

67.918/SZE

Kivonat

A találmány tárgyát a sildenafil nevű vegyület gyógyszerkészítményei képezik.

67.918/SZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SILDENAFIL ^{TALÁLMÁNY}
Gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát a sildenafil nevű vegyület új gyógyszerkészítményei képezik, különös tekintettel a gyorsan széteső, szájon át történő bevitelre alkalmas adagolási formákra, melyek a sildenafilt szabad bázis alakjában tartalmazzák.

A sildenafil nevű vegyületet (5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilszulfonil)-fenil]-1,6-dihidro-1-metil-3-propilpirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-on) valamint gyógyszerészetileg elfogadható sóit az EP-B-0463756 számú európai szabadalmi kérelemben írják le és kérvényezik. Alkalmazásukat a férfiak erekciós zavarainak (impotencia) valamint a nők szexuális zavarainak kezelésére a WO94/28902 számú nemzetközi szabadalmi kérelem írja le és kérvényezi. Mint a legtöbb olyan vegyület esetében, amelyet humán betegek kezelésére fejlesztenek ki, itt is a szájon át történő beadás az előnyös, és emiatt kezdetben egy oldható só alakjában való alkalmazás volt az előnyös, amely biztosította a gyors felszívódást és a jó biológiai hozzáférhetőséget. Emiatt esett a választás a citrát sóra, amely könnyen oldódó és nem toxikus só, és amellyel klinikai vizsgálatokat is végeztek, sőt néhány országban engedélyezték is forgalmazását.

Míg a citrát só tökéletesen megfelelőnek bizonyult a hagyományos kapszula vagy tablettá formájában történő beadás szempontjából, némi gondot jelentett, hogy a termék kellemetlen, keserű ízű.

Bizonyos alkalmazások szempontjából kívánatos egy olyan készítménnyel rendelkezni, amely gyorsan szétesik a szájban. A szájban történő szétesés sebességének növelése elősegíti a készítmény beadását bizonyos betegek esetében, és javíthatja a hatóanyag felszívódásának sebességét is. A 3,885,026 és 4,134,943 sz. USA szabadalmakban porózus és gyorsan széteső tablettákat írnak le. Szintén porózus és gyorsan szétmálló, nagyobb hatású tabletták szerepelnek az EP-B-0620728 sz. európai szabadalomban. Az ilyen tabletták összeállításakor egy könnyen olvadó kötőanyagot, egy szétesést elősegítő anyagot és egy illékony komponenst elegyítenek, mely utóbbi a tablettát alkotó összetevőknek tablettává formázása után eltávolítható a tablettából.

A fentiekben leírt gyorsan széteső szilárd adagolási formákkal kapcsolatban felmerülő egyik probléma az, hogy a beteg érzékeli a gyógyszerészeti aktív anyag ízét a tablettá szájban történő szétesése során. Egyes gyógyszerészeti aktív anyagok esetében, ha csak kissé kellemetlen az íz, édesítőszer vagy ízesítő anyag alkalmazásával elfedhető és ezáltal elfogadhatóvá tehető ez az íz. Ezzel az eljárással azonban nem fedhető el teljesen a sildenafil-citrát íze. Az íz elfedésének egy másik módja a mikrokapszulákba zárás, amikor egy polimer bevonatot alkalmazunk, amely megvédi a hatóanyagot, amíg az a szájban tartózkodik; ez az eljárás azonban igen összetett és drága, ezenkívül biológiai megfelelési problémák is felléphetnek. A WO96/13252 számú szabadalom egy alternatív megközelítést ír le a gyógy-

szerészetileg aktív anyag vízben kevésbé oldódó alakjának alkalmazásával. Habár ez a megközelítés elméletileg lehetséges, a gyakorlatban gyakran nehéz a hatóanyag számára olyan alakot találni, amely eléggé oldhatatlan ahhoz, hogy ízetlen legyen a szájbán, mivel a nyelv nagyon kis mennyiségű anyagot képes érzékelni, főleg ha annak erőteljes íze van. Ezenkívül arra is szükség van, hogy a termék oldhatatlan alakja a lenyelést követően feloldódjon, hogy felszívódhasson a vérkeringésbe.

A jelen találmány ahhoz a felismeréshez kapcsolódik, hogy a sildenafil szabad bázis alakjában rendkívül kevésbé oldódik vízben és nyálban, ami különösen alkalmassá teszi szájon át szedhető gyógyszerkészítményekben történő alkalmazásra, mivel gyakorlatilag ízetlen. Ezen túlmenően, az is kiderült, hogy a sildenafil szabad bázis alacsony oldhatósága ellenére hatékonyan felszívódik a gyomorból vagy a bélrendszerből, és az ilyen készítmények lehetővé teszik, hogy a hatóanyag vérplazmaszintje gyakorlatilag megegyezzen azokkal a készítményekkel amelyekben a sildenafil-citrát oldat, hagyományos tabletták illetve kapszula formájában van jelen.

A találmány ennek megfelelően gyógyszerkészítményt szolgáltat, amely a szájbán szétesik, és amely sildenafil szabad bázist tartalmaz egy gyógyszerészetileg alkalmas hordozóval együtt.

Különösen előnyösek az olyan, szájbán széteső gyógyszerészeti készítmények, amelyek a sildenafil szabad bázist egy olyan gyógyszerészeti hordozóval együtt tartalmazzák, amely gyorsan szétesik a szájbán.

A szájon át történő bevételre alkalmas gyógyszerkészítményekkel kapcsolatban jelen esetben a "gyorsan széteső" kifejezés alatt tablettát, ostyát

vagy más olyan szilárd adagolási formát értünk, amely 37°C-on 60 másodperc vagy annál rövidebb időtartam, előnyösen 5 és 10 másodperc közötti időtartam alatt szétesik vízben. Bármely készítmény szétesési képességét szabványos gyógyszerészeti módszerekkel mérhetjük, például a WO96/13252 sz. szabadalomban leírt eljárás szerint, amely hasonló a Tabletták Szétesési Tesztjéhez (B.P.1973), amely leírását a 1548022. sz. brit szabadalomban találhatjuk. Az eljárást a teljesség kedvéért a későbbiekben említjük.

A találmány egy sajátos megtestesülésében egy sildenafil szabad bázist tartalmazó orális szilárd dózis forma állítható elő egy vízdoldható kötőanyag és egy illékony komponens alkalmazásával, mely utóbbit a tablettá alkotórészeinek összeállítása és sajtolása után eltávolítunk és így igen porózus tablettákat állítunk elő.

A jelen megtestesülésben a tablettát az EP-B-0620728 sz. szabadalomban leírt eljárás szerint állítjuk elő. Az eljárás magában foglalja a) a vízdoldható, olvadékony kötőanyag, legalább egy töltőanyag valamint a sildenafil szabad bázis egyesítését és tablettává sajtolását, b) az említett tablettában az említett kötőanyag megolvasztását és c) az említett kötőanyag megszilárdítását.

A vízdoldható olvadékony kötőanyag, melyet a végső tablettá erősségének növelésére alkalmazunk, általában 20°C és 100°C közötti, előnyösen 40°C és 70°C közötti olvadásponttal rendelkezik. A kötőanyag olvadáspontja általában 20°C fölött van, mivel az alkotórészek összekeverését rendszerint ezen a hőmérsékleten végezzük, és a kötőanyagnak szilárdnak kell lennie a

keverési hőmérsékleten. Természetesen, ha alacsonyabb hőmérsékleten végezzük az összekeverést, alacsonyabb olvadáspontú kötőanyag is felhasználható, amely azon a hőmérsékleten szilárd.

A kötőanyag olvadáspontja rendszerint nem magasabb 100°C-nál, mivel a kötőanyag megolvadásának olyan hőmérsékleten kell történnie, amely nem befolyásolja nemkívánatosan a gyógyszerészetileg aktív anyag működését. Például, a kötőanyag olvadáspontjának alacsonyabbnak kell lennie a gyógyszerészetileg aktív anyag, valamint bármelyik jelenlévő kötőanyag lebomlási hőmérsékleténél.

A találmány e megtestesülésében szereplő tablettákban alkalmazott olvadékony vízdoldható kötőanyag mennyisége jellegzetesen 5 tömeg% és 40 tömeg% között van, előnyösen 8 tömeg% és 25 tömeg% között, a tablettákra vonatkoztatva. Tanácsos elkerülni, hogy az olvadékony vízdoldható kötőanyag feleslegben legyen jelen, mivel a tabletták eldeformálódhatnak a kötőanyag olvadása közben, míg ha a kötőanyag nem elégséges mennyiségben van jelen, a megfelelő erősség nem érhető el.

Az alkalmas olvadékony vízdoldható kötőanyagok közé tartoznak az 1,500 és 20,000 közötti molekulasúlyú polietilén-glikolok (PEG), mint a PEG 3350 (o.p. 58°C) és a PEG 8000 (o.p. 62°C), a szacharóz-észterek, mint a szacharóz-monosztearát (o.p. 49-56°C) és a szacharóz-monopalmitát (o.p. 40-48°C), az etoxilált zsírsavak, mint a polioxietilén(40)-sztearát (o.p. 47°C) (Myrij-52S), és az etoxilált alkoholok, mint a polioxietilén(23)-laurilészter. Ezek az olvadékony vízdoldható kötőanyagok lehetővé teszik, hogy olyan tablettákat állít-

sunk elő, melyek gyorsabban szétesnek a szájban, pl. 10 másodpercnél rövidebb idő alatt, sőt, olyan rövid idő alatt is, mint 1-5 másodperc.

Az olvadékony vízzoldható kötőanyagot a töltőanyaggal illetve töltőanyagokkal és a gyógyszerészetileg hatásos vegyülettel bármilyen tetszőleges sorrendben összekeverhetjük. A kötőanyagot száraz állapotban, vagy valamely oldószerben (mint pl. alkohol, izopropanol vagy víz) feloldva adhatjuk az elegyhez. Ha a feloldott kötőanyagot adjuk a tablettá többi összetevőjéhez, nedves granulátumok keletkeznek. Ha kívánatos, a sildenafilt a nedves granulátum szárítása után adjuk a keverékhez. Az elegyített tablettá-összetevőket rendszerint őröljük és tablettázó nedvesítőszerrel elegyítjük, mielőtt a száraz összetevőket tablettákká sajtolnánk.

A tablettában alkalmazott töltőanyagok szokásosan ismeretesek, illetve azok, melyeket a Remington's Gyógyszerészeti Tudományok, 18. Kiadás (1990) tartalmaz, különösen az 1633. és 1638. oldalak között. Ezek az anyagok szolgáltatják a megfelelő feldolgozási és sajtolási jellemzőket a tablettákeveréknek tablettásajtolás előtt, illetve a kész tablettának. A töltőanyagok között említhetjük a hígítóanyagokat, a kötőanyagokat, a nedvesítőszereket, az ízesítőket és az édesítőszereket. A találmányban alkalmazott tipikus hígítók a vízzoldható hígítók, mint a mannitol, a xilitol, a szacharóz, a laktóz és a nátrium-klorid. A találmányban alkalmazható kötőanyagok összetartó erőt adnak a tablettának. Ezek közé tartoznak, a találmányban alkalmazott vízzoldható olvadékony kötőanyagok mellett, a keményítő, a zselatin, a mikrokristályos cellulóz, valamint a cukrok, mint a szacharóz, a glükóz, a dextróz és a laktóz. Amint

a fentiekből kitűnik, ugyanabban a tablettakészítményben ugyanazt a töltőanyagot különböző célokra lehet felhasználni.

A tablettában jelen lehet egy olyan anyag, amely a tablettá szétesésének sebességét növeli a szájon át történő bevétel után. Ilyen anyagok például a cellulózok, mint a karboximetil-cellulóz, a keményítők, az agyag, az alginok, a gumik és a keresztkötéses polimerek, mint például a keresztkötéses polivinil-pirrolidon (PVP-XL).

A találmány ezen aspektusának megtestesülésében egy illékony anyag is jelen van a tablettá-készítményben. A tablettá alkotórészeinek összekeverése és sajtolása után az illékony komponenst atmoszferikus vagy csökkentett nyomáson történő melegítéssel eltávolítjuk a tablettákból, és így porózus tablettákat kapunk. Egy előnyös eljárásban a tablettákat állandó nitrogén-bevezetés mellett 50-60°C-ra melegítjük, amíg az illékony komponens teljesen el nem távozik szublimáció útján. A nitrogén-bevezetés alkalmazásával megelőzhető a sildenafil lebomlása ilyen körülmények mellett, bár 50-55°C közötti hőmérséklet esetén levegő-bevezetés is alkalmazható. Az alkalmas illékony komponensek közé tartoznak a szublimációra hajlamos anyagok, mint a kámfor, a mentol, az urea és a vanillin, illetve az olyan anyagok, melyek a tablettá kötőanyagának olvadáspontján vagy az alatt elbomlanak, mint például az ammónium-bikarbonát. Az illékony összetevő mennyisége 1 és 95 tömeg% között változik, az egyesített tablettá-összetevőkre vonatkoztatva. Például, ammónium-bikarbonát alkalmazása esetén a mennyiség rendszerint 50 tömeg% és 90 tömeg% között változik, mentol használatakor viszont tipikusan 30 tömeg% és

55 tömeg% között van. Előnyösen az illékony komponenst eltávolítjuk az olvasztási lépésben, amikor az összesajtott tablettákat az olvadékony kötőanyag olvadáspontja fölötti hőmérsékletre melegítjük elegendően hosszú időtartamra ahhoz, hogy az olvadékony kötőanyag megolvadjon és az illékony anyag eltávozzon. Mentol alkalmazása esetén az eltávolítás vákuumban körülbelül 40°C-ra történő melegítéssel történik; ammónium-bikarbonát alkalmazásakor vákuumban 60°C-ra történő melegítéssel érhető el a vegyület eltávolítása.

Bármely fenti eljárással előállított tablettákat bevonhatunk egy bevonó anyagból álló vékony réteggel, hogy javítsuk a tabletta felületi egységét. Az alkalmas bevonó anyagok közé tartoznak a diszacharidok, mint a szacharóz, a poliszacharidok, mint a maltodextrinek és a pektinek, valamint a cellulózszármazékok, mint a hidroxipropilmetil-cellulóz és a hidroxipropil-cellulóz. Mindazonáltal, bármely ilyen bevonatnak megfelelően vékonynak és vízzoldhatónak kell lennie, hogy ne akadályozza a tabletta gyors szétesését a szájban.

A következő példákkal szemléltetjük a találmány jellegzetes tulajdonságait:

1. PÉLDA

Az EP-B-0620728 sz. Szabadalomban szereplő eljárás szerint igen porózus tablettát állítunk elő, mely gyorsan szétesik a szájban.

A 2., 3., 4. és 5. számú összetevőket összeverjük és nedvesen granuláljuk etanol segítségével. A száraz granulátumokat megőröljük, majd összekeverjük az 1., 6., 7., 8., 9. és 10. számú összetevőkkel. A végső keveréket

12.7 mm (0.5 inch) átmérőjű tablettákká sajtoljuk. Ezeket a tablettákat ezután 50-60°C-ra melegítjük állandó nitrogénáramban, amíg az ammónium-bikarbonát teljesen el nem szublimál.

ÖSSZETEVŐ		MG/TABLETTA
1	sildenafil (szabad bázis)	50.00
2	ammónium-bikarbonát	308.00
3	mannitol	44.7
4	polietilén-glikol 3350	5.6
5	hidroxipropil-cellulóz	11.2
6	nátrium-szaccharinát	3.6
7	komprimálható cukor	19.00
8	szilikon-dioxid	2.4
9	banán ízesítés	23.90
10	nátrium-sztearil-fumarát	4.8
11	magnézium-sztearát	4.8

Megjegyzések:

(2) Pórusformáló anyag, nincs jelen a végső adagolási formában.

(4) A PEG 3350-t, egy oldható polietilén-glikolt, melynek olvadáspontja 58°C, olvadékony kötőanyagként alkalmazzuk a készítményben.

(5) Tabletta-nedvesítő.



Az így előállított tabletták igen porózus szerkezetűek, amelyek bevétel után gyorsan szétesnek a szájban, emellett kellemes ízűek.

2. PÉLDA

Az 1. Példa szerinti eljárást alkalmazzuk a töltőanyagok mennyiségét a következő tartományokból választva:

ÖSSZETEVŐK		MG/TABLETTA
1	sildenafil (szabad bázis)	50
2	ammónium-bikarbonát	240-360
3	mannitol	40-100
4	polietilén-glikol 3350	5-20
5	hidroxipropil-cellulóz	0-15
6	nátrium-szaccharinát	0-6
7	komprimálható cukor	0-40
8	szilikon-dioxid	0-5
9	banán ízesítés	0-50
10	nátrium-sztearil-fumarát	2-7
11	magnézium-sztearát	2-7

Az így kapott tabletták igen porózus szerkezetűek, amelyek bevétel után gyorsan szétesnek a szájban, emellett kellemes ízűek.

3. PÉLDA

Az 1. Példa szerinti eljárást alkalmazzuk a töltőanyagok mennyiségét a következő tartományokból választva:

ÖSSZETEVŐK		MG/TABLETTA
1	sildenafil (szabad bázis)	50
2	ammónium-bikarbonát	240-360
3	mannitol	40-100
4	polietilén-glikol 3350	5-20
5	hidroxipropil-cellulóz	0-15
6	nátrium-sztearil-fumarát	2-7
7	magnézium-sztearát	2-7

Az így kapott tabletták igen porózus szerkezetűek, amelyek bevétel után gyorsan szétesnek a szájbán, emellett kellemes ízűek.

A szétesési sebesség mérése

Készülék

Egy 80-100 mm hosszú üveg vagy alkalmas műanyag cső, melynek belső átmérője körülbelül 28 mm, külső átmérője körülbelül 30-31 mm, alsó végéhez, mintegy kosarat képezve, egy rozsdamentes fémháló-korong csatla-

kozik, mely megfelel egy No. 1.70 szűrő (B.P. 1973, A136. Oldal) követelményeinek.

Egy lapos alapú üveghenger, melynek belső átmérője körülbelül 45 mm, és amely vizet tartalmaz, a vízoszlop magassága 36°C és 38°C közötti hőmérsékleten nem kevesebb mint 15 cm.

A kosarat középpontosan felfüggesztjük a hengerben oly módon, mely lehetővé teszi hogy a kosarat reprodukálhatóan lehessen felhúzni és leengedni úgy, hogy a legfelső helyzetében a fémháló éppen érintse a víz felszínét, a legalsó helyzetében pedig a kosár felső szélé éppen a víz felszíne fölött legyen.

Eljárás

A gyógyszernek egy adagot jelentő mennyiségét a kosárba helyezzük és a kosarat úgy emeljük és süllyesztjük, hogy a teljes fel-le irányuló ciklust percenként harmincszor végezzük el. A gyógyszeradag akkor esett szét, ha nem maradnak részecskék a háló fölött.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy, a szájbán széteső gyógyszerkészítmény, amely a sildenafil szabad bázist egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt tartalmazza.

2. Egy, az 1. igénypont szerinti, szájbán széteső gyógyszerkészítmény, amely a sildenafil szabad bázist egy olyan gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt tartalmazza, amely gyorsan szétesik a szájbán.

3. Egy, a 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a készítményt olyan módszerrel állítjuk elő, melynek lépései közé tartoznak:

- (a) egy vízzoldható, olvadékony kötőanyag, legalább egy töltőanyag és a sildenafil szabad bázis összekeverése és tablettává sajtolása;
- (b) az említett tablettában az említett kötőanyag megolvasztása és
- (c) az említett kötőanyag megszilárdítása.

4. Egy, a 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az említett kötőanyag a polietilén-glikol, egy szacharóz-észter, egy etoxilált zsírsav vagy egy etoxilált alkohol.

- ## A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám
 szabadelni ügyvivő
 az S. E. Á. M. Nemzetközi
 Szabadelni Szervezete
 P-100, Budapest, Magyarorszag 119.
 Telefon: 31-214930, Fax: 31-214923

1971
with
2002 JUN 26