



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 96617

(22) Заявено на 15.07.92

(24) Начало на действие
на патента от: 15.07.92

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № на

(45) Отпечатано на 29.03.96

(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 29.12.95

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег.

(73) Патентоприитежател(и):

American Home Products Corp., New
York, NY (US)

(72) Изобретател(и):

John J. Michelucci

Deborah M. Sherman,

Plattsburgh, NY (US)

Richard J. DeNeale, Willsboro, NY (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Феодора Станкова Соколова, 1124

София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

Издава се съгласно § 4 от Преходните и заключителните разпоредби на Закона за патентите
на основание издаден патент на US № 4 966 768 от 30.10.90

(54) ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА С ПРОДЪЛЖИТЕЛНО ОСВОБОЖДАВАНЕ НА БАЗА
ЕТОДОЛАК

(57) Лекарствената форма намира приложение като аналгетично и противовъзпалително средство. Тя представлява таблетка, съдържаща компонентите 1,2-диетил-1,3,4,9-тетрахидропиранол /3,4-б /индол-1-оцетна киселина (етодолак), хидроксипропилметилцелулоза, етилцелулоза и освобождаващ агент, например двуосновен натриев фосфат. Хидроксипропилметилцелулозата съдържа хидроксипропил от 7,0 до 8,6% тегл.

3 претенции

(54) ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА С ПРОДЪЛЖИТЕЛНО ОСВОБОЖДАВАНЕ НА БАЗА ЕТОДОЛАК

Това приложение е продължение на приложението на Серт.№100,501, изпълнен Септ. 24, 1987, в момента изоставен.

Биографични данни за изобретението

а/ Поле на действие на изобретението

Това изобретение се отнася за нова лекарствена форма от етодолак, която осигурява плазмено ниво на медикамента за над 24 часов период. По-специално, продължително освобождаваната дозирана форма е таблета, включваща като есенциални компоненти етодолак, хидроксипропилметилцелулоза, етилцелулоза и освободена част променлив агент като двуосновен натриев фосфат.

б/ Предшествващи патенти

Активният агент на това изобретение, 1,8-диетил-1,3,4,9-тетрахидропиранол /3,4-б/ индол-1-оцетна киселина /етодолак/ или вместо това негова терапевтично приемлива сол, е включен в САЩ Пат.№3,939,178. Този активен агент, по-долу означаван със своето генерично наименование, етодолак, се съобщава, че има аналгетичен и противовъзпалителен ефект. По-нататък, в САЩ Пат.№4,533,551, се споменава за неговата активност при лечението на адювантен артрит, модел на възпалителен артрит, чувствителен на лечение с нестероидни противовъзпалителни медикаменти.

Хидроксипропилметилцелулоза, самостоятелно или в комбинация с етилцелулоза, е предложена като компонент в продължително освобождаваното съединение за 24 часово приложение или като терапевтично средство. САЩ Пат.№4,369,172, публикуван Януари 18, 1983, описва дозирана форма като носител на основния материал, в частност хидроксипропилметилцелулоза, съдържаща хидроксипропоксил в 9-12 тегл.% и със средно молекулно тегло по-ниско от 50 000 с над 30 % тегло от сместа с етилцелулоза. Патентът описва сравнителни разтворими тестове, проведени с таблетки, направени с този носител на основен материал и с носител на основен материал, направен с хидроксипропилметилцелулоза, имащ хидроксипропоксил в 8 % от теглото. Разтворимите тестове, демонстрирани в примери 1-4 на патента, показват, че таблетките направени

от 8 % хидроксипропоксил се разтварят по-бързо и освобождават медикамента по-скоро от таблетките, направени от 10,3 % хидроксипропоксил.

Друг патент, САЩ Пат.№4,389,393, описва контролирано освобождаване на дозирана форма, имаща като носител основен материал от хидроксипропилметилцелулоза, съдържаща в 4-32 % хидроксипропоксил, метоксил-в 16-24 % и средно молекулно тегло поне 50 000 и с над 30 % от теглото в микстурата от етилцелулоза.

Патент на US №3,954,959, публикуван на 4.V.1976, описва дозирани форми, в които лекарството е смесено с буфер под формата на малки частички, впоследствие покрити с филм, формиран от материал, какъвто е етилцелулоза за дифузия в гастроинтестиналните сокове.

Продължително действащото лечение за 24 часа или еднократна дозировка представляват проблеми, защото за по-къс период от време те са представени в гастро-интестиналния тракт, преди да бъдат елиминирани. Това се отнася специално за медикаментите с къс полуживот /по-малък от 6 часа/, които нормално се прилагат в разделени дози два или три пъти дневно. Светлият период за освобождаване на лекарството в системата на пациента и от тук-в кръвта варира при различните пациенти, но е средно 10-12 часа. Така, след светлия период от около 10-12 часа, през които медикаментът навлиза в кръвта, половината от наличния се метаболизира всеки полуживот и от тук концентрацията на медикамента в кръвта достига своя пик след около 16-18 часа. Допълнителни проблеми се създават, когато медикаментът има относително къс полуживот на елиминация и когато разтворимостта показва голяма рН зависимост. Етодолакът е медикамент с полуживот от около 8 часа и с водна разтворимост, която е много ниска и рН зависимост под рН 3. Разтворимостта прогресивно се увеличава с повишаване рН към 5 и линейно се увеличава с повишаване рН към 7. Тридесет различия в разтворимостта са наблюдавани между рН 5 и рН 7.

ПРЕГЛЕД НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Съгласно това изобретение новата таблета форма осигурява еднократно дневна доза от етодолак. Лекарствената форма включва

етодолак и носител на основния материал, направен от микстура от хидроксипропилметилцелулоза, имаща от 7,0 до 8,5 % от теглото хидроксипропоксил, метоксил- от 19 до 23 % тегл. и средно молекулно тегло, по-малко от 50 000, с 15-28 % от теглото на микстурата от етилцелулоза и освобождаващ променлив агент като двуосновния натриев фосфат. Етодолакът е водно неразтворим, в значителна степен под рН 3 и освободената част от променливия агент поддържа таблетката етодолак така, че варирайки, зависимостта на разтворимостта от рН, да бъде сведена до минимум през целия гастроинтестинален тракт.

Разтворимостта *in vitro* на тези нови форми показват продължително освобождаване за 14 часа. Неочаквано, лекарствената форма съгласно изобретението, се разтваря по-бързо и освобождава медикамента по-скоро, като съдържанието на хидроксипропоксила се увеличава вътре в границите на около 7 до 8,6 %.

Оценките *ин vivo* на тези нови дозиращи форми също потвърждават, че плазменото ниво на медикамента се поддържа през 24 часовия период и са биоеквивалентни на конвенционалния режим на дозиране.

ДЕТАЙЛИ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Етодолакът за предпочитане е микронизиран.

Хидроксипропилметилцелулозата е USP заместителен тип 2208, имащ 2 % воден разтвор с вискозитет от 80 до 120 cps, съдържание на метоксил от 19-24 тегл. % и на хидроксипропоксил от 7,0 до 8,5 тегл. %.

Етилцелулозата в това изобретение е фармакопейна. Подобни категории са междинните типове и стандартни категории, продавани от Dow Chemical Company, Midland, Mich., под запазена марка Ethocel. Други подходящи категории са тези, продавани от Hercules, Inc. от Wilmington, Del u Biddle-Sawyer Corp. от Ню Йорк, NY. Ethocel е органично разтворим ети-

лов етер от целулоза, съдържащ между 2,25 и 2,58 етоксигрупи на глюкозна единица, съответстващи на етоксиобхват от 45 до 49,5 %.

Хидроксипропилметилцелулоза и етилцелулозата съставят основния материал на носителя, а етилцелулозата съставя от 15 до около 28 % от теглото. Тегловният процент на основния материал на носителя в таблетката съгласно изобретението може да бъде от около 18 % до около 30 % от теглото.

Освобождаващият променлив агент е избран така, че придава една алкална микросреда на дозираната форма и намалява до минимум зависимостта на разтворимостта на етодолака от рН-то, когато преминава през гастроинтестиналния тракт. Освобождаващият променлив агент може да бъде физиологично приемлив и да включва първични, вторични или третични соли на фосфорната киселина, или соли на фталовата киселина, лимонената киселина, тартаровата киселина или микстура от такива буферни соли. Предпочитаната сол е двуосновния натриев фосфат.

Следващите примери илюстрират формирането на новата терапевтична таблетна дозирана форма на изобретението. В тези примери етилцелулозата се получава от Dow Chemical Comp., Midland, Mich. Това е сух материал от стандартния тип, имащ определен вискозитет-4 cps и етоксисъдържание от 48 % до 49,5 %. Хидроксипропилметилцелулозата също се получава от Dow Chemical Company. Това е също сух материал и е Methocel Product Grade K100 LV, имащ хидроксипропоксил в 7 до 8,6 тегл. %.

Концентрацията на основния материал на носителя в таблетната форма /хидроксипропилметилцелулоза и етилцелулоза/ обхваща от 21 до 26,4 %. Тегловното съотношение на етилцелулозата към хидроксипропилметилцелулозата в таблетната форма е от 1-3,2 до 1-4,2.

Пример 1. Този пример илюстрира приготвянето на таблетка с 200 mg от етодолака и съдържаща следните ингредиенты в описаните количества за 1 таблетка.

Ингредиенти	Mg за таблетка
Етодолак, микронизиран	200
Хидроксипропилметилцелулоза, USP	75,0
Двуосновен натриев фосфат, USP	35,0
Лактоза, NF	18,0
Етилцелулоза, NF	17,5
Магнезиев стеарат, NF	3,50
Талк	1,00
Теоретично тегло на таблетката =	350

МЕТОД ЗА ПРОИЗВОДСТВО

Етодолакът заедно с етилцелулозата, хидроксипропилметилцелулоза, лактоза, талк и двуосновния натриев фосфат се смесват на сухо и впоследствие гранулират с алкохол, денатуриран 23 А, и метиленов хлорид, разтварящ микстурата. Следва измерване в мокро състояние и измерване в сухо, гранулирано, последвано от смесване с магнезиев стеарат. Крайната смес се подлага на компресия под

15 формата на таблетки с точно тегло. Впоследствие, воден филм от цветна суспензия и гланциращ разтвор обвиват таблетките. Денатурираният 23 А е смес от етилов алкохол и ацетон в съотношение 100:10.

20 Пример 2. Примерът илюстрира приготвянето на таблетка от 300 mg етодолак и съдържа следните ingredienti в описаните количества за една таблетка.

Ингредиенти	Mg за таблетка
Етодолак, микронизиран	300,0
Хидроксипропилметилцелулоза, USP	112,5
Двуосновен натриев фосфат, USP	52,5
Лактоза, NF	27,5
Етилцелулоза, NF	26,25
Магнезиев стеарат, NF	5,25
Талк	1,5
Теоретично тегло на таблетката =	525

Методът на производство е същия както в пример 1.

Пример 3. Този пример илюстрира приготвянето на таблетка с 400 mg от етодолак и 40

съдържа следните ingredienti в описаните количества за една таблетка.

Ингредиенти	Mg за таблетка
Етодолак, микронизиран	400,0
Хидроксипропилметилцелулоза, USP	150,0
Двуосновен натриев фосфат, USP	70,0
Лактоза, NF	36,0
Етилцелулоза, NF	35,0
Магнезиев стеарат, NF	7,0
Талк	2,0
Теоретично тегло на таблетката =	700

Методът на производство е същия, както този от пример 1.

Пример 4. Този пример илюстрира приготвянето на таблетка от 600 mg етодолак и

съдържаща следните ingredienti в описаните количества за една таблетка.

Ингредиенты	Mg за таблетка
Етодолак, микронизиран	600,0
Хидроксипропилметилцелулоза, USP	168,0
Лактоза, NF	105,8
Двуосновен натриев фосфат, USP	105,0
Етилцелулоза, NF	52,5
Магнезиев стеарат, NF	15,75
Талк	3,0
Теоретично тегло на таблетката =	1050

Методът на производство е същия, както този от пример 1.

Вместо използваните алкохол и метиленов хлорид, като гранулиращи течности могат да бъдат използвани и други течности, например течаща вода. Пример 3 е повторен, като се използва последната, като гранулираща течност и то със задоволителен резултат във всяко отношение.

Единствено разтворимостта на новите лекарствени форми съгласно изобретението е илюстрирана чрез фиг.1, 2 и 3, чиито графики показват разтворимостта на таблетките етодолак от 200, 400 и 600 mg /респективно то-талното тегло на таблетките е 350, 700 и 1050 mg/, приготвени, както е описано в пример 1, с изключение на това, че хидроксипропилметилцелулозата съдържа вариращо количество хидроксипропоксил от 7 до 8,6 %. Данните от разтворимостта са показани във фигурите 1, 2 и 3 доказват, че таблетната форма съгласно изобретението се разтваря по-бързо и освобождава медикамента по-скоро като съдържа-нието на хидроксипропоксила се увеличава.

Действието *ин виво* на новата дозирана форма на изобретението се оценява чрез изс-

ледване на бионаличността в сравнение с еквивалентно бързо освобождаване на дозираната форма. Таблетка, съдържаща 600 mg от етодолак и приготвена обикновено съгласно пример 4, се дава един път дневно и се оценява в продължение на 3 дни, бионаличността в състояние на равновесие /Steady state/ в сравнение с капсули, съдържащи 300 mg от конвенционалния незабавно освобождаващ се етодолак, даван два пъти дневно. Таблетите от 600 mg показват еквивалентна бионаличност със съответните им капсули. Фармакокинетичните параметри, измерени в проучването, са регистрирани в табл.1 по-долу. Сравнението на AUC /0-24/ в таблицата за всяка 600 mg таблетка и съответната капсула показват 90 % бионаличност за таблетката от 600 mg. Стойностите на t_m ax и C_m ax, както би се очаквало, са по-ниски и по-късни, респективно за таблетките от 600 mg. На фиг.4 е показано средното плазмено ниво на етодолак за всяка таблетка от 600 mg и за капсулите от 300 mg, приложени при биологичното проучване. Всяка от таблетките от 600 mg и капсула от 300 mg, трябва да покажат сходно средно плазмено ниво етодолак от това проучване, т.е. около 6-7 g/ml.

Таблица I

Относително базисно състояние на биологичната активност и пропорционална доза на етодолак SR, сравнена с еквивалентна дневна доза от незабавно освобождаващ се етодолак

Параметри	300 mg	600 mg
$C_{max} \pm SEM$ /mg/ ml ⁺	20,84 $\pm$ 1,53	11,86 $\pm$ 1.08
% от	-	57,2
P	-	0,0001
AUC /0-24/ $\pm$ SEM ⁺⁺	162,2 $\pm$ 11,7	146,0 $\pm$ 14,4
/mg x h/ml/	-	-
% от	-	90,0
P	-	.0222
$t_{max} \pm SEM$ /h/ ⁺⁺⁺	1,7 $\pm$ 0,3	7,8 $\pm$ 0,7
% от	-	458,8
P	-	.0001
$C_{max}/C_{min} \pm EM$	7,47 $\pm$ 0,86	7,43 $\pm$ 1.02
% от	-	99,5
P	-	.9388

+ - Максимална плазмена концентрация

++ - Поле под контура на плазмената крива

+++ - Максимално време на плазмения пик

Патентни претенции

1. Лекарствена форма с продължително освобождаване на база етодолак, осигуряваща приложение един път на ден, състояща се от смес на основния материал на носителя с етодолак и освобождаващ променлив агент, оформена и компресирана в твърда дозирана форма, която има регулярно и удължено действие освобождаване след прилагане, характеризираща се с това, че основният материал на носителя, включващ около 18 до 30 тегл.% от твърдата дозирана форма е смес на хидроксипропилметилцелулоза с 15 до 28 тегл.% етилцелулоза, където хидроксипропилметилцелулозата съдържа хидроксипропил-остатък в

около 7 до 8,6 тегл.%, метоксил-остатък от около 19 до 24 тегл.%, 2 % воден разтвор с вискозитет от 80 до 120 cps и средно молекулно тегло по-малко от 50 000, като освобождаващ променлив агент е ефективно количество от физиологично приемлив кисел буфер, кисела буферна сол или тяхна смес.

2. Лекарствена форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че освобождаващ променлив агент е двуосновен натриев фосфат.

3. Лекарствена форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че основният материал на носителя е около 18 % до около 30 % от теглото на твърдата част на дозираната форма.

Приложение: 4 фигури

Издание на Патентното ведомство на Република България
София - 1113, бул. "Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М. Станкова

Пор. 37704

Тираж: 40 СК



