

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **65324 B1**

(51) Int. Cl.

A 61 K 9/20 (2006.01)

A 61 K 9/28 (2006.01)

A 61 K 31/70 (2006.01)

A 61 K 31/7042 (2006.01)

A 61 K 47/08 (2006.01)

A 61 K 47/38 (2006.01)

A 61 P 31/00 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105914

(22) Заявено на 19.09.2001

(24) Начало на действие
на патента от: 17.02.2000

Приоритетни данни

(31) P-9900039 (32) 19.02.1999 (33) SI

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 на 31.05.2002

(45) Отпечатано на 29.02.2008

(46) Публикувано в бюлетин № 2
на 29.02.2008

(56) Информационни източници:
US 4331803; US 4672109; JP 85/163823;
EP 0277042; US 4808411; JP 89/42625;
EP 0302370

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

LEK, TOVARNA PHARMACEVTSKIH IN
KEMICNIH IZDELKOV, D. D., SI-1526
LJUBLJANA, VEROVSKOVA 57 (SI)

(72) Изобретател(и):

Darja Fercej Temeljotov
1000 Ljubljana

Milojka Mohar1
230 Domzale

Mateja Salobir
Ljubomira Bardara Rebic
Marko Opresnik
1000 Ljubljana (SI)

(74) Представител по индустриална собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

PCT/SI2000/000002, 17.02.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2000/048607, 24.08.2000

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА ЗА ЕДНОКРАТНО ДНЕВНО ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА
КЛАРИТРОМИЦИН**

(57) Изобретението се отнася до фармацевтична форма за контролирано освобождаване на кларитромицин или негови производни. Създадена е нова комбинирана матрица, съдържаща мастен и хидрофилен компонент, към която може да се добавят повърхностно активно вещество и рН модулатор за допълнително въздействие върху профила на освобождаване на активното вещество.

15 претенции, 2 фигури

BG 65324 B1

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА ЗА ЕДНО- КРАТНО ДНЕВНО ПЕРОРАЛНО ПРИЛО- ЖЕНИЕ НА КЛАРИТРОМИЦИН

Област на техниката

Настоящото изобретение принадлежи към областта на фармацевтичната технология и се занимава с макролидния антибиотик кларитромицин и негови производни.

В тесен смисъл настоящото изобретение се занимава с нова перорална фармацевтична форма за контролирано освобождаване на кларитромицин или негови производни, даващо възможност чрез нова комбинирана матрица, състояща се от мастен и хидрофилен компонент, към който могат да бъдат добавени повърхностно активно вещество и рН-модулятор когато е желателно допълнително въздействие върху профила на освобождаване на активното вещество.

Кларитромицинът е слабо алкален, практически водонеразтворим и киселинно-чувствителен макролиден антибиотик. Неговата разтворимост намалява с увеличаване на температурата и увеличаване на рН. Дневната доза възлиза на 500 mg, включени в относително малка матрица, тъй като таблетката не трябва да бъде твърде голяма за гълтане, така се достига само до относително тясно място за оптимизиране на биофармацевтичните и физико-технологични свойства на формата. Следователно, при приготвянето на 24-часова таблетка проблемът е висока доза на слабо разтворимо активно вещество и необходимост да се осигури повторно и рН-независимо освобождаване на кларитромицин в съответствие със специфично избран оптимален временен режим.

Търговски достъпната перорална форма на кларитромицин с удължено освобождаване съдържа алгинатна матрица, която е известна с нейната голяма зависимост от рН при освобождаване на активното вещество, на която технологичното приготвяне включва, *inter alia*, изразходване на време и скъпи процеси за мокро гранулиране, сушене и пресяване и която често също проявява неповторяеми профили на разтваряне между различни серии и забавяне хода на разтварянето, дължащо се на стареене.

Настоящото изобретение се базира на не-

обходимостта да се намери проста, ефикасна и рН-независима форма, която повтаряемо да освобождава кларитромицин на 24 h, като чрез това да сведе до минимум субективните въздействия с всеки един пациент. Степента на освобождаване осигурява оптимални концентрации от активното вещество в кръвта по такъв начин, че да се постигнат терапевтични ефекти за по-дълъг период от време.

Предшестващо състояние на техниката

Кларитромицинът е полусинтетичен антибиотик, образуван чрез метилиране на еритромицин при лактонова позиция С6. Неговата синтеза е описана в US 4,331,803 и 4,672,109. Той действа върху грам-положителни бактерии и се използва клинично, което се дължи на широкия спектър от антимикробна активност. На пазара той присъства под формата на полирани таблетки, суспензия и таблетки с удължено освобождаване.

Различни (пер)орални форми с кларитромицин също са описани в следната патентна литература:

JP 85/163,823 описва орално лекарство, съдържащо кларитромицин и лимонена киселина увеличаваща абсорбцията на антибиотика в храносмилателния тракт, раздробяващи вещества, носители и мазилни вещества.

EP 277,042 описва орална фармацевтична форма с подобрен вкус, с покритие направено от специални полимери (особено поливинилацетат диетиламиноацетат - АЕА) разтворими в стомашен сок и със среден диаметър на частиците под 60 microm.

US 4,808,411 описва форма с еритромицин или негови производни и карбомер, по избор под формата на частици на йонен комплекс, покрити с полимер, при което частиците могат да бъдат суспендирани в течен носител.

JP 89/42,625 описва приготвянето на покрити с тънък слой микрогранули от лекарство с доказано действие, което в допълнение на кларитромицина, също съдържа АЕА и вода.

EP 302,370 и WO 1990/008537 описва подобрени (пер)орални форми (маслообразен разтвор, суспензия, емулсия) на еритромицин и негови производни за пълнене в меки желатинови капсули с N-метил-пиролидон.

EP 420,992 описва метод за производство на орална форма с прикрит вкус включваща разпръскваща суспензия на лекарство в студен воден разтвор на АЕА.

US 5,017,383 описва метод за производство на фино покрита фармацевтична форма включващ смесване на замразени частици на течна среда с лекарство и покритие под формата на фин прах прилепващ към повърхностно-активното вещество на частиците.

US 5,599,556 и 5,609,909 описват прикриване на вкуса на капсулирани кларитромицинови частици с проламинови покрития преди приготвянето на суспензия.

WO 1996/034628 описва форма с прикрит вкус за орално прилагане (специално сух сироп), съдържаща лекарство с неприятен вкус, високо молекулен полимер разтворим в стомаха (за предпочитане АЕА или Еудражит Е) и моноглицерид който има ниска точка на топене (за предпочитане глицерил моностеарат) в стабилна бета-кристална форма (превръщане от мета стабилна алфа-форма посредством разклащане при повишена температура) и метод за прикриване на вкуса.

WO 1997/016174 описва метод за водно гранулиране на вакролиден антибиотик с карбомер (акрилов полимер).

US 5,705,190 описва твърда орална форма с контролирано освобождаване съдържаща лекарство малко разтворимо във вода, водоразтворима алгинатна сол, комплексна сол на алгинова киселина с метален катион и органична карбоксилна киселина улесняваща разтварянето на лекарството.

US 5,707,646 описва форма за орално прилагане (специално сух сироп) съдържаща неприятно на вкус лекарство, функционален полимер (за предпочитане АЕА и/или еудражит Е) във вещество което има точка на топене 40-120°C, захарен алкохол (напр. сорбитол) и алкален оксид (за предпочитане MgO).

WO 1998/046239 описва фармацевтична форма с продължително действие съдържаща еритромициново производно и хидрофилен водоразтворим полимер, показващ, при орално приложение, подобрен вкусов профил и температурни стомашно-чревни странични ефекти в сравнение с обикновената форма, технологично приготвяне включващо, *inter alia*, процеси за мок-

ро гранулиране, сушене, пресяване и смилане.

В патентната и друга литература от тази област могат да бъдат открити многобройни публикации, описващи състава и приготвянето на различни форми с кларитромицин, но не е открит литературен източник, който да описва такъв прост метод за получаването на кларитромицинова форма с контролирано освобождаване, даващ възможност за избран и рН-независим профил на освобождаване на активното вещество за повече от 24 h.

Техническа същност на изобретението

Обектът на изобретението е нова матрица за контролирано освобождаване на кларитромицин или негови производни, която включва смес от мастен, водонеразтворим компонент съществуващ като главен носител на поддържано освобождаване, и хидрофилен компонент който във водна среда набъбва, образува гел или се сгъстява и образува вискозен слой през който разтвореното, разтопено активно вещество дифундира, така се въздейства на структурата и консистенцията на цялата матрица.

Към тази базова матрица може да бъде добавен умокрящ агент, повърхностно-активно вещество което прави мека матрицата и свързва заедно двата вида компоненти и допринася за полесното разтваряне на активното вещество. Резултатът е матрична система която посредством смесен механизъм на ерозия на таблетката и дифузия освобождава разтвореното и/или разтопено активно вещество през вискозния слой.

Вероятно за допълнително въздействие на профила на освобождаване на активното вещество, към матрицата може по желание да бъде добавен рН модулатор, който е алкално вещество, например фосфатен буфер, въздействащ на частта на освободеното активно вещество в стомаха по отношение на червата или намаляващ влиянието на общоприетото ниво на киселинност във всяка специална част на храносмилателния тракт.

Между мастните компоненти, използвани във вариантите на настоящото изобретение, подходящи са триглицериди на висши наситени мастни киселини, такива като палмитинова киселина, стеаринова киселина и бехенова киселина, за предпочитане глицерил бехенат, хидрогенирани

масла (напр. растителни масла или рициново масло), карнаубски восък и подобни. Съдържанието на мастния компонент в матрицата възлиза на около 10-36% от масата на таблетката.

Глицероловият бехенат е липидно вещество, много често използвано като смазващо вещество, с допълнително благоприятно свойство, което при по-високи концентрации поддържа освобождаването на активните вещества. Химически, той е смес от глицеролови естери на бехенова/докозанова киселина (C_{22}) с ниско съдържание на моно-бехенат и точка на топене 69-74°C.

Като хидрофилен компонент избраните вещества, които увеличават вискозитета на микроколната среда, са суспендируеми, стабилизират общоприетия вискозен слой и могат също да имат способността да размекват мастните компоненти на матрицата. Подходящи вещества са алкилзаместени целулозни естери, за предпочитане хидроксипропил метилцелулоза (HPMC), повече за предпочитане HPMC с нисък вискозитет, мастни алкохоли (например, цетилови, стеарилови, кетостеарилови алкохоли), полизахариди (напр. ксантанова смола, гуарова смола, акация), адсорбенти с голяма специфична повърхност (напр. Mg-Al-силикати) и други подобни. Съдържанието на хидрофилния компонент на матрицата възлиза на около 5-18% от масата на таблетката.

HPMC е целулозен етер, обикновено използван за увеличаване на вискозитета на околната среда, но едновременно той също влияе на скоростта на освобождаване на активните вещества. Използвани са нисковискозни видове на HPMC, които имат вискозитети (незначителни за 2% воден разтвор при 20°C) до около 40 cP и M_n до около 20000 (определено по метода на осмотичните налягания).

Установено е, че чрез комбиниране на глицеролов бехенат и HPMC се получава изключително ефективна матрица за поддържане и контролиране освобождаването на активното вещество, тъй като при контакт с водна среда тя набъбва и чрез това се разхлабва липидната структура и се прави възможно да се освободи кларитромицина чрез дифузия през вискозния слой при едновременна ерозия на матрицата, т.е.

на таблетката. Съотношението между липофилния и хидрофилния компоненти може да бъде между 2:1 и 10:1.

Като повърхностноактивни вещества, могат да бъдат използвани анионните, например натриев докузат, натриев лаурил сулфат, и нейонните. Съдържанието на повърхностноактивното вещество възлиза на около 0.5-3% от масата на таблетката.

Натриевият докузат е анионно повърхностноактивно вещество, което в дадената комбинация допринася за по-равномерно умокряне на липидната структура и чрез това се създават възможности за хидратирането и набъбването на матрицата и става възможна повторяема дифузия на кларитромицина от матрицата.

Таблетки с кларитромицин могат също да бъдат лакирани, например, със суспензия базирани на смес от HPMC и хидроксипропил целулоза (HPC), по конвенционален метод или профила на освобождаването на кларитромицин да се модулира чрез прилагането на киселинноустойчиво покритие като HPMC-фталат.

Отлично свойство на формата от настоящото изобретение в сравнение с предварителното ниво на техниката е проста технология на приготвяне, тъй като всички компоненти са при стайна температура, само хомогенно се смесват заедно, пресяват се и директно се пресоват в таблетки, затова не са необходими вода или каквито са други разтворители.

Важно технологично предимство на формата от настоящото изобретение е също факта, че няма необходимост от допълнителни смазващи вещества, тъй като глицероловия бехенат, като носител на контрола по освобождаването, има добри смазващи свойства.

Скоростта на разтваряне на кларитромицина, *in vitro*, от две матрични проби с контролирано освобождаване за над 24 h се измерва при температура 37°C, през първия час при pH = 3.0 и през следващите 23 h при pH 6.8. Те са показани на фигури 1 и 2.

Примери за изпълнение на изобретението

Изобретението се обяснява, но по никакъв начин не ограничава, чрез следните примери.

Пример 1.

Състав на една таблетка:

кларитромицин	500 mg
глицеролов бехенат (компритол 888)	350 mg
HPMC (E50-LV P)	150 mg
Лактоза	150 mg

Тест за разтваряне:

Профилът на разтваряне е показан на фиг. 1.

Пример 2.

Съставът е същия както в пример 1 само,
че вместо 34.5 g лактоза се използва същото
количество Na-докузат.

Пример 3.

Състав на една таблетка:

кларитромицин	500 mg
глицеролов бехенат (компритол 888)	350 mg
HPMC (E50-LV P)	150 mg
лактоза	131.905 mg
NaH ₂ PO ₄	49.538 mg
Na ₂ HPO ₄	2.607 mg
Na-докузат	5.95 mg

Тест за разтваряне:

Профилът на разтваряне е показан на фиг. 2.

Пример 4.

Състав на една таблетка:

кларитромицин	500 mg
глицеролов бехенат (компритол 888)	350 mg
HPMC (E15-LV P)	150 mg
поливинил пиролidon (K25)	60 mg
микрокристална целулоза	40 mg
стеаринова киселина	15 mg
SiO ₂ (аеросил 200)	5 mg
талк	5 mg
Са-стеарат	25 mg

Пример 5.

Състав на една таблетка:

кларитромицин	500 mg
глицеролов бехенат (компритол 888)	350 mg
HPMC (E50-LV P)	150 mg
поливинил пиролidon (K 25)	60 mg
микрокристална целулоза	40 mg
стеаринова киселина	15 mg
SiO ₂ (аеросил 200)	5 mg
талк	5 mg
Са-стеарат	25 mg

Пример 6.

Съставът на таблетката е същия както в
примери 1-5 само, че върху таблетката е употре-
бено също киселинно-устойчиво покритие със
следния състав:

HPMC-фталат	28.75 mg
триетил цитрат	2.875 mg
жълт пигмент (Fe-оксид)	0.822 mg
TiO ₂	0.514 mg
талк	4.039 mg

Патентни претенции

1. Фармацевтична форма за перорално ед-
нократно дневно приложение, характеризираща
се с това, че съдържа кларитромицин или него-
ви производни и смес от мастен и хидрофилен
компонент.

2. Фармацевтична форма съгласно претен-
ция 1, характеризираща се с това, че в допълне-
ние към дадените компоненти съдържа повърх-
ностно-активно вещество.

3. Фармацевтична форма съгласно претен-
ция 1, характеризираща се с това, че в допълне-
ние към дадените компоненти съдържа pH
модулятор.

4. Фармацевтична форма съгласно претен-
ция 1, характеризираща се с това, че в допълне-
ние към дадените компоненти съдържа други
фармацевтично приемливи добавки.

5. Фармацевтична форма съгласно претен-
ция 1, характеризираща се с това, че мастният
компонент е глицерил бехенат.

6. Фармацевтична форма съгласно претен-
ция 1, характеризираща се с това, че хидрофил-
ният компонент е хидроксипропил метилцелуло-
за с вискозитет до 40 cP, определен за 2% воден
разтвор при 20°C и Мп до 20000, определено по
метода на осмотичните налягания.

7. Фармацевтична форма съгласно претен-
ция 6, характеризираща се с това, че хидрок-
сипропил метилцелулозата има вискозитет око-
ло 15 cP.

8. Фармацевтична форма съгласно претен-
ция 2, характеризираща се с това, че повърх-
ностно-активното вещество е натриев докузат.

9. Фармацевтична форма съгласно претен-
ция 3, характеризираща се с това, че pH моду-
лятора е фосфатен буфер.

10. Фармацевтична форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че е под формата на таблетка.

11. Фармацевтична форма съгласно претенция 10, характеризираща се с това, че таблетката е лакирана.

12. Фармацевтична форма съгласно претенция 10, характеризираща се с това, че върху таблетката е употребено киселинно-устойчиво покритие.

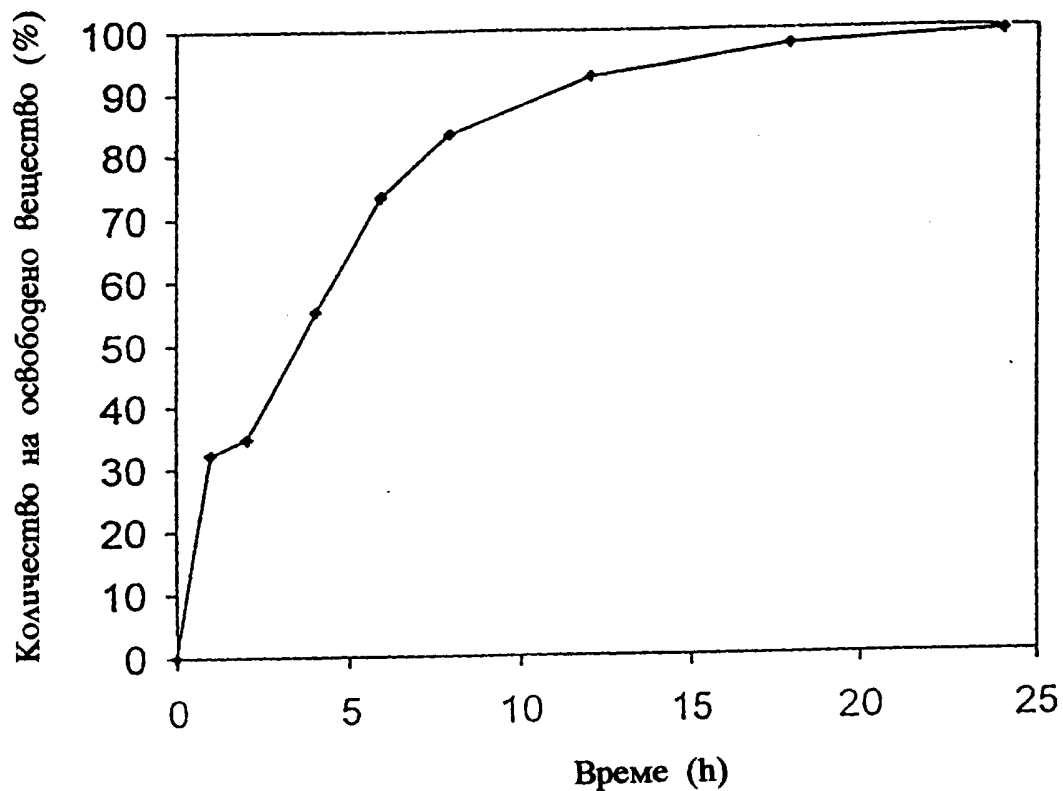
13. Метод за получаване на фармацевтична съгласно претенция 1, характеризиращ се с

това, че включва хомогенно смесване, пресяване и директно пресоване в таблетки без използване на разтворители.

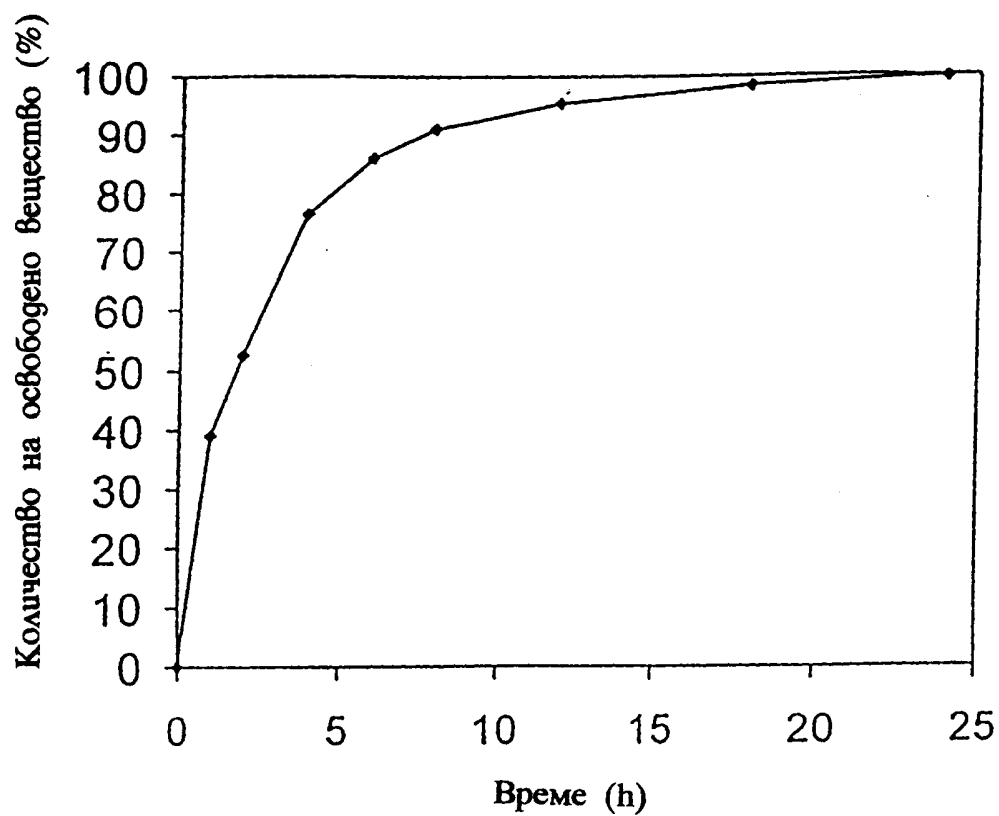
14. Фармацевтична форма за перорално 5 еднократно дневно приложение, характеризираща се с това, че се получава съгласно метода от претенция 13.

15. Фармацевтична форма съгласно претенции 1 до 12 за използване при лечение и профилактика на бактериални инфекции. 10

Приложение: 2 фигури



ФИГ. 1



ФИГ. 2

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М.Станкова

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 63946

Тираж: 40 ВК