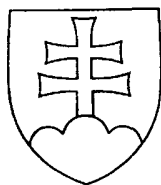


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287298

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2010):

A61K 31/66

A61K 9/20

- (21) Číslo prihlášky: **1584-2002**
- (22) Dátum podania prihlášky: **10. 5. 2001**
- (24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 6. 2010**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2010**
- (31) Číslo prioritnej prihlášky: **P-340087**
- (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 5. 2000**
- (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **PL**
- (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 3. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2003**
- (47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **21. 5. 2010**
- (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
- (67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
- (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/PL01/00039**
- (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/85176**
- (96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(73) Majiteľ: **INSTYTUT FARMACEUTYCZNY, Warszawa, PL;**

(72) Pôvodca: **Adamski Stanislaw, Warszawa, PL;**
Zaremba Andrzej, Warszawa, PL;
Szelejewski Wieslaw, Warszawa, PL;
Marchlewska-Cela Zofia, Piastów, PL;
Berkan Katarzyna, Warszawa, PL;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Tuhý perorálny farmaceutický prostriedok vo forme tabliet s obsahom derivátu kyseliny bifosfónovej substituovaného aminoskupinami a spôsob jeho výroby**

(57) Anotácia:
Farmaceutický prostriedok vo forme tabliet s obsahom derivátu kyseliny bifosfónovej substituovaný aminokyselinami obsahuje jadrá na báze sacharidového alkoholu, výhodne manitolu, rovnomerne dispergované v homogénnej zmesi účinnej látky a excipientov. Bifosfonátovým derivátom je trihydrát sodnej soli kyseliny alendrónovej. Opísaný je aj spôsob výroby uvedeného farmaceutického prípravku.

SK 287298 B6

Oblasť techniky

Predkladaný vynález poskytuje farmaceutický prostriedok v tuhej tabletovej forme s obsahom derivátu kyseliny bifosfónovej substituovaného aminoskupinami a spôsob jeho výroby.

Doterajší stav techniky

Deriváty bifosfónových kyselín, ako je napr. kyselina klodrónová, pamidrónová, alendrónová, rizendrónová a ich soli sú známe svojou aktivitou pri poruchách metabolizmu vápnika a fosfátov. Kyselina alendrónová, t. j. (kyselina 4-amino-1-hydroxybutylidén)bifosfónová je opísaná v nemeckej patentovej prihláške č. DE 3 016 289 (Henkel AG). Kyselina alendrónová ako trihydrát sodnej soli je účinnou zložkou lieku v perorálnej forme pod názvom Fosamax, indikovaného na liečenie a prevenciu osteoporózy. Okrem účinnej látky tento prípravok obsahuje nasledovné inaktívne excipienty: mikrokryštalickú celulózu, bezvodú laktózu, sodnú soľ kroskarmelózy a stearan horečnatý.

Európsky patent č. EP 0 336 851 opisuje farmaceutické prostriedky s obsahom derivátu kyseliny bifosfónovej na perorálne podávanie, ako sú napr., ale bez ohraničenia, tablety, pelety, prášky a disperzie. Spomenuté prostriedky obsahujú nasledovné excipienty: mikrokryštalickú laktózu, zosieťovanú karboxyetyl-celulózu a stearan horečnatý, spolu s účinnou zložkou.

Tuhé perorálne dávkové formy bifosfónových kyselín sú opísané aj vo francúzskej patentovej prihláške č. FR 2 703 590 a v medzinárodnej patentovej prihláške č. WO 96/39410. Uvedené formy tiež obsahujú laktózu.

SK 280552 B6 opisuje tuhé formulácie obsahujúce suchý granulovaný tetrahydrát klodronátu sodného zmiešaný s plnivami a pomocnými látkami, ako napríklad dezintegrantmi a lubrikantmi, spracovaný do finálnych dávkových foriem. Nárokoványmi plnivami sú laktóza, mikrokryštalická celulóza, škrob a jeho deriváty, manitol, glukóza, sacharóza alebo ich kombinácie, výhodne monohydrát laktózy.

EP 600834 A1 sa týka farmaceutických prípravkov derivátov kyseliny bisfosfónovej, ktoré sa pripravujú známym spôsobom, napríklad prostredníctvom konvenčného miešania, granulovania, tvarovania, rozpúšťania alebo lyofilizácie. Farmaceutické prostriedky na perorálne podávanie sa napríklad môžu získať spojením účinnej látky s tuhými nosičmi, pričom zmes sa, ak je to potrebné, vhodným spôsobom granuluje a následne sa zmes alebo granulát môže po pridaní ďalších voliteľných prídavkov spracovávať na tablety alebo na jadrá dražé. Vhodné nosiče sú najmä plnivé, ako napríklad sacharidy, napríklad laktóza, sacharóza, manitol alebo sorbitol, celulózové prípravky a/alebo fosforečnan vápenatý. Účinná látka spolu s plnivom je vnútri granúl pripravených granuláciou za vlhka a granuly obklopujú ďalšie pomocné látky.

Laktóza sa vo všeobecnosti používa ako plnivo v tuhých dávkových formách kvôli svojej vynikajúcej stlačiteľnosti, vysokej čistote a stabilite. Je však známe, že táto látka môže vyvolávať vznik inkompatibilit so zlúčeninami s primárnou alebo sekundárnou aminoskupinou. Inkompatibility sú spôsobené reakciou medzi zložkou laktózy, ktorá redukuje aldehydy a aminoskupinou prítomnou v účinnej látke, čo je známe ako Maillardova reakcia. Výsledné degradačné produkty znižujú terapeutickú hodnotu lieku. Vznik uvedených produktov dokazuje hnedé sfarbenie konečných dávkových foriem. Prítomnosť vody zvyšuje degradačný proces. Pozri napr. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2. vyd., 1994, s. 257 (ISBN 091730 608).

Nedávno D. D. Wirth a ďalší ukázali na príklade fluoxetínu, že Maillardova reakcia sa uskutočňuje medzi laktózou a sekundárnymi amínmi (J. Pharm. Sci., 87, 1, str. 31 až 39).

Molekula kyseliny alendrónovej obsahuje primárnu aminoskupinu.

Problém hneďnutia tuhých dávkových foriem s obsahom laktózy a kyseliny alendrónovej a iných derivátov kyseliny bifosfónovej s primárnymi alebo sekundárnymi aminoskupinami bol opísaný v medzinárodnej patentovej prihláške č. WO 94/12200. WO 94/12200 navrhuje spôsob zabránenia interakcie derivátov kyseliny bifosfónovej obsahujúcich aminoskupinu v molekule s laktózou poskytnutím suchého prostriedku účinnej látky a excipientov a spôsob ich výroby, ktorý zahŕňa priame zmiešanie spomenutej suchej zmesi bez granulácie alebo pridania vody pred komprimovaním. Spôsob však nemôže vyriešiť problém nestability farmaceutických prípravkov počas dlhého skladovania, najmä za teplých a vlhkých podmienok.

Cieľom predkladaného vynálezu je poskytnúť tuhý perorálny farmaceutický prípravok s obsahom kyseliny bifosfónovej, najmä kyseliny alendrónovej alebo jej soli, ktorý sa vyznačuje požadovanými fyzikálno-chemickými vlastnosťami, primeranou rýchlosťou uvoľňovania účinnej látky a stabilitou pri skladovaní bez akejkoľvek degradácie bifosfónátu a bez tvorby degradačných produktov.

Podstata vynálezu

Tento cieľ sa podarilo dosiahnuť použitím plniva tvoreného sacharidovým alkoholom, výhodne manitolom a tiež vytvorením vnútornej štruktúry prípravku, ktorá zabezpečuje jednotnosť dávky, požadovanú rýchlosť uvoľňovania účinnej látky z jednotkovej dávkovej formy a vysokú stabilitu konečného produktu.

Podstatou vynálezu je tuhý perorálny farmaceutický prostriedok vo forme tabliet obsahujúci derivát kyseliny bifosfónovej substituovaný aminoskupinami, ktorý obsahuje jadrá na báze sacharidového alkoholu, výhodne jadrá na báze manitolu, rovnomerne dispergované v zmesi derivátu kyseliny bifosfónovej a excipientov.

Ďalej vynález poskytuje spôsob výroby tuhého perorálneho prostriedku, ktorý zahŕňa kroky tvorby jadier s obsahom sacharidového alkoholu s pridaním dezintegračného činidla a väzbového činidla a zmiešanie jadier s derivátom kyseliny bifosfónovej, lubrikantmi a voliteľne s plnivami, väzbovými činidlami a/alebo dezintegračnými činidlami.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa jadrá s obsahom manitolu ako sacharidového alkoholu tvoria v procese granulácie za vlhka.

Manitol sa používa na výrobu množstva rôznych farmaceutických dávkových foriem, vrátane tuhých perorálnych dávkových foriem, kde slúži primárne ako plnivo. Manitol alebo 1,2,3,4,5,6-hexahexanol je hexahydroxidový sacharidový alkohol, derivát manózy bez redukcie aldehydovej skupiny v molekule, a preto nereaguje so zlúčeninami, ktoré obsahujú aminoskupinu. Fyzikálnochemické vlastnosti zlúčeniny a najmä jej stabilita za sucha a vo vode ako aj jej nehygroskopickosť umožňujú jej použitie na výrobu suchých farmaceutických prípravkov pomocou procesu granulácie za sucha i za vlhka.

Namiesto manitolu tuhý perorálny prostriedok podľa vynálezu môže obsahovať aj iný neredukujúci cukor, napr. sorbitol.

Tuhý perorálny prostriedok podľa vynálezu môže obsahovať aj iné inaktívne zložky na zlepšenie spôsobu výroby a na uchovanie požadovaných fyzikálnych a mechanických vlastností, ako sú napr. ďalšie riedidlá, medzi iným celulóza a jej deriváty, kroskarmelóza, zosieťovaný polyvinylpyrolidón, sodný glykolát škrobu a iná látka na báze zosieťovaného polyméru, väzbové činidlá, ako je polyvinylpyrolidón, želatína, prírodné a syntetické kaučuky, deriváty celulózy, ako je napr. hydroxy-propylmetylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, lubrikanty, ako je napr. laurylsulfát sodný, stearan horečnatý, ako aj farbivá rozpustné alebo nerozpustné vo vode.

Ak sa to požaduje, tablety môžu byť chránené obalovaním, ako sa to uvádza vo Pharmaceutical Dosage Forms (zv. 3), eds. H. A. Liebermann, L. Lachman, J. B. Schwartz (1990), Marcel Dekker Inc. New York a Bazilej, str. 63 až 125.

Spôsob výroby farmaceutického prostriedku podľa vynálezu zahŕňa výrobu jadier s obsahom sacharidového alkoholu a voliteľne dezintegračných činidiel a väzbových činidiel, zmiešanie jadier s derivátom kyseliny bifosfónovej a ostatnými excipientmi, ako sú napr. väzbové činidlá, dezintegračné činidlá, lubrikanty a výrobu konečných dávkových foriem.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu sa jadrá tvoria granuláciou manitolu doplneného dezintegračným činidlom, ako je napr. zosieťovaný polyvinylpyrolidón za vlhka a väzbovým činidlom, ako je napr. polyvinylpyrolidón, vzniknutý granulát sa pretlačí cez sito s vybranými preosievacími otvormi, výhodne 1 mm, a za miešania sa pridá derivát kyseliny bifosfónovej, ako je napr. alendronát, lubrikant (lubrikanty), ako je napr. laurylsulfát sodný, stearan horečnatý a iné excipienty.

Takto vyrobená zmes sa stláča za vzniku tuhých dávkových foriem, ako sú tablety, potáhané tablety, dražé alebo sa plní do tuhých želatínových kapsúl.

Tuhé perorálne dávkové formy získané z uvedenej zmesi sa vyznačujú vnútornou štruktúrou, kde homogénna zmes účinnej látky a plnív, väzbových činidiel a voliteľne ďalších excipientov obsahuje rovnako distribuované jadrové častice výhodne s priemerom rovnajúcim sa alebo menším ako 1 mm. Dezintegračné činidlo obsiahnuté v jadrách spôsobuje dezintegráciu jednotkovej dávkovej formy vo vodnom prostredí (v žalúdočnej šťave).

Vďaka vyvinutiu spomenutej vnútornej štruktúry farmaceutického prostriedku podľa vynálezu je možné dosiahnuť požadované dezintegračné vlastnosti konečnej tuhej dávkovej formy a vhodnú kinetiku uvoľňovania derivátov kyseliny bifosfónovej, ako to uvádza tab. 1.

Vo výhodnom uskutočnení farmaceutický prostriedok podľa vynálezu obsahuje od 3 do 60 % hmotn. derivátu kyseliny bifosfónovej, od 50 do 80 % hmotn. manitolu, od 1,5 do 5,0 % hmotn. zosieťovaného polyvinylpyrolidónu, od 1,5 do 3,0 % hmotn. polyvinylpyrolidónu, od 1,0 do 4,0 % hmotn. laurylsulfátu sodného a od 3,0 do 20,0 % hmotn. zemiakového škrobu.

Štúdie zamerané na fyzikálnochemické vlastnosti a stabilitu

Tablety s obsahom 13,05 mg trihydrátu monosodnej soli kyseliny alendronovej (ekvivalentné 10 mg voľnej kyseliny alendronovej v tablete) sa skladovali v podmienkach zrýchleného starnutia, v komorách pri tep-

lote 25 °C a 60 %-nej relatívnej vlhkosti a v komorách pri teplote 40 °C a 70 %-nej relatívnej vlhkosti počas 12 mesiacov. Každé 3 mesiace sa vzorky hodnotili z hľadiska fyzikálnochemických vlastností a stability.

Merané parametre: vzhľad tabliet, čistota, obsahy kyseliny alendrónovej a uvoľňovanie účinnej látky.

5 Analytické metódy

Stanovenie čistoty

Čistota tuhej dávkovej formy sa stanovila pomocou podielov hlavnej nečistoty, t. j. kyseliny 4-aminomaslovej.

- 10 Stanovenie sa uskutočňovalo chromatografiou na tenkých vrstvách (TLC), s nasledovným systémom mobilnej fázy: chloroform/metanol/17 %-ný čpavok (2 : 2 : 1, objemový pomer) a imobilnou fázou zo sklenených platní od firmy Merck obalenou silikagélom G s hrúbkou 0,25 mm. Ako vývojkové činidlo sa použil butanolvý roztok ninhydrínu s kyselinou octovou. Stanovila sa veľkosť a intenzita škvrny pri R_f 0,5.

Stanovenie uvoľňovania účinnej látky z tabliet

- 15 Štúdie sa uskutočňovali v prístroji na uvoľňovanie vybavenom lopatkovým miešačom podľa špecifikácie poľského liekopisu V, str. 63. Stanovenie sa uskutočňovalo pri 37 °C pri 50 ot./min. miešača.

Stanovenie obsahov účinnej látky vo vyjadrení kyseliny alendrónovej

- 20 Stanovenie sa uskutočňovalo vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) na kvapalinovom chromatografe s dĺžkou 250 nm a pri vnútornom priemere kolóny 4,1 mm, naplnenom PRP-1 10 µm HAMILTON granulátu. Ako mobilná fáza sa použil fosfátový pufer (pH 8,0) acetonitril/metanol (75 : 20 : 5, objemový pomer) s rýchlosťou toku mobilnej fázy 1,0 ml/min.

Výsledky získané pre tablety stanovené hneď po ich výrobe a po 12 mesiacoch skladovania pri zrýchlenom starnutí uvádza tabuľka 1.

25

Tabuľka 1

Sledovanie výsledkov pre tablety s alendronátom sodným (s obsahom 10 mg účinnej látky vo forme voľnej kyseliny alendrónovej), hneď po výrobe a po 12 mesiacoch skladovania v podmienkach zrýchleného starnutia.

30

	Hneď po výrobe	Po 3 mesiacoch		Po 6 mesiacoch			Po 9 mesiacoch		Po 12 mesiacoch		
		25 °C 60% RH	40 °C 75% RH	Teplota miestnosti	25 °C 60% RH	40 °C 75% RH	25 °C 60% RH	40 °C 75% RH	Teplota miestnosti	25 °C 60% RH	40 °C 75% RH
Vzhľad	biela hladká	bez zmeny	bez zmeny	biela hladká	bez zmeny	bez zmeny	biela hladká	bez zmeny	bez zmeny	bez zmeny	bez zmeny
Čistota: menej ako 0,1 % kyseliny 4-aminomaslovej	menej ako 0,1 %	menej ako 0,1 %	menej ako 0,1 %	menej ako 0,1 %	menej ako 0,1 %	menej ako 0,1 %	menej ako 0,1 %	menej ako 0,1 %	menej ako 0,1 %	menej ako 0,1 %	menej ako 0,1 %
Obsahy kyseliny alendrónovej v mg	9,50	9,52	9,60	9,66	9,73	9,42	9,37	9,69	9,22	9,89	9,33
Uvoľňovanie účinnej látky v %	102,0	-	100	96,0	93,6	94,0	96,3	97,0	94,6	86,3	91,8

RH - relatívna vlhkosť

Vynález je ďalej ilustrovaný nasledovnými príkladmi bez limitácie zamerania vynálezu.

35

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad

Tablety s obsahom alendronátu sodného 5 mg

40

trihydrát alendronátu sodného	6,525 mg
stearan horečnatý	1,500 mg
manitol	79,125 mg
zosieťovaný polyvinylpyrolidón	2,930 mg
polyvinylpyrolidón	2,920 mg
laurylsulfát sodný	2,000 mg
zemiakový škrob	5,000 mg

Spôsob výroby tabliet

- 45 Po dôkladnom zmiešaní sa manitol, zosieťovaný polyvinylpyrolidón a polyvinylpyrolidón navlhčili vodou a pretlačili sa cez vybrané sitá s veľkosťou mesh 1 mm. Granulát sa vysušil pri 28 °C po stratu sušením približne 1,5 až 2 %. Za pokračujúceho miešania sa granulát následne doplnil o účinnú látku, laurylsulfát

sodný, škrob a stearan horečnatý. Po dôkladnom zmiešaní sa zmes tabletovala vypuklými razidlami s priemerom 6 mm.

5 PATENTOVÉ NÁROKY

1. Tuhý perorálny farmaceutický prostriedok vo forme tabliet na liečbu a prevenciu osteoporózy, s obsahom derivátu kyseliny bifosfónovej substituovaného aminoskupinami, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje jadrá na báze sacharidového alkoholu, ktoré sú rovnomerne dispergované v homogénnej zmesi účinnej látky a excipientov.

2. Tuhý perorálny farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sacharidovým alkoholom je manitol.

3. Tuhý perorálny farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že bifosfonátovým derivátom je trihydrát sodnej soli kyseliny alendrónovej.

4. Tuhý perorálny farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že jadrá obsahujú približne 50 do 80 % hmotn. manitolu, od 1,5 do 5,0 % hmotn. zosieťovaného polyvinylpyrolidónu, od 1,5 do 3,0 % hmotn. poly-vinylpyrolidónu vzťahnuté na celkovú hmotnosť farmaceutického prostriedku a uvedené jadrá sú obklopené homogénnou zmesou 3,0 až 60,0 % hmotn. trihydrátu sodnej soli kyseliny alendrónovej, 3,0 až 20,0 % hmotn. škrobu a 1,0 až 4,0 % hmotn. laurylsulfátu sodného vzťahnuté na celkovú hmotnosť farmaceutického prostriedku.

5. Spôsob výroby tuhého perorálneho farmaceutického prostriedku s obsahom derivátu kyseliny bifosfónovej substituovaného aminoskupinami podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa krok tvorby jadier s obsahom sacharidového alkoholu s dezintegračným činidlom a väzbovým činidlom a zmiešanie jadier s derivátom kyseliny bifosfónovej, lubrikantmi a voliteľne s plnivami, väzbovými činidlami a/alebo dezintegračnými činidlami.

6. Spôsob podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa tvorbu jadier granulačnou technikou za vlhka.

7. Spôsob podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sacharidovým alkoholom je manitol.

8. Spôsob podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že derivátom kyseliny bifosfónovej je derivát kyseliny alendrónovej.

9. Spôsob podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že derivátom kyseliny alendrónovej je trihydrát sodnej soli kyseliny alendrónovej.

Koniec dokumentu