



(19) **UA** (11) **79 567** (13) **C2**
 (51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
 УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
 ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200601707, 16.07.2004

(24) Дата начала действия патента: 25.06.2007

(30) Приоритет: 18.07.2003 FR 03/08780

(46) Дата публикации: 25.06.2007_{A61K} 31/14

20070101CFI20070115RHUA	A61K	31/196
20070101ALI20070319BHUA	A61K	31/616
20070101ALI20070319BHUA	A61K	9/22
20070101CLI20070323RHUA	A61K	47/26
20070101CLI20070323BHUA	A61K	47/36
20070101CLI20070323BHUA	A61P	9/00
20070101CLI20070319RHUA		

(86) Заявка PCT:
 PCT/FR2004/001866, 20040716

(72) Изобретатель:

Вютриш Патрик, FR,
 Роллан Эрве, FR,
 Жюльен Марк, FR

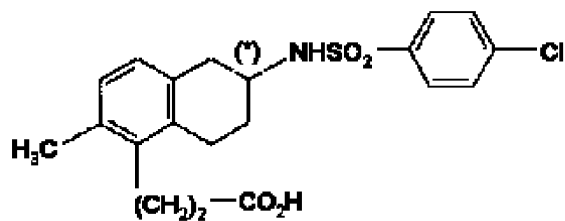
(73) Патентовладелец:

ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ, FR,
 ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ, FR

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ,
 ДИСПЕРГИРУЕМОГО В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к твердой фармацевтической композиции антитромботического соединения А, диспергируемого в ротовой полости, формулы (I)



которая дополнительно содержит гранулы, состоящие из высушенных совместно лактозы и крахмала.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 9, 25.06.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 79567 C2

UA 79567 C2



(19) **UA** (11) **79 567** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200601707, 16.07.2004

(24) Effective date for property rights: 25.06.2007

(30) Priority: 18.07.2003 FR 03/08780

(46) Publication date: 25.06.2007_{A61K} 31/14

20070101CFI20070115RHUA	A61K	31/196
20070101ALI20070319BHUA	A61K	31/616
20070101ALI20070319BHUA	A61K	9/22
20070101CLI20070323RHUA	A61K	47/26
20070101CLI20070323BHUA	A61K	47/36
20070101CLI20070323BHUA	A61P	9/00
20070101CLI20070319RHUA		

(86) PCT application:
PCT/FR2004/001866, 20040716

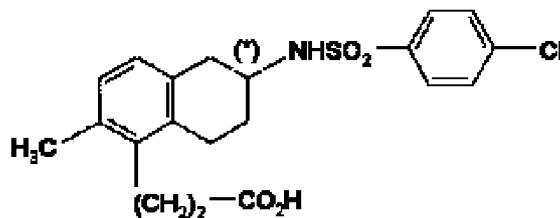
(72) Inventor:
WUTHRICH PATRICK, FR,
ROLLAND HERVE, FR,
JULIEN MARC, FR

(73) Proprietor:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR,
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(54) **ORODISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF ANTITHROMBOLIC COMPOUND**

(57) Abstract:

The invention relates to a solid orodispersible pharmaceutical composition of an antithrombolic compound (compound A) which is characterised in that it contains the compound A or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof and granules consisting of dried together lactose and starch.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 9, 25.06.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 79567 C2

UA 79567 C2



(19) **UA** (11) **79 567** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200601707, 16.07.2004

(24) Дата набуття чинності: 25.06.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 18.07.2003 FR 03/08780

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 25.06.2007_{A61K} 31/14
20070101CFI20070115RHUA A61K 31/196
20070101ALI20070319BHUA A61K 31/616
20070101ALI20070319BHUA A61K 9/22
20070101CLI20070323RHUA A61K 47/26
20070101CLI20070323BHUA A61K 47/36
20070101CLI20070323BHUA A61P 9/00
20070101CLI20070319RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/FR2004/001866, 20040716

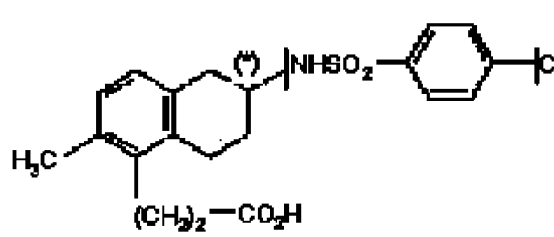
(72) Винахідник(и):
Вютріш Патрік , FR,
Роллан Ерве , FR,
Жюльєн Марк , FR

(73) Власник(и):
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR,
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ СПОЛУКИ, ЩО ДИСПЕРГУЄТЬСЯ У РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ

(57) Реферат:

Винахід стосується твердої фармацевтичної композиції антитромботичної сполуки А, що диспергується у ротовій порожнині, формули (I)



(I),
що додатково містить гранули, які складаються зі співвисушених лактози і крохмалю.

UA 79567 C2

UA 79567 C2

кваліфікованому в даній галузі фахівцю, такі як, наприклад, покриття у псевдозрідженому шарі, розпилення, коацервація, гранулювання і аерозольне затвердіння.

Винахід також відноситься до застосування гранул, які складаються зі співвисушених лактози і крохмалю, у виробництві твердих фармацевтичних композицій сполуки А, що диспергуються у ротовій порожнині.

Термін "диспергується у ротовій порожнині", як повинно бути зрозумілим, відноситься до твердих фармацевтичних композицій, які розкладаються в ротовій порожнині менше ніж за 3 хвилини, переважно менше ніж за одну хвилину.

Вказані гранули, присутні у твердих фармацевтичних композиціях відповідно до даного винаходу, відповідають композиціям, які розкриті в [патентній заявці EP 00/402159.8]. Такі гранули характеризуються сферичною структурою і сприятливою стисливістю і знаходяться у продажу під найменуванням STARLAC®.

Дезінтегруючі властивості вказаних гранул відомі для таблеток, які вміщують у великі кількості перемішуваних рідин. Особливо несподіваним є те, коли при використанні у виробництві форм, що розкладаються в ротовій порожнині, вказані гранули повинні давати особливо задовільні результати щодо розкладання в ротовій порожнині, з двох причин.

Перша причина ґрунтується на виявленні того, що принаймні розчинні у воді ексципієнти є найбільш придатними для виготовлення таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині (розчинення, в приведенні до зростання у в'язкості води, сповільнює її проникнення в таблетки) і ще вказані гранули містять велику кількість надзвичайно розчинної у воді лактози. Крім того, крохмаль, який міститься у вказаних гранулах, не є "супер-дезінтегруючим" агентом, як використано і описано у формах, що розкладаються в ротовій порожнині, в попередньому рівні техніки.

Друга причина ґрунтується на виявленні того, що дезінтегруючі властивості ексципієнта (використаного в таблетці), коли визначено у воді, використовуючи звичайні способи, не можуть бути екстрапольовані на поведінку тієї ж таблетки *in vivo*, в слині. Ступені розкладання у воді вимірюють (згідно з Європейською Фармакопеєю) в кількості води, яка достатньо велика, щоб не досягати рівня насичення в значенні розчинення, тоді як *in vivo*, за допомогою невеликої кількості слини, ексципієнти знаходяться на рівні насичення. До того ж, перемішування, якому піддають таблетки у звичайному дослідженні, не впливає на розкладання в ротовій порожнині. Заявник відповідно виявив, протягом порівняльних досліджень, що конкретні ексципієнти, які відомі як хороші дезінтегранти, не придатні для приготування форм, що диспергуються у ротовій порожнині. Навпаки, конкретні ексципієнти, які показують середнє розкладання у воді, можуть проявити корисні властивості *in vivo*.

Заявник потім виявив, несподівано, що вказані гранули робили таблетки надзвичайно придатними для розкладання в ротовій порожнині, що має місце серед широкого діапазону твердості таблеток, в той самий час підтримуючи низький рівень ламкості, що особливо відмітно. Більшість форм, що диспергуються у ротовій порожнині, з попереднього рівня техніки, які розкладаються швидко в ротовій порожнині, є надзвичайно ламкими, що відображається на необхідності використовувати специфічну упаковку і на ризику того, що таблетка розпадеться, як тільки її візьмуть в руки і виймуть з упаковки.

Особливо відмітним є те, що згадані вище критерії диспергування у ротовій порожнині і низька ламкість підтримуються серед широкого діапазону твердості таблеток, тобто для таблеток, які мають твердість від 15 до 30 Ньютонів.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу переважно характеризуються тим, що вони включають, відносно загальної ваги таблетки:

- від 2,5% до 20% за вагою сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі, переважно від 5% до 10%,
- від 75% до 95% за вагою STARLAC®.

Вони можуть необов'язково містити від 0,1% до 3% за вагою змащувальних агентів, таких як стеарат магнію, переважно від 0,5% до 1,5%, і від 0,1% до 3% за вагою домішки, яка підвищує текучість, такої як колоїдний окис кремнію, переважно від 0,5% до 1,5%.

Наступні Приклади ілюструють винахід без обмеження його жодним чином.

Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, виготовляли, використовуючи (R) ізомер сполуки А, у формі натрієвої солі.

Приклад 1:

Склад: Готова таблетка 100мг

Складові	Кількість
Сполука А, натрієва сіль	10*
Starlac®	88,25
Стеарат магнію	1
Безводний колоїдний окис кремнію	0,25
Аспартам	0,25
Ацесульфам К	0,25

* виражено як сполука А у формі основи

Приклад 2:

Склад: Готова таблетка 300мг

Складові	Кількість
----------	-----------

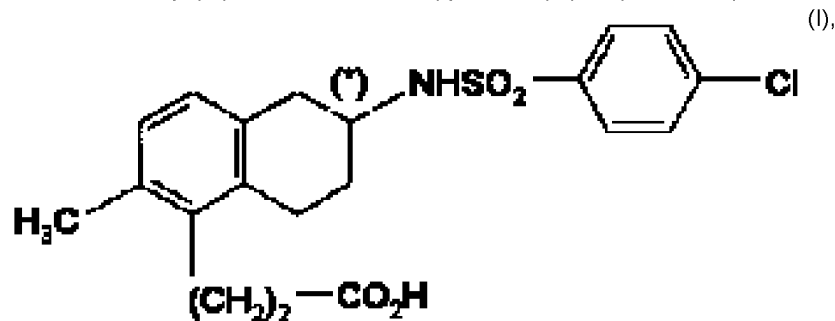
Сполука А, натрієва сіль	30*
Starlac®	264,75
Стеарат магнію	3
Безводний колоїдний окис кремнію	0,75
Аспартам	0,75
Ацесульфам К	0,75
* виражено як сполука А у формі основи	

Таблетки готують за допомогою змішування складових, наступним прямим стисненням. Твердість таблеток Прикладів 1 і 2 складає близько 15 Ньютонів і 30 Ньютонів, відповідно.

Для того, щоб визначити час розкладання в ротовій порожнині, таблетки сполуки А, що диспергуються у ротовій порожнині, описані у Прикладах 1 і 2, вміщували в ротову порожнину. У цих дослідженнях було виявлено, що для кожного з складів, які досліджуються, час розкладання в ротовій порожнині був меншим ніж 1 хвилина.

Формула винаходу

1. Тверда фармацевтична композиція сполуки А, що диспергується у ротовій порожнині, формули (I), необов'язково у формі оптичного ізомеру, або її фармацевтично прийнятна сіль:



яка відрізняється тим, що вона містить:

- сполуку А або її фармацевтично прийнятну сіль,
- гранули, які складаються зі співвисушених лактози і крохмалю.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що сполука А знаходиться у формі оптичного ізомеру конфігурації (R).

3. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1 або 2, яка відрізняється тим, що вона містить, відносно загальної ваги композиції:

- від 2,5 % до 20 % за вагою сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі,
- від 75 % до 95 % за вагою гранул, які складаються зі співвисушених лактози і крохмалю.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка відрізняється тим, що вона містить від 5 % до 10 % за вагою сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що сполука А знаходиться у формі натрієвої солі.

6. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що вона також містить одну або більше смакових речовин, і підсолоджувачі.

7. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що вона також містить один або більше змашувальних матеріалів і домішку, що підвищує плинність.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка відрізняється тим, що вона знаходиться у формі таблетки.

9. Таблетка, що містить фармацевтичну композицію за п. 8, яка відрізняється тим, що її одержують прямим стисненням.

10. Таблетка за п. 9, яка відрізняється тим, що її твердість складає від 15 до 30 Ньютонів.

11. Застосування гранул, які складаються зі співвисушених лактози і крохмалю, у виробництві твердих композицій сполуки А, які диспергуються у ротовій порожнині, які розкладаються у ротовій порожнині менше ніж за три хвилини, переважно менше ніж за одну хвилину, для орального або букального введення.

12. Тверда фармацевтична композиція сполуки А, що диспергується у ротовій порожнині, за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для одержання антитромботичного лікарського засобу.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 9, 25.06.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.