

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

300 468

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2007-658**
(22) Přihlášeno: **20.09.2007**
(40) Zveřejněno: **01.04.2009**
(Věstník č. 13/2009)
(47) Uděleno: **17.04.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **27.05.2009**
(Věstník č. 21/2009)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 99/61005; US 3845770; SK 283143; PL 177332; CZ 288517.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, a. s., Praha, CZ

(72) Původce:

Vladovičová Beáta Pharm. Dr., 92001 Hlohovec, SK
Železník Juraj RNDr., 92001 Hlohovec, SK
Kormanová Viera Ing., 92001 Hlohovec, SK
Hubinová Viera Mgr., 92001 Hlohovec, SK

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Léková forma obsahující tramadol s
kontrolovaným uvolňováním po dobu 24 hodin
a způsob její přípravy**

(57) Anotace:

Léková forma s obsahem účinné látky zvolené z tramadolu
nebo jeho farmakologicky akceptovatelných solí, kde
uvolňování účinné látky po dobu 24 hodin je řízeno
membránou hydrofobního polymeru, která obsahuje 30 až
95 % hmotn. účinné látky ve formě mikročástic a 5 až 25 %
hmotn. hydrofobního polymeru, a způsob její přípravy.

CZ 300468 B6

Léková forma obsahující tramadol s kontrolovaným uvolňováním po dobu 24 hodin a způsob její přípravy

5 Oblast techniky

Vynález se týká lékové formy obsahující tramadol a způsobu její přípravy, kde rovnoměrné uvolňování z násobné lékové formy je po dobu 24 hodin řízeno membránou hydrofobního polymeru.

10

Dosavadní stav techniky

Tramadol je syntetický opioid, jehož analgetické účinky způsobuje agonistický vliv na opioidní receptory v CNS. Používá se v léčbě střední a silné bolesti.

15

Tramadol je lehce rozpustný ($> 100 \text{ mg/ml}$ při 25°C), po perorálním podání se vstřebává z více než 90 %, jeho biologická dostupnost je cca 68 %. Jeden z problémů související s tramadolem je jeho relativně krátký poločas rozpadu, což si vyžaduje opakované podávání. Úvodní rychlé uvolnění účinné látky po podání však může vyústit do nežádoucích vedlejších efektů, takže i po dobu užívání může být pacient neléčen. Takže vzniká potřeba lékové formy s řízeným uvolňováním, která zabezpečuje uvolňování tramadolu delší dobu. Avšak u vysoce rozpustných látek je příprava lékových forem s řízeným uvolňováním problematická, protože se uvolní hned na začátku velké množství léčiva, což snižuje nebo zcela ruší efekt řízeného uvolňování. Proto je potřeba zvolit vhodný způsob retardace zabezpečující rovnoměrné uvolňování po dobu 12 hodin, s výhodou 24 hodin.

25

Je několik patentů popisujících formulace tramadolu nebo jiných opioidů s řízeným uvolňováním.

30 EP patent 0 642 788 popisuje matricové tablety se zpomaleným uvolňováním tramadolu, obsahující jako matricotvorný polymer éter nebo ester celulózy s viskozitou mezi 3000 až 150 000 mPas.

35 EP patent 0 699 436 popisuje formulaci tramadolu vhodnou pro léčbu středí bolesti po dobu 12 hodin a více, kde matrice řídící uvolňování obsahuje C_8 – C_{50} substituované nebo nesubstituované uhlovodíky (mastné kyseliny, mastné alkoholy, glyceryl estery mastných kyselin, minerální nebo rostlinné oleje, vosky) nebo hydrofobní látku s teplotou tání 35 až 140°C , nebo matrici potaženou ve vodě nerozpustnými tavitelnými vosky, polymetakryláty nebo nerozpustnými celulózami.

40

EP patent 0 654 263 popisuje způsob přípravy částic s řízeným uvolňováním obsahujících analgetika, založený na mechanickém zpracování léčiva a tavitelného hydrofobního nebo hydrofilního nosiče s teplotou tání 35 až 150°C . Částice s regulovaným uvolňováním se získávají rozbíjením těchto aglomerátů.

45

EP patent 0 624 366 popisuje matrici s řízeným uvolňováním, vhodnou pro dávkování každých 12 hodin, kde tramadol je inkorporován v matrici obsahující 1 až 80 % alkylcelulózy. Patentová přihláška WO 03/080031 uvádí formulaci tramadolu, kde matricotvorný polymer je xantánová guma.

50

EP patent 1 190 712 popisuje jednotkovou dávkovou formu obsahující částice tramadolu obalené kopolymerem ethylakrylát methylmetakrylátu, která po dosažení stabilní rychlosti uvolňování vyžaduje izolační vrstvu tvořenou ve vodě rozpustnými deriváty celulózy.

Nutnost přítomnosti izolační vrstvy prodlužuje dobu přípravy lékové formy. Avšak z ekonomického hlediska je výhodné použít minimální množství pomocných látek a co nejkratší způsob přípravy lékové formy.

5

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je léková forma s obsahem účinné látky zvolené z tramadolu nebo jeho farmakologicky akceptovatelných solí, ve formě mikročastic, kde uvolňování účinné látky po dobu 10 24 hodin je řízeno membránou hydrofobního polymeru, přičemž léková forma obsahuje 30 až 95 % hmotn. účinné látky a 5 až 25 % hmotn. hydrofobního polymeru.

Mikročasticemi se v lékové formě podle vynálezu rozumí částice velikosti 0,1 až 2 mm, jež mohou být kulovitěho tvaru – pelety, nebo nepravidelného tvaru – granule.

15

Výhodné je použít takového hydrofobního potahu, který nevyžaduje aplikaci dalšího potahu mezi vrstvou s účinnou látkou a retardující vrstvou potahu.

Vrstva s účinnou látkou může být samotná mikročastic; v takovém případě je účinná látka do této částice zabudována v procesu její přípravy. V případě jde-li o mikročastice pelety, děje se tak před provedením sferonizace; jde-li o granule, pak proces zabudování účinné látky probíhá v průběhu granulace ve vysokootáčkovém nebo fluidním granulátoru.

Jiným řešením podle vynálezu může být aplikace vrstvy s účinnou látkou na neutrální mikročastice. V takovém případě jsou mikročastice tvořeny především plnivem jako například mikrokrystallickou celulózu nebo sacharózu. Tyto mikročastice se potahují vrstvou, která obsahuje účinnou látku a na ní pak navazuje potah hydrofobním polymerem. Výhodou takového způsobu je, že je možno použít komerčně dostupné neutrální pelety, které se následně potahují.

Jako hydrofobní polymer je zvláště výhodný polyvinylacetát stabilizovaný povidonem a laurylsíranem sodným (Kollicoat SR 30 D).

Léková forma podle vynálezu může obsahovat 30 až 85 % hmotn. tramadolu a 10 až 50 % hmotn. plniva zvoleného například z mikrokrystallické celulózy, laktózy nebo cukerných alkoholů jako manitolu nebo sorbitolu. Formulace může dále obsahovat 3 až 10 % hmotn. pojiva, kterým může být škrob, avšak i deriváty celulózy jako je hydroxypropylcelulóza, popřípadě může být použita želatina.

Uvolňování je v kompozici podle vynálezu řízeno hydrofobním polymerem, nejlépe na bázi polyvinylacetátu, který se použije v množství 5 až 25 % hmotn..

Přesné množství tohoto polymeru je nutno volit v závislosti na konkrétní kompozici, tedy množství a uspořádání ostatních látek. Důležitá je jeho 24 hodinová účinnost. Ukazuje se, že této účinnosti dosahuje přípravek, který při standardních testech košíčkovou metodou při 150 ot/min. a pH 6,8, stanovování rozpuštěného podílu detektorem ultrafialového záření poskytne rychlost uvolňování účinné látky:

T [H]	% uvolněné účinné látky
1	10 – 30
3	20 – 40
6	30 - 55
8	35 - 60
12	45 - 70
16	55 - 80
20	60 - 90
24	65 – 95

Tímto parametrem je možno řídit požadované množství hydrofobního potahu ve výrobku podle vynálezu.

5

V této souvislosti je zajímavé, že kompozice podle EP 1 190 712 poskytl jinou rychlost uvolňování.

Výhodou uspořádání podle tohoto vynálezu je, že lze vyrábět zjednodušenou technologii bez izolační vrstvy mezi účinnou látkou a rychlost řídícím polymerem. Další výhodou je možnost použít vysokého obsahu účinné látky, což pak vede k menší snadněji polykatelné lékové formě. Mikročástice před potahováním podle vynálezu může obsahovat 70 až 100 % hmotn. tramadolu.

Podstatou vynálezu je i způsob výroby, který může spočívat v obalení mikročástic, příp. zm granulátu tramadolu filmem hydrofobního polymeru. Mikročástice tramadolu s optimálním zezrněním jsou vyrobeny vlhkou granulací nebo peletizací (extruzí a sferonizací). Hydrofobní polymer se nanáší na částice obsahující tramadol ve fluidním nebo míchaném granulátoru. Finální léková forma jsou tvrdé želatinové kapsle nebo komprimované tablety. Hydrofobní polymer vytváří souvislý film a konkrétní typ polymeru zabezpečuje, že postupné uvolňování tramadolu je zabezpečeno po dobu 24 hodin a pro dosažení stabilní rychlosti uvolňování nevyžaduje přítomnost izolačního filmu.

Pro výrobu takovéto lékové formy je výhodné připravit mikročástice o velikosti 0,1 až 2 mm s obsahem 70 až 100 % hmotn. tramadolu, výhodně ve formě hydrochloridu, na které se nanáší film tvořený hydrofobním polymerem, s výhodou polyvinylacetátem v množství 5 až 25 % hmotn.. Z dalších pomocných látek mikročástice dále obsahují plnivo, s výhodou mikrokrystalickou celulózu v množství 10 až 50 % hmotn., a pojivo, s výhodou škrob, polyvinylpyrrolidon, v množství 3 až 20 % hmotn.. Obalené částice je možno naplnit do kapsle nebo slisovat do tablety.

30

Jiným způsobem je potažení neutrální částice vrstvou s obsahem tramadolu ve fluidním granulátoru. V takovém případě je složení aktivní potahové vrstvy 60 až 95 % tramadolu, výhodně ve formě hydrochloridu a 5 až 40 % hmotn. antiadherentu. Následně se nanáší vrstva hydrofobního polymeru řídícího uvolňování, s výhodou polyvinylacetátu, v množství 5 až 25 % hmotn.

35

Uvedený způsob výroby lékové formy a volba pomocných látek podle vynálezu umožňují připravit pevnou retardovanou lékovou formu, jejíž uvolňování je řízeno membránou po dobu 24 hodin a pro dosažení stabilní rychlosti uvolňování není nutno použít izolační potah.

40

Na rozdíl od přípravku připraveného obdobným způsobem, to je vytvořením zásobníku, dle EP 1 190 712, dosahuje přípravek podle vynálezu stejného rozmezí uvolňování jako komerčně prodáváný přípravek Zydol, u něhož je však 24hodinová účinnost jednoznačně prokázána. Komerční přípravek je však vyroben matricovou technikou tavením účinné látky do hydrogenovaného rostlinného oleje.

Vynález je blíže osvětlen na následujících příkladech.

5 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

10 Tramadol OD (once daily) 400 mg kapsle

Výchozí látky	Hmotnost v g
Tramadol hydrochlorid	0,40000
Mikrokrytalická celulóza	0,05000
Předželatinovaný škrob	0,05000
Kollicoat SR 30 D	0,13000
Koloidný oxid křemičitý	0,00500
Celková hmotnost náplně v g:	0,63500

Popis technologie přípravy:

- 15 1. homogenizace účinné látky, mikrokrytalické celulózy a škrobu
 2. granulace vlhčivem čištěnou vodou
 3. extruze a sferonizace
 4. obalování mikročástic suspenzí polyvinylacetátu stabilizovaného povidonem a laurylsíranem sodným
 20 5. plnění do tvrdých želatinových kapslí

U lékové formy s řízeným uvolňováním je důležitou veličinou disoluční profil. Disoluční profil takto vyrobených kapslí je ve velmi dobré shodě s už registrovaným a podávaným přípravkem
 25 firmy Grunenthal Ltd. Zydol XL 400mg, jehož složení odpovídá EP 0 642 788 B1. Disoluční profil se měřil standardním postupem (900 ml, fosfátový pufr pH 6,8, 150 ot/min., v košíkách při stanovování rozpuštěného podílu detektorem ultrafialového záření).

Disoluce kapslí Tramadolu OD 400 mg v časových hodnotách porovnatelná se Zydol XL 400 je uvedena v následující tabulce:

30

Hod	Disoluce tramadol hydrochloridu v % hmotn.	
	Zydol XL 400	Tramadol OD 400 mg
1	15,4	18,9
3	26,0	28,9
6	35,6	38,4
8	40,7	44,1
12	49,6	54,9
16	56,7	65,1
20	62,4	71,8
24	67,8	77,6

Příklad 2

Tramadol OD 300 mg kapsle

Výchozí látky	Hmotnost v g
Tramadol hydrochlorid	0,30000
Mikrokrystalická celulóza	0,03750
Předželatinovaný škrob	0,03750
Kollicoat SR 30 D	0,09750
Koloidní oxid křemičitý	0,00375
Celková hmotnost náplně v g:	0,47625

5

Popis technologie přípravy:

1. homogenizace účinné látky, mikrokrystalické celulózy a škrobu
2. granulace vlhčivem čištěnou vodou
- 10 3. extruze a sferonizace
4. obalování mikročástic suspenzí polyvinylacetátu stabilizovaného povidonem a laurylsíranem sodným
5. plnění do tvrdých želatinových kapslí
- 15 Disoluce kapslí Tramadolu OD 300 mg v časových hodnotách porovnatelná se současně prodáváním přípravkem Zydol XL 300, který je určen pro podávání 1 x denně, je uvedena v následující tabulce:

Hod	Disoluce tramadol hydrochloridu v % hmotn.	
	Zydol XL 300	Tramadol OD 300 mg
1	17,1	20,3
3	29,3	32,9
6	40,1	42,3
8	45,6	46,1
12	55,3	58,1
16	63,1	68,2
20	69,6	73,3
24	74,9	84,5

20

Příklad 3

Tramadol OD 200 mg kapsle

25

Výchozí látky	Hmotnost v g
Tramadol hydrochlorid	0,20000
Mikrokrystalická celulóza	0,02500
Předželatinovaný škrob	0,02500
Kollicoat SR 30 D	0,06500
Koloidní oxid křemičitý	0,00250
Celková hmotnost náplně v g:	0,31750

Popis technologie přípravy:

1. homogenizace účinné látky, mikrokrystalické celulózy a škrobu
2. granulace vlhčivem čištěnou vodou
3. extruze a sferonizace
4. obalování mikročastic suspenzí polyvinylacetátu stabilizovaného povidonem a laurylsíranem sodným
5. plnění do tvrdých želatinových kapslí

- Disoluce kapslí Tramadolu OD 200 mg v časových hodnotách porovnatelná se Zydol XL 200 je uvedena v následující tabulce:

Hod	Disoluce tramadol hydrochloridu v % hmotn.	
	Zydol XL 200	Tramadol OD 200 mg
1	20,1	21,7
3	34,1	34,8
6	46,1	48,6
8	53,1	55,7
12	63,9	65,6
16	74,8	76,6
20	85,6	87,0
24	92,3	91,9

15

Příklad 4

Tramadol OD 150 mg kapsle

Výchozí látky	Hmotnost v g
Tramadol hydrochlorid	0,150000
Mikrokrystalická celulóza	0,018750
Předželatinovaný škrob	0,018750
Kollicoat SR 30 D	0,048750
Koloidní oxid křemičitý	0,001875
Celková hmotnost náplně v g:	0,238125

20

Popis technologie přípravy:

1. homogenizace účinné látky, mikrokrystalické celulózy a škrobu
2. granulace vlhčivem čištěnou vodou
3. extruze a sferonizace
4. obalování mikročastic suspenzí polyvinylacetátu stabilizovaného povidonem a laurylsíranem sodným
5. plnění do tvrdých želatinových kapslí

- Disoluce kapslí Tramadolu OD 150 mg v časových hodnotách porovnatelná se Zydol XL 150 je uvedena v následující tabulce:

Hod	Disoluce tramadol hydrochloridu v % hmotn.	
	Zydol XL 150	Tramadol OD 150 mg
1	21,3	23,3
3	37,0	35,8
6	51,2	47,6
8	58,0	53,5
12	70,7	64,9
16	79,8	75,2
20	86,8	82,6
24	92,9	91,6

5

PATENTOVÉ NÁROKY

- 10 1. Léková forma s obsahem účinné látky zvolené z tramadolu nebo jeho farmakologicky akceptovatelných solí, ve formě mikročástic, kde uvolňování účinné látky po dobu 24 hodin je řízeno membránou hydrofobního polymeru, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 30 až 95 % hmotn. účinné látky a 5 až 25 % hmotn. hydrofobního polymeru.
- 15 2. Léková forma podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je membrána hydrofobního polymeru potažena přímo na vrstvu obsahující účinnou látku, bez izolačního potahu mezi těmito vrstvami.
- 20 3. Léková forma podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je vrstva s obsahem účinné látky tvořena samotnou mikročásticí.
4. Léková forma podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je vrstva s obsahem účinné látky potažena na samotnou mikročástici, která účinnou látku neobsahuje.
- 25 5. Léková forma podle libovolného z předchozích nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že hydrofobní polymer je polyvinylacetát.
- 30 6. Léková forma podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 30 až 85 % hmotn. tramadolu a 10 až 50 % hmotn. plniva, jako je mikrokrytalická celulóza, a/nebo 3 až 20 % hmotn. pojiva, jako je škrob, a 5 až 25 % hmotn. hydrofobního polymeru, zejména polyvinylacetátu.
- 35 7. Léková forma podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 50 až 500 mg účinné látky tramadol hydrochlorid a 30 mg až 200 mg polyvinylacetátu.
8. Způsob výroby lékové formy podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se mikročástice vyrobené jednou ze dvou metod
 - a. vlhká granulace,
 - b. peletizace,
 - 40 alespoň jedenkrát potahují jednou ze dvou metod
 - a. ve fluidním granulátoru nebo

b. v míchaném granulátoru,

tato směs se plní do tvrdých želatinových kapslí nebo komprimuje do tablet.

5 9. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že směs s obsahem účinné látky se podrobí extruzi a sferonizaci za vzniku pelety, jež je následně potahována ve fluidním nebo míchaném granulátoru hydrofobním polymerem s obsahem polyvinylacetátu.

10 10. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že se směs s obsahem účinné látky podrobí vlhké granulaci ve vysokootáčkovém nebo fluidním granulátoru a v tomtéž zařízení je potahována hydrofobním polymerem s obsahem polyvinylacetátu.

15 11. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že se směs s obsahem účinné látky nanáší na neutrální peletu ve fluidním granulátoru a v tomtéž zařízení se následně nanáší hydrofobní polymer s obsahem polyvinylacetátu.

12. Způsob podle některého z nároků 8 až 10, **vyznačující se tím**, že mikročástice, tedy pelety nebo granule, před potahováním obsahují 70 až 100 % hmotn. účinné látky.

20 13. Způsob podle některého z nároků 8 až 12, **vyznačující se tím**, že konkrétní druh a množství hydrofobního polymeru se volí tak, aby membrána řídila uvolňování po dobu 24 hodin, to je poskytla příslušné disoluční testy obalených mikročástic měřených za standardních podmínek, to je v 900 ml fosfátového pufru pH 6,8, při 150 ot/min., v košíkách stanovením rozpuštěného podílu detektorem ultrafialového záření, přičemž se dosahuje hodnot:

T [H]	% uvolněné účinné látky
1	10 - 30
3	20 - 40
6	30 - 55
8	35 - 60
12	45 - 70
16	55 - 80
20	60 - 90
24	65 - 95

Konec dokumentu