

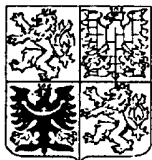
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 128

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2293-96**

(22) Přihlášeno: **30. 01. 95**

(30) Právo přednosti:
03. 02. 94 GB 94/9402029

(40) Zveřejněno: **15. 01. 97**
(Věstník č. 1/97)

(47) Uděleno: **22. 03. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **12. 05. 99**
(Věstník č. 5/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/00319**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/20964**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁶:

A 61 K 31/445

A 61 K 47/48

(73) Majitel patentu:

**SMITHKLINE BEECHAM P. L. C., Brentford,
GB;**

(72) Původce vynálezu:

**Leonard Graham Stanley, Welwyn Garden
City, GB;**

Cooper David, Welwyn Garden City, GB;

(74) Zástupce:

**Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**

(54) Název vynálezu:

**Orální kapalný farmaceutický prostředek
obsahující komplex paroxetinu s
Amberlitem IRP-88 a jeho použití**

(57) Anotace:

Orální kapalný farmaceutický prostředek, který obsahuje komplex paroxetinu s Amberlite IRP-88, tedy kopolymerem draselné soli kyseliny methakrylové s divinylbenzenem, a jeho použití k přípravě léčiva pro ošetřování nebo prevenci deprese, kombinace stavů úzkosti a deprese, obsesních kompulzních chorob, panických stavů, bolesti, obezity, senilní demence, migrény, chorobné hladovosti, chorobného nechutenství, sociální fobie a deprese vznikající z předmenstruačního napětí a adolescence.

CZ 285 128 B6

Orální kapalný farmaceutický prostředek obsahující komplex paroxetinu s Amberlitem IRP-88 a jeho použití

5 Oblast techniky

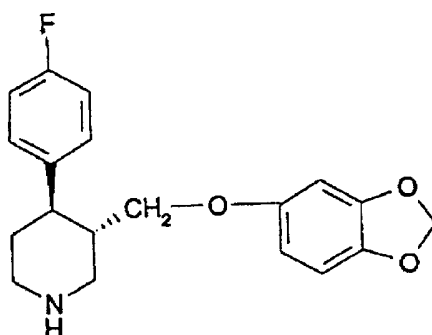
Tento vynález se týká nových prostředků a jejich použití pro ošetřování a/nebo prevenci určitých chorob.

10

Dosavadní stav techniky

US patent č. 4 007 196 popisuje určité sloučeniny, které mají antidepresivní aktivitu. Jedna zvláštní sloučenina zmíněná v tomto patentu je známa jako paroxetin a má vzorec

15



Tato sloučenina je schválena pro humánní použití a v řadě zemí celého světa je prodávána jako antidepresivní přípravek.

20

Veškerý paroxetin prodaný až do současnosti byl ve formě orálních tablet určených k polykání.

Mnozí lékaři vyjádřili požadavek, aby mohli předepisovat orální kapalný prostředek obsahující paroxetin. Někteří lékaři rovněž připravují svůj vlastní orální kapalný prostředek tím, že rozdrtí obvyklé tablety určené k polykání a smíchají vzniklý prášek s vodou. Takový orální kapalný prostředek však má velký počet nevýhod. Především paroxetin má velmi hořkou chuť, která si zasluhuje vysokou pozornost, pokud se tato sloučenina podává jako orální kapalina. Za druhé, takové orální kapalně prostředky mají málo stabilní jakost a poloviční dobu života pouze několik dnů.

30

WO 91/13612 se týká farmaceutických prostředků s vytrvalým uvolňováním účinné látky, ve kterých je léčivá látka v komplexu s iontoměničovou pryskyřicí. Zvláštní iontoměničová pryskyřice popsána v této publikované patentové přihlášce je Amberlite IRP-69.

Jestliže se Amberlite IRP-69 použije k přípravě komplexu s paroxetinem, zjistí se, že zatímco chuť je účinně maskována, prostředek má nepříjemně nízkou biologickou dostupnost, pokud se porovná s tabletami k polykání.

Nyní bylo nalezeno, že Amberlite IRP-88, tedy kopolymer draselné soli kyseliny methakrylové s divinylbenzenem, se může používat k přípravě komplexu s paroxetinem, který má trvale maskovanou chuť, a komplex projevuje přijatelnou biologickou dostupnost, v porovnání s běžnými tabletami k polykání.

40

Podstata vynálezu

Tento vynález se proto týká orálního kapalného farmaceutického prostředku, který obsahuje komplex paroxetinu s Amberlitem IRP-88.

5

Amberlite IRP-88 je komerčně dostupný od firmy Rohm & Haas v jakosti přijatelné pro farmacii.

10

Orální kapalný farmaceutický prostředek se připravuje obvyklým způsobem, jako vzájemným smícháním paroxetinu a Amberlite IRP-88 ve vodném prostředí. Účelné je, aby Amberlite IRP-88 a paroxetin byly přítomny v poměru 1:1 až 2:1. Mělo by se vzít v úvahu, že vlastnosti způsobující vynikající maskující chuť se dosahují při poměru 2:1.

15

Mohou se také přidávat jiné farmaceuticky přijatelné excipienty, jako zahušťovadla, jako je Keltrol (polysacharid nebo xanthanová guma) a/nebo Avicel (obzvláště Avicel CL 611, co jest směs mikrokrytické celulózy a natriumkarboxymethylcelulózy), dispergační činidla, jako je propylglykol, přípravky udržující vlhkost, jako je glycerol, ochucovadla, jako je sorbitol a sodná sůl sacharinu, pufrující činidla, jako je kyselina citronová a citrát sodný, konzervační prostředky, jako je benzoát sodný a směsi methylparabenu a propylparabenu (para-hydroxybenzoáty), umělé barviva, jako je žlutá FD&C Yellow No. 6 (Sunset Yellow, dvojsodná sůl kyseliny 6-hydroxy-5-[(4-sulfofenyl)azo]-2-naftalensulfonové), ochucovadlo, jako je přírodní pomerančová a/nebo citronová příchut' Givaudan Neutral Orange a Givaudan Natural Lemon (citrusová příchut' přírodního původu obsahující esenciální oleje v různém množství), a přípravky zabráňující pění, jako je silikonový protipěnívý přípravek (speciální excipient obsahující dimethylsilikonový polymer s terminálním trimethylsiloxanem jako aktivní složkou).

20

Výhodné množství pufrujícího činidla se řídí tak, že se dosahuje hodnoty pH 4 až 6. Nejvýhodnější hodnota pH je 4,5 až 6,0.

30

Množství použitého paroxetinu se upravuje tak, že v jediné dávce je terapeuticky účinné množství paroxetinu. Výhodně jednotková dávka obsahuje od 10 do 100 mg paroxetinu (měřeno jako volná báze). Výhodnější množství paroxetinu v jednotkové dávce odpovídá 10, 20, 30, 40 nebo 50 mg. Nejvýhodnější množství paroxetinu v jednotkové dávce odpovídá 20 mg paroxetinu. S výhodou objem kapaliny v jednotkové dávce je v rozmezí od 5 do 20 ml, obzvláště výhodně činí 10 ml.

35

Výhodně použitý paroxetin v prostředku je ve formě hemihydrátu hydrochloridu, který se může připravit podle způsobu naznačeného v US patentu č. 4 721 723.

40

Vhodné způsoby pro přípravu paroxetinu zahrnují takové způsoby, které jsou popsány v US patentech č. 4 009 196, 4 902 801, 4 861 893 a 5 039 803 a v PCT/GB/93/00721.

45

Je třeba poznamenat, že paroxetin se zejména používá při ošetřování deprese, avšak paroxetin se může také používat pro ošetřování kombinace stavů úzkosti a deprese, obsesních kompulzních chorob, panických stavů, bolesti, obezity, senilní demence, migrény, chorobné hladovosti, chorobného nechutenství, sociální fobie a deprese vznikající z předmenstruačního napětí a adolescence.

50

Tento vynález proto také poskytuje způsob ošetřování nebo prevence jakékoli z výše uvedených chorob, který zahrnuje podávání účinného nebo profylaktického množství orálního kapalného farmaceutického prostředku, jenž obsahuje komplex paroxetinu s Amberlitem IRP-88, poškozenému potřebujícímu takové ošetření.

Tento vynález dále skýtá použití orálního kapalného farmaceutického prostředku, který zahrnuje komplex paroxetinu s Amberlitem IRP-88, při přípravě léčiva pro ošetřování nebo prevenci výše jmenovaných chorob.

- 5 Tento vynález ještě dále poskytuje farmaceutický prostředek pro použití při ošetřování nebo prevenci výše jmenovaných chorob, který obsahuje komplex paroxetinu s Amberlitem IRP-88 smíchaný s farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou.

10 Příklady provedení vynálezu

Dále uvedené příklady slouží k ilustraci tohoto vynálezu.

15 Příklad 1

Poměr Amberlite IRP-88 k paroxetinu odpovídající 1:1

	mg/10 ml
20 hydrochlorid paroxetinu ⁺	22,8
Amberlite IRP-88 (< 63 µm)	22,8
Keltron	40,0
propylenglykol	350,0
glycerol	350,0
25 sorbitol (70%)	4000,0
kyselina citronová	15,0
citrát sodný	10,0
benzoát sodný	10,0
sodná sůl sacharinu	5,0
30 žlutý Sunset Yellow	0,5
pomerančová příchut' Givaudan Nature Orange	1,0
citronová příchut' Givaudan Natural Lemon	2,0
silikonový protipěnový přípravek	20,0
voda	do 10,0 ml

35

Příklad 2

Poměr Amberlite IRP-88 k paroxetinu odpovídající 2:1

	mg/10 ml
40 hydrochlorid paroxetinu (< 180 µm)	22,8
Amberlite IRP-88 (< 0,074 mm)	40,0*
Avicel CL 611	300,0
45 propylenglykol	500,0
glycerol	500,0
sorbitol (70%)	4000,0
kyselina citronová (bezvodá)	15,0
citrát sodný (dihydrát)	10,0
50 methyl-p-hydroxybenzoát	20,0
propyl-p-hydroxybenzoát	6,0
sodná sůl sacharinu	5,0

	žlut' FD&C Yelow No. 6	0,9
	pomerančová příchut' Givaudan Natural	
	Orange 74338-74	1,0 µl
	citronová příchut' Givaudan Natural	
5	Lemon 74940-74	2,0 µl
	silikonový protipěněnívý přípravek 1510	20,0
	voda	do 10,0 ml

* na bezvodém základě

Příklad 3

Jako je uvedeno výše s tím rozdílem, že se 40,0 mg Keltrolu nahradí 300 mg Avicelu CL 611.

Příklad 4

Jako je uvedeno výše s tím rozdílem, že se použije 15 mg Keltrolu a 300 mg Avicel CL 611 na místo 40 mg Keltrolu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Orální kapalný farmaceutický prostředek pro ošetřování nebo prevenci deprese, kombinace stavů úzkosti a deprese, obsesních kompulzních chorob, panických stavů, bolesti, obezity, senilní demence, migrény, chorobné hladovosti, chorobného nechutenství, sociální fobie a deprese vznikající z předmenstruačního napětí a adolescence, **vyznačující se tím**, že obsahuje komplex paroxetinu s Amberlitem IRP-88, tedy kopolymerem draselné soli kyseliny methakrylové s divinylbenzenem.
2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že poměr paroxetinu k Amberlite IRP-88, tedy kopolymeru draselné soli kyseliny methakrylové s divinylbenzenem, je v rozmezí od 1:1 do 1:2, uvedeno jako hmotnostní poměr.
3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že prostředek je řízen pufrujícím činidlem poskytujícím hodnotu pH od 4 do 6.
4. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že je ve formě jednotkové dávky.
5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že množství paroxetinu v jednotkové dávce odpovídá 10, 20, 30, 40 nebo 50 mg.
6. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že paroxetin je ve formě hemihydrátu hydrochloridu.

7. Použití orálního kapalného farmaceutického prostředku podle nároku 1 k přípravě léčiva pro ošetřování nebo prevenci deprese, kombinace stavů úzkosti a deprese, obsesních kompulzních chorob, panických stavů, bolesti, obezity, senilní demence, migrény, chorobné hladovosti, chorobného nechutenství, sociální fobie a deprese vznikající z předmenstruačního napětí a adolescence.
- 5

10

Konec dokumentu
