

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 60753 B2

5(51) А 61 К 9/22

А 61 К 9/48



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 96105

(22) Заявено на 19.03.92

(24) Начало на действие
на патента от: 19.03.92

Приоритетни данни

(31)

(32)

(33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № на

(45) Отпечатано на 30.05.96

(46) Публикувано в бюлетин № 2
на 29.02.96

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег.

(73) Патентопитежател(и):

Merck & Co. Inc., Rahway, NJ (US)

(72) Изобретател(и):

Robert E. Dempski, Dresher, PA

Gunvant N. Mehta, Lansdale, PA

Joseph C. Saboe, Norristown, PA (US)

(74) Представител по индустриска
собственост:

Георги Цветанов Перев, 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 № 4173626 от 06.11.79

BG 60753 B2

(54) INDOMETHACIN С ДЕПО ИЗЛЪЧВАНЕ

(57) Фармацевтичният продукт е под форма на хапчета, капсулирани в твърда желатинова обвивка. Част от хапчетата са без покритие, с цел незабавно освобождаване на indomethacin за повдигане нивото на плазмата, а останалата част са покрити с полимер за поддържане на плазменото ниво. Обвитите и необвитите хапчета могат да бъдат смесени с нелекарствени хапчета като капсулен гълънител.

3 претенции

(54) INDOMETHACIN С ДЕПО ИЗЛЪЧВАНЕ

Ниво на техниката

Изобретението се отнася до нова фармацевтична форма с депо излъчване на indomethacin.

Формата се състои от капсула, включваща необлечени хапчета indomethacin и нелекарствена смес, осигуряваща веднага усвоим indomethacin за повишаване плазменото ниво и по-бавно излъчване на indomethacin за поддържане на нивото с терапевтични дози в продължителен период от време.

Indomethacin е известен като най-сполучливият нестероиден противовъзпалителен агент за лекуващие на възпалителни процеси като ревматоиден артрит и остеоартрит. В традиционни фармацевтични форми като таблетки и капсули той се поема през стомаха три или четири пъти дневно. Повечето пациенти с такъв терапевтичен режим са обикновено възрастни и често приемат и други таблетки или капсули за лечение на други заболявания като хипертония, депресия или други подобни. Проблемът е да се осигури съдействието на пациента за спазване на специален терапевтичен режим, така че броят на дневните дози да се сведе до минимум. От особено значение е, особено при лечение на ревматоиден артрит, да се поддържа продължителна противовъзпалителна серумна концентрация на indomethacin, което трудно се постига с традиционните му фармацевтични форми. Те бързо се адсорбират, осигуряват висока серумна концентрация и след това бавно се метаболизират до ниски серумни концентрации 3-4 пъти дневно.

С настоящото изобретение се осигурява постепенно излъчваща се форма на indomethacin, която обезпечава продължително противовъзпалително серумно ниво на indomethacin през стомаха само с една доза на всеки 12 часа.

Същност на изобретението

Съгласно настоящото изобретение капсулният продукт с депо излъчване съдържа необвити и обвити хапчета indomethacin и нелекарствени хапчета. Около 35% единична доза от целия indomethacin се получава от необлечени хапове за незабавно излъчване и бързо покачване на плазмените нива. Поддържаща доза от около 65% от целия indomethacin се набавя от хапчета, обвити с бавно разтворим полимер.

Кото пълнител за капсулатия се използват нелекарствени хапчета с магнезиев стеарат като слепващо вещество.

Подробно описание на изобретението

Фармацевтичният продукт с депо излъчване съгласно изобретението, като единична доза представлява капсула, съдържаща 25 до 150 mg indomethacin, представен като:

A/ Хапчета без обвивка, включващи фармацевтични носители и 5-50 mg indomethacin.

B/ Хапчета с обвивка, включващи фармацевтичен носител и 15-145 mg indomethacin, като покритието представлява бавно разтворим материал.

В обвитите и необвити хапчета indomethacin, съставлява 10 до 35% от теглото на хапчето, и е примесен със: свързващо вещество, което съставлява 20-40% от теглото на хапчето като захар, например сукроза, лактоза, сорбитол, манитол, инвертна захар, декстроза, фруктоза или подобните, специално сукроза; второ свързващо вещество, съставляващо около 3 до около 15% от теглото на хапчето, като хидроксипропилметилцелулоза, метилцелулоза, натриев алгинат, натриева карбоксиметилцелулоза, поливинил алкохол, поливинилпиролидон, скорбялна паста, акациев клей, желатин или други;

30 дезинтегриращо вещество съставляващо около 3-15% от теглото на хапчето, като зърнеста скорбяла, или подобни; и разтворител, съставляващ около 10-30% от теглото на хапчето, като микрокристалинова целулоза, алгинилова киселина, лактоза, малтоза, декстроза или подобни.

Хапчетата с обвивка са покрити с бавно разтворим материал, като поливинилацетат, естери на метакрилиновата киселина, етилцелулоза, поливинил алкохол, хидроксипропилметилцелулозен фталат, целулозен ацетат, целулозен ацетат фталат, или подобни.

В единичната дозировка на изобретението е подходящо, но не е необходимо, включване на нелекарствени хапчета за попълване на предвидения обем на капсулата. Това може да бъде всяка призната плацебо смес, но за лесна капсулатия е желателно плацебото да е в размер на частиците, сравним с предварително описаните обвити и необвити хапчета. Нелекарствената част не е решаваща в ново-

въведената фармацевтична единична доза, формираща изобретението. В следващите примери е описан типично нелекарствено хапче:

A/ хапчета indomethacin без обвивка:

Предварително описаните съставки се смесват, смилат и отново се смесват по известните фармацевтични производствени методи. Тогава прахообразната смес се гранулира с пречистена вода и се екструдира във вид на пръчица с диаметър приблизително 1 mm. Гранулираните пръчици се поставят в апарат за плоски или сферични таблетки и получените хапчета се изсушават. Изсушените хапчета се оразмеряват чрез използване на стандартни сита, задържащи хапчетата с размер между около 500 - 1500 μ. Предпочита се размер около 1190 μ /#16 отсъвки/ до около 590 μ /#30 отсъвки/.

B/ Хапчета indomethacin с обвивка:

Обвитите хапове indomethacin се покриват с бавно разтворима обвивка, съобразно възприетите фармацевтични процеси, и след изсушаване се оразмеряват, както хаповете без покритие.

B/ Нелекарствени хапчета

Описаните по-горе съставки без indomethacin се смесват, смилат и отново се смесват, гранулират се с пречистена вода и се екструдират във вид на пръчици с диаметър около 1 mm.

- 5 Пръчиците се поставят в апарат за плоски или сферични таблетки и получените хапчета се изсушават. Изсушените хапчета се оразмеряват, както е описано по-горе и се държат във въздушонепропускливи контейнер. Хапчетата могат също да съдържат фармацевтично приемлив оцветител като син FD & C № 2, червен FD & C №3, или подобни.

- 10 Изискваните количества хапчета indomethacin без обвивка и хапчетата indomethacin с обвивка се селекционират за достигане желаното съдържание indomethacin и постигане желаната степен на излъчване за завършен продукт. Нелекарствените хапчета се добавят според изискванията за постигане на точно възприет обем капсулен пълнеж. Тези материали се смесват със слепващ агент като магнезиев стеарат и се капсулират.
- 15 20

В таблици I-IV са дадени примери за типични капсули:

Таблица 1

indomethacin с депо излъчване капсулна композиция, 75 mg		
На капсула (mg)	Капсулно съдържание	%
80	indomethacin-необвити хапчета	
25	indomethacin	31,25
28	Захар	35,00
5	Хидроксиметилцелулоза	6,25
7	Скорбяла, зърно USP	8,75
15	Микрокристалинова целулоза NF	18,75
165	Indomethacin-обвити хапчета	
50	indomethacin	30,30
56	Захар	33,94
10	Хидроксипропилметилце- лулоза	6,06
14	Скорбяла, зърно USP	8,48
30	Микрокристалинова целулоза NF	18,18

Таблица 1 (продължение)

5	MF, поливинилацетат	3,04
50 съдържа	Бели, хапчета ⁵ плацебо	
25	Захар	50,00
5	Хидроксиметилцелулоза	10,00
6	Скорбяла, зърно USP	12,00
14	Микрокристалинова целулоза NF	28,00
<u>0,5</u>		
<u>295,5</u>	Магнезиев стеарат USP Общо нето тегло	

Таблица 2

Indomethacin с депо освобождаване, капсулно съдържание, 25 mg	
Подробно съдържание	
Ингредиент	mg/капсула
<u>Необвити хапчета Indomethacin</u>	
Indomethacin	60,00
Захар, прахообразна с 3% скорбяла	13,9 %
Хидроксипропилметилцелулоза NF 50 CPS	43,9
60 HG	8,3
Микрокристалинова целулоза NF	23,3
Вода, пречистена USP	-
Скорбяла, USP, зърно	10,6
<u>Обвити хапчета Indomethacin</u>	
Indomethacin,	55,00
Захар, прахообразна с 3% скорбяла	30,3 %
Хидроксипропилметилцелулоза HF 50	33,9
CAPS 60 HG	6,1
Скорбяла, USP, зърно	8,5
Микрокристалинова целулоза HF	18,2
Целулозен ацетат	5,0
Вода, пречистена USP	-
SD3A Алкохол 95 %	-
<u>Бели нелекарствени хапчета</u>	
Захар, прахообразна с 3% скорбяла	69,75
Хидроксипропилметилцелулоза	51,0 %
NF 50 CPS 60 HG	10,0
Скорбяла, USP, зърно	12,0
Микрокристалинова целулоза NF	27,0
Вода, пречистена USP	-
Магнезиев стеарат USP	0,25
Общо капсулно нето тегло	185,0

Таблица 3

Indomethacin с депо излъчване, капсулно съдържание, 150 mg Подробно съдържание	
Ингредиент	mg/капсула
Необвити хапчета Indomethacin:	
Indomethacin	110,00 31,25%
Захар на прах с 3% скорбяла	35,0
Хидроксипропилметилцелулоза	6,25
NF 50 CPS 60 HG	
скорбяла, USP, зърно	8,75
Микрокристилинова целулоза NF	18,75
Вода, пречистена USP	-
Обвии хапчета Indomethacin	330,0
Indomethacin	31,25%
Захар на прах с 3% скорбяла	35,0
Хидроксипропилметилцелулоза	6,25
NF 50 CPS 60 HG	
Скорбяла, USP, зърно	8,75
Микрокристилинова целулоза HF	16,1
Поливинилацетат	5%
Вода, пречистена USP	-
SD3A Алкохол, 95%	-
Нелекарствени хапчета:	99,0
Захар на прах с 3% скорбяла	51,0%
Хидроксипропилметилцелулоза	10,0
NF 50 CPS 60 HG	
IUF.-S,D USP, зърно	12,0
Микрокристилинова целулоза NF	27,0
FD & I син 2, 92% чист оцветител	0,05
Вода, пречистена USP	-
Магнезиев стеарат USP	1,0
Общо капсулно нето тегло	590,0

Таблица 4

Излъчващ Indomethacin капсулно съдържание 75 mg Подробно съдържание	
Ингредиент	mg/капсула
Необвити хапчета Indomethacin:	80,0
Indomethacin	31,25%
Захар на прах с 3% скорбяла	28,00
Хидроксипропилметилцелулоза	8,00

Таблица 4 (продължение)

NF 50 CPS 60 HG	7,00	10,75
скорбяла, USPЛ зърно	25,75	15,75
Микрокристалина целулоза NF	-	-
Вода, пречистена USP		
<u>Обвити хапчета Indomethacin:</u>	165,0	
Indomethacin	30,3%	30,3%
Захар на прах с 3% скорбяла	27,0	25,0
Хидроксиметилцелулоза	10,0	10,0
NF 50 CPS 60 HG	5	7,5
Скорбяла, USP зърно	21,7	22,2
Микрокристалинова целулоза NF	6%	-
Поливинилацетат	-	-
вода, пречистена USP	-	-
SD3A алкохол 95%	-	-
Етил целулоза	-	5%
<u>Нелекарствени хапчета:</u>	49,5	
Захар на прах с 3% скорбяла	45%	54%
Хидроксипропилметилцелулоза	8	9%
NF 50 CSP 60 HG		
Скорбяла USP зърно	14	11%
Микрокристалинова целулоза HF	33%	26%
FD & синьо 2,92% чист оцветител	0,15%	0,3%
Вода, пречистена USP	-	-
Магнезиев стеарат USP	0,5	
Общо капсулно нето тегло	295,0 mg	

Патентни претенции

1. Фармацевтична форма с депо изльчване в единична доза в капсулна форма, която осигурява продължително плазмено ниво на indomethacin, клинически ефикасна и съдържа 25 до 150 mg indomethacin в хапчета от 500 до 1500 мг във форма на:

A/ Хапчета без обивка, включващи фармацевтични носители и 5-50 mg indomethacin за незабавно изльчване и бързо повдигане на плазменото ниво от около 35% от целия indomethacin;

Б/ Хапчета с обивка, включващи фармацевтични носители и 15-145 mg indomethacin като

поддържаща доза от около 65% от целия indomethacin, където покритието се състои от поливинилацетат като бавно разтворим материал.

2. Фармацевтична форма съгласно претенция 1, в която формата единична доза включва също нелекарствени хапчета за достигане точно определен пълен обем на капсулата.

3. Фармацевтична форма съгласно претенция 1, в която компонент /A/ е хапчета, съставляващи 10-35 тегл.% indomethacin; 20-40 тегл.% захар; 3-15 тегл.% хидроксипропилметилцелулоза; 3-15 тегл.% зърнеста скорбяла; и 15-25 тегл.% микрокристална целулоза; и компонент /B/ е компонент /A/ обвити хапчета с горе споменатия бавно разтворим материал.

Издание на Патентното ведомство на Република България

1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б.Божков

Редактор: Е.Синкова

Пор.

Тираж: 40 ЗС