-малко от:	60.0	80.0	90.0	90.0	90.0

### Приложение: 1 фигура



Издание на Патентното ведомство на Република България  
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: К. Аничина

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 65072

Тираж: 40 ВК