



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2013 00838

(22) Data de depozit: 24.05.2012

(30) Prioritate:

25.05.2011 SK PP5028-1011

(41) Data publicării cererii:

30.06.2015 BOPI nr. 6/2015

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. CZ 2012/000042 24.05.2012

(87) Publicare internațională:

Nr. WO 2012/159593 29.11.2012

(71) Solicitant:

• ZENTIVA, K.S., U KABELOVNY 130,
102 37, PRAHA, CZ

(72) Inventatori:

• SAKOVA OLGA, KOPERNIKOVA 121,
HLOHOVEC, SK;

• VLADOVICOVA BEATA, KOPLOTOVCE
161, HLOHOVEAC, SK;

• KABZANOVA ANNA, MICHALSKA 10,
HLOHOVEC, SK;

• KORMANOVA VIERA, SLNECNA 3,
HLOHOVEC, SK;

• ZORICAK STEFAN, SLOVENSKA VES
202, SLOVENSKA VES, SK

(74) Mandatar:

CABINET M.OPROIU - CONSILIERE ÎN
PROPRIETATE INTELECTUALĂ S.R.L.,
STR.POPA SAVU NR.42, PARTER,
SECTOR 1, BUCUREȘTI

(54) FORMULARE ORALĂ COMBINATĂ CU ELIBERARE
CONTROLATĂ A ACIDULUI ACETILSALICILIC ȘI
PROCEDEU PENTRU PREPARAREA ACESTEIA

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o formulare orală combinată cu eliberare controlată a acidului acetilsalicilic, și la un procedeu de preparare. Formularea conform invenției cuprinde cel puțin un ingredient suplimentar ales din grupul constând din analgezice nenarctotice de tip paracetamol și/sau ibuprofen, agenți psihotro-pici naturali de tip cafeină, precum și excipienți amidon și acid stearic. Procedeu conform invenției constă în amestecarea cafeinei ca triturat cu un granulat de paracetamol,

se adaugă la amestecul rezultat un granulat de acid acetilsalicilic, preparat în prealabil, și oxid de siliciu, amestecul final este comprimat în tablete care prezintă o rezistență la rupere de 20...90 N și un timp de dezintegrare de 30...150 s.

Revendicări: 23

Figuri: 2

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



Formulare orală combinată cu eliberarea controlată a acidului acetilsalicilic și procedeu pentru preparare

Domeniul tehnic

Invenția se referă la formulări orale combinate cu eliberarea controlată a acidului acetilsalicilic, care cuprind ca ingredient activ acid acetilsalicilic, cel puțin un alt ingredient activ din grupul de analgezice nenarcotice și/sau agenți psihotropici naturali și la un procedeu pentru prepararea acestora.

Stadiul tehnicii

O formă de dozare orală cuprinzând ca ingrediente active acid acetilsalicilic, paracetamol și cafeină și o metodă pentru fabricarea acesteia este descrisă în cererea internațională WO 95/07082 [EGIS Gyógyszergyár RT, HU].

Comprimatul menționat mai sus cuprinde combinația dintre ingredientele active menționate mai sus în amestec cu excipienți farmaceutici, care sunt poli(vinilbutiral) ca liant, hidroxipropilceluloză de substituție scăzută ca agent de dezintegrare. Comprimatele prezintă stabilitate satisfăcătoare pe termen lung în condiții de încălzire.

Fabricarea descrisă se bazează pe granulara umedă a unui amestec de ingrediente active acid acetilsalicilic, paracetamol și cafeină. Amestecul de ingrediente active este pulverizat fluid cu o soluție în etanol 96% de poli(vinilbutiral) cu acid stearic într-un anumit raport. Granulatul preparat este uscat fluid până la un conținut de umiditate a granulatului de 0,5%. (Conținutul de umiditate a granulatului este măsurat în condiții de 70°C/30 minute). Hidroxipropilceluloza de substituție scăzută și acidul stearic sunt amestecate până la uscare și cernute (dimensiunea ochiului de sită 1 mm). Amestecul preparat este comprimat în tablete.

Utilizarea excipientului nefarmacopeic, poli(vinilbutiral), care este utilizat obișnuit în fabricarea materialelor de sticlă și plastice, este un dezavantaj major al obiectului cererii de brevet descrise mai sus. Alte dezavantaje includ necesitatea de utilizare a unui solvent organic (95% etanol, un lichid inflamabil); tehnologia solicitând adaptări de siguranță mărite pentru spațiul de lucru și modificări ale instalației de fabricare.

Dezvăluirea invenției

Dezavantajele descrise mai sus au fost rezolvate de către prezenta invenție, în care comprimatele orale stabile cu eliberare controlată de acid acetilsalicilic cuprind cel puțin un ingredient activ suplimentar ales din grupul constând din analgezice nenarcotice și agenți psihotropici naturali și printr-un raport specific de excipienți, de preferință amidon și acid stearic, în care raportul acidului acetic față de amestecul de acid stearic și amidon este preferabil de la 2:1 până la 10:1.

Ingredientul activ suplimentar din grupul de analgezice nenarcotice este paracetamol sau ibuprofen, agentul psihotrop natural fiind cafeina.

Amidonuri adecvate includ amidon de porumb, cartofi sau orez, amidonul de porumb având un conținut de umiditate de 3% până la 20%, preferabil de 11% până la 18%. Într-o formă de realizare preferată, este utilizat acid stearic având o mărime a particulelor de 1 până la 20 μm ; preferabil 90% din acidul stearic are o mărime a particulelor de 1 până la 20 μm . Cantitatea de amidon în formulare este de la 2% în greutate până la 10% în greutate, preferabil de la 4% în greutate până la 5% în greutate și cantitatea de acid stearic este de la 1% în greutate până la 5% în greutate, preferabil de la 1,5% în greutate până la 3% în greutate.

Formularea orală combinată, într-o formă de realizare preferată, cuprinde acid acetilsalicilic într-o cantitate de la 25% până la 40% în greutate, preferabil de la 30% până la 40% în greutate, paracetamol într-o cantitate de la 25% până la 40% în greutate, preferabil de la 30% până la 40% în greutate și cafeină de la 4% până la 15% în greutate, preferabil de la 7% până la 8% în greutate.

Formularea orală combinată este preparată printr-un procedeu tehnologic simplu, care nu necesită facilități de fabricare speciale pentru granulare, fără necesitatea unor modificări deosebite de siguranță a spațiului de lucru și a instalației.

Prin utilizarea acidului stearic, substanța responsabilă de efectul de obținut, adică eliberarea prelungită a acidului acetilsalicilic și excipienți farmaceutici amidon și lactoză utilizați în diferite preamestecuri, prin rapoartele acestora mutuale în greutate și prin prelucrarea tehnologică a acestora, comprimarea în tablete produce profilul dorit de eliberare a acidului acetilsalicilic și un produs stabil pe termen lung. Tabletele orale, preparate prin procedeul invenției îndeplinesc cerințele de stabilitate a unei formulări care cuprinde o combinație de ingrediente active ca acid acetilsalicilic, cel puțin un ingredient activ suplimentar din grupul de analgezice nenarcotice și/sau

37

agenți psihotropici naturali, cu caracteristica de eliberare dorită a acidului acetilsalicilic, fără necesitatea unui tratament suplimentar, de exemplu, prin acoperirea tabletelor cu o peliculă de acoperire.

Fabricarea comprimatelor orale combinate constă în prepararea de preamestecuri de ingrediente active individuale.

Fabricarea unui preamestec acetilsalicilic cuprinde în principiu simpla amestecare a acidului acetilsalicilic și a excipienților farmaceutici, acid stearic și amidon, într-un raport specific, umidificarea amestecului în timpul amestecării, uscarea, cernerea și amestecarea finală până când se formează un amestec omogen vizual.

Fabricarea unui preamestec de paracetamol cuprinde în principiu simpla amestecare a paracetamolului și a excipientului farmaceutic (de preferință amidon de porumb), umidificarea amestecului cu o pastă de amidon până la formarea structurii cerute a materialului de granulare, uscarea acestuia și modificarea mărimii particulelor granulatului.

Fabricarea unui triturat de cafeină cuprinde în principiu simpla amestecare a cafeinei și a excipientului farmaceutic, de preferință lactoză, urmată de amestecarea amestecului rezultat cu amidon.

Amestecul final de tabletare este preparat prin amestecarea preamestecurilor de ingrediente active individuale cu adăugarea unui agent de alunecare care facilitează fluiditatea amestecului de tabletare și formarea de comprimate la greutatea, duritatea și friabilitatea dorite, care sunt stabile din punct de vedere chimic și fizic pe o perioadă de timp suficient de lungă și pot fi introduse fără probleme în ambalaje folosite obișnuit farmaceutic.

Formularea orală combinată cu eliberare controlată a acidului acetilsalicilic, în conformitate cu o formă de realizare preferată a prezentei invenții cuprinde, în afară de cele trei ingrediente active - acid acetilsalicilic, paracetamol și cafeină- excipienți acceptabili farmaceutic, și anume:

- a) acid stearic;
- b) amidon de porumb;
- c) lactoză.

S-a găsit în mod surprinzător și s-a confirmat că caracterul de eliberare a ingredientului activ acid acetilsalicilic dintr-o compoziție terapeutică, preparată conform prezentei invenții poate fi stabilit conform cerințelor prin raportul acidului

stearic și amidonului în preamestecul acetilsalicilic. Mai mult, s-a găsit în mod surprinzător că acidul acetilsalicilic care suferă hidroliză poate fi granulat cu apă purificată fără descompunerea acestuia și mai mult s-a găsit că acidul acetilsalicilic poate fi stabilizat prin amestecare cu acid stearic.

Fabricarea unei formulări terapeutice solide conform prezentei invenții constă efectiv din amestecare într-un omogenizator farmaceutic de viteză înaltă pentru omogenizarea umedă a paracetamolului împreună cu un amidon, de preferință un amidon având un conținut de umiditate de 3% până la 25%, într-o cantitate de la 5% până la 20% în greutate. Amestecul menționat este umezit gradat cu o pastă de amidon, în care amidonul este în cantitate de 10% până la 50% în greutate din pasta menționată. Amestecul este amestecat rapid până se formează un granulat. Granulatul preparat este uscat într-o cameră, fluidizat, în vid sau prin metoda cu microunde, preferabil în stare fluidizată pentru a se obține un conținut final de umiditate între 0,1% și 2,0% în greutate. Temperaturile produsului în timpul uscării trebuie să fie 35°C până la 45°C, preferabil 39°C până la 41°C. Granulatul uscat este tratat pentru a se obține dimensiuni ale particulelor conform cu procesul de tabletare și omogenizat. După omogenizarea completă, amestecul poate fi utilizat pentru procesul de tabletare. Un triturat de cafeină este amestecat în granulatul de paracetamol preparat anterior, un granulat de acid acetilsalicilic și oxid de siliciu sunt amestecate în amestecul rezultat și amestecul final este comprimat într-un utilaj rotativ de tabletare până la comprimate care au o rezistență la rupere de la 20 N până la 90 N, preferabil de la 35 N până la 75N și o dezintegrare de la 30 secunde până la 2 minute și 30 secunde.

Tabletele pot fi rotunjite plat, sub formă de lentile, oval sau o altă formă cu prezența posibilă a unei linii de rupere sau logo pe una sau pe ambele suprafețe ale tabletei.

Tabletele astfel fabricate pot fi ambalate în ambalaje obișnuit aplicabile destinate pentru produse farmaceutice, preferabil în ambalaje cu blistere constituite din folie de combinație de PVC/PVdc modelabile la cald și cu o folie de aluminiu acoperită cu un material adeziv.

Scurtă descriere a figurilor

Rezultate ale unui test de dizolvare (tampon acetat pH 4,5; 500 ml; 50 rpm):

Figura 1: Profilul de dizolvare a acidului acetilsalicilic prelucrat într-un granulat fără acid stearic (tampon acetat pH 4,5; 500 ml; 50 rpm).

Figura 2: Profilul de dizolvare a acidului acetilsalicilic prelucrat într-un granulat cu acid stearic (tampon acetat pH 4,5; 500 ml; 50 rpm).

Exemple

Invenția este ilustrată în următoarele exemple, fără a fi limitată astfel în niciun fel.

Exemplul 1

a) Compoziția tabletei

Compoziția granulatului de acid salicilic	% în greutate
Acid acetilsalicilic	37,30
Amidon de porumb	4,66
Compoziția granulatului de paracetamol	% în greutate
Paracetamol	37,30
Amidon de porumb	4,71
Compoziția trituratului de cafeină	% în greutate
Cafeină	7,46
Lactoză	3,26
Amidon de porumb	2,24
Excipienți	% în greutate
Oxid de siliciu	96
Apă purificată	q.s.

b) Metodă de preparare

Acidul acetilsalicilic este amestecat cu amidon de porumb și acid stearic având o mărime a particulelor de până la 100 μm într-un granulator farmaceutic de

tip adecvat. Amestecul rezultat este apoi hidratat gradat cu apă purificată până la forma de granulat. Ultimul este transferat într-un recipient al unui uscător de fluid și s-a uscat prin ușoară fluidizare la temperatura aerului de intrare de 41°C, până când temperatura granulatului ajunge la 40°C, ceea ce indică finalizarea procesului de uscare. Granulatul uscat este apoi supus la calibrare printr-o sită oscilantă cu mărimea ochiurilor de 1,0 mm, urmat de omogenizare într-un omogenizator.

Paracetamolul este amestecat cu amidon de porumb într-un granulator farmaceutic de tip adecvat. Amestecul rezultat este apoi hidratat gradat cu pastă de porumb până se formează un granulat. Acesta din urmă este transferat într-un recipient al unui uscător de fluide și uscat cu ușoară fluidizare la o temperatură a aerului de intrare de 55 – 60°C, până când temperatura granulatului ajunge la 42°C. Granulatul uscat este apoi supus la calibrare printr-o sită oscilantă cu mărimea ochiurilor de 1,25 mm și ulterior, este transferat într-un recipient al unui uscător de fluide și uscat până când conținutul de umiditate al granulatului ajunge la 1,5% măsurat la 90°C/30 minute.

Cafeina este amestecată cu lactoză într-un omogenizator cu viteză mică de tip adecvat. Trituratul este supus la calibrare printr-o sită oscilantă cu mărimea ochiurilor de 0,8 mm. La trituratul cernut este adăugat amidon din porumb.

Cantitățile necesare de preamestecuri de ingrediente active individuale sunt omogenizate într-un omogenizator cu viteză mică prin omogenizare uscată cu adăugare de agent de alunecare, care este oxid de siliciu.

În acest mod compoziția este preparată pentru tabletare într-un aparat rotativ de tabletare la produse presate ce conțin cele trei ingrediente active dorite, având un conținut uniform de cafeină, rezistență la rupere și dezintegrare satisfăcătoare.

c) Rezultatele testului de stabilitate:

Următorul tabel prezintă valorile de acid salicilic liber, măsurate în timpul depozitării în diferite condiții de solicitare. Acidul salicilic liber este format ca produs de degradare a acidului acetilsalicilic prin acțiunea hidrolizei.

Timp de depozitare	Acid salicilic
Pornire	0,06%

Condiții de depozitare 25°C ± 2°C; RH 60% ± 5%	
3 luni	0,09%
18 luni	
Condiții de depozitare 30°C ± 2°C; RH 65% ± 5%	
3 luni	0,12%
12 luni	0,42%
Condiții de depozitare 40°C ± 2°C; RH 75% ± 5%	
3 luni	0,75%
6 luni	1,98%

Revendicări

1. Formulare orală combinată cu eliberare controlată de acid acetilsalicilic caracterizată prin aceea că formularea cuprinde cel puțin un ingredient activ suplimentar ales din grupul constând din analgezice nenarcotice și agenți psihotropici naturali și ca excipienți amidon și acid stearic.
2. Formulare conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că analgezicul nenarctic este paracetamol și/sau ibuprofen.
3. Formulare conform revendicărilor 1 sau 2, caracterizată prin aceea că agentul psihotrop natural este cafeina.
4. Formulare conform oricăreia dintre revendicările 1 – 3, caracterizată prin aceea că aceasta cuprinde acid acetilsalicilic și un amestec de acid stearic și amidon într-un raport de la 2:1 până la 10:1.
5. Formulare conform oricăreia dintre revendicările 1 – 4, caracterizată prin aceea că aceasta cuprinde acid stearic într-o cantitate de la 1% până la 5% în greutate, preferabil de la 1,5% până la 3% în greutate și amidon într-o cantitate de la 2% până la 10% în greutate, preferabil de la 4% până la 5% în greutate.
6. Formulare conform oricăreia dintre revendicările 1 – 5, caracterizată prin aceea că mărimea particulelor de acid stearic este în intervalul de la 1 până la 100 μm .
7. Formulare conform revendicării 6, caracterizată prin aceea că până la 90% din acidul stearic are o mărime a particulelor de la 1 până la 20 μm .
8. Formulare conform oricăreia dintre revendicările 1 – 7, caracterizată prin aceea că amidonul este amidon de porumb, amidon de cartofi și/sau amidon de orez.
9. Formulare conform revendicării 8, caracterizată prin aceea că amidonul este amidon de porumb.

10. Formulare conform revendicării 9, caracterizată prin aceea că amidonul este amidon de porumb cu un conținut de umiditate de la 3% până la 20%, preferabil de la 11% până la 18%.
11. Formulare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 10, caracterizată prin aceea că amestecul final cuprinde acid acetilsalicilic și paracetamol.
12. Formulare conform revendicării 11, caracterizată prin aceea că amestecul final cuprinde acid acetilsalicilic și paracetamol în granule separate.
13. Formulare conform revendicării 12, caracterizată prin aceea că granulatul de acid acetilsalicilic cuprinde amidon și acid stearic ca excipienți într-un raport reciproc de aproximativ 1,58:1.
14. Formulare conform revendicării 12, caracterizată prin aceea că granulatul de paracetamol cuprinde amidon ca excipient.
15. Formulare conform oricăreia dintre revendicările 1 - 14, caracterizată prin aceea că amestecul final cuprinde un al treilea ingredient activ care este cafeina, sub formă de triturat.
16. Formulare conform revendicării 15, caracterizată prin aceea că trituratul de cafeină cuprinde lactoză și amidon ca excipienți într-un raport reciproc de aproximativ 1,46:1.
17. Formulare conform revendicării 15, caracterizată prin aceea că cuprinde acid acetilsalicilic de la 25% până la 40% în greutate, preferabil de la 30% până la 40% în greutate, paracetamol de la 25% până la 40% în greutate, preferabil de la 30% până la 40% în greutate și cafeină de la 4% până la 15% în greutate, preferabil de la 7% până la 8% în greutate.
18. Procedeu pentru prepararea unei formulări orale combinate cu eliberare controlată de acid acetilsalicilic conform oricăreia dintre revendicările 1 - 17, caracterizat prin aceea că trituratul de cafeină este amestecat cu un granulat de

paracetamol preparat anterior, un granulat de acid acetilsalicilic și oxid de siliciu sunt amestecate cu amestecul rezultat și amestecul final este comprimat în tablete care au o rezistență la rupere de la 20 N până la 90 N, preferabil de la 35 N până la 75 N și o dezintegrare de la 30 secunde până la 2 minute și 30 secunde.

19. Procedeu conform revendicării 18, caracterizat prin aceea că granulatul de acid acetilsalicilic este preparat prin amestecarea acidului acetilsalicilic într-un amestec de acid stearic și amidon, amestecul fiind hidratat cu apă purificată în timpul amestecării, formându-se astfel un granulat.

20. Procedeu conform revendicării 18, caracterizat prin aceea că granulatul de paracetamol este preparat prin amestecarea paracetamolului cu amidon, amestecul fiind hidratat cu pastă de amidon în timpul amestecării, formându-se astfel un granulat.

21. Procedeu conform revendicărilor 19 sau 20, caracterizat prin aceea că granulatele de acid acetilsalicilic și paracetamol sunt uscate individual într-o cameră, fluidizate în vid sau prin metoda la microunde pentru a se obține un conținut de umiditate rezidual între 0,1% și 2,0% în greutate, preferabil de la 0,5% până la 1,5% în greutate.

22. Procedeu conform revendicării 19, caracterizat prin aceea că granulatul acetilsalicilic este uscat la o temperatură de la 35°C până la 45°C, preferabil de la 39°C până la 41°C.

23. Procedeu conform revendicării 18, caracterizat prin aceea că trituratul de cafeină este preparat prin amestecarea cafeinei într-un amestec de lactoză și amidon.

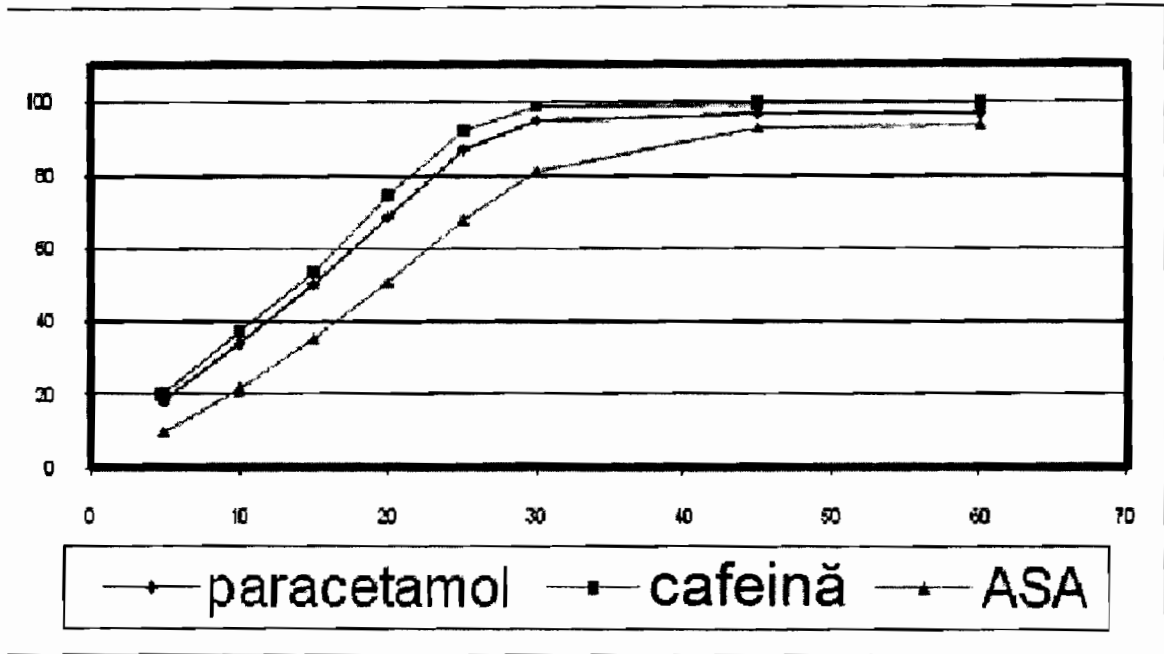


Fig. 1

Curbe de dizolvare ale Antinevralgic Neo tbl (acetat
tampon pH 4,5; 500 ml; tambur perforat; 50 rpm)

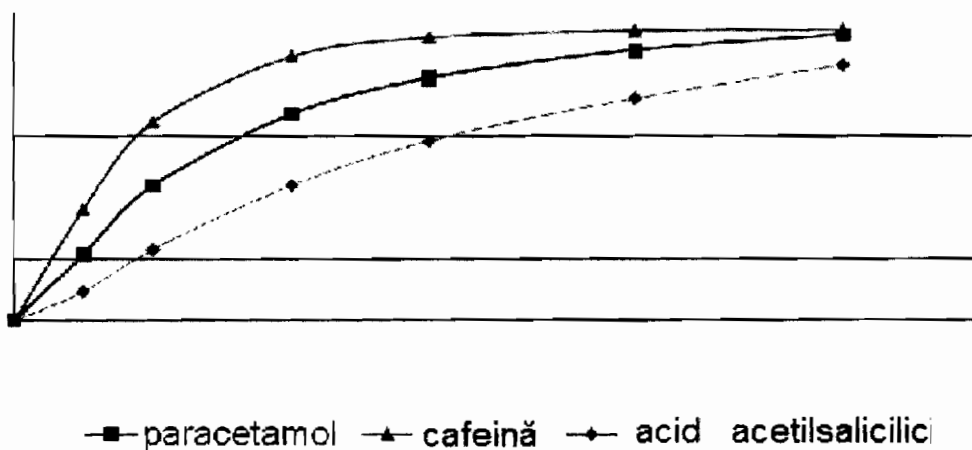


Fig. 2