ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 20.03.95

(32) 21.03.94

(31) 94/9403257

(33) FR

(40) 18.10.95

(21) 704-95

(13) A3

6(51)

A 61 K 9/30
A 61 K 9/22
A 61 K 9/56
A 61 K 31/495

(71) SYNTHELABO, Le Plessis-Robinson, FR;

(72) Andrieu Véronique, Boulogne Billancourt, FR;
Montel Jean, Chatou, FR;
Wick Alexander, Saint Nom La Breteche, FR;

(54) Farmaceutická forma s cíleným uvolňováním alfuzosin-hydrochloridu

(57) Farmaceutická forma s cíleným uvolňováním alfuzosinhydrochloridu tvořená jádrem obsahujícím účinnou látku, které je zapouzdřeno povlakem obsahujícím polymer, jehož rozpustnost je závislá na pH. Tato farmaceutická forma je použitelná pro přípravu galenických forem vhodných pro jediné denní perorální podání.

709-95

Farmaceutická forma s cíleným uvolňováním alfuzosin-hydrochloridu

Cl. A 61 K 9/22
Došlo 20 11 95
úřad průmyslového vlastnictví

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických forem s cíleným uvolňováním alfuzosin-hydrochloridu a jejich použití při přípravě galenických forem s prolongovaným uvolňováním, použitelných pro podání jednou denně.

Dosavadní stav techniky

Alfuzosin-hydrochlorid, který se používá perorálně při symptomatickém léčení benigní hypertrofie prostaty, vykazuje absorpci, jejíž intenzita klesá podél zažívacího traktu, přičemž tato absorpce je slabá v kyčelníku a tračníku.

V klasické perorální formě musí být tedy tato sloučenina podávána několikrát denně.

V případě alfuzosin-hydrochloridu musí perorální forma s prolongovaným uvolňováním umožňující dosáhnout dostatečnou a konstantní koncentraci alfuzosin-hydrochloridu v plasmě po dobu 24 hodin zajistit uvolňování a absorpci alfuzosin-hydrochloridu hlavně ve spodních částech zažívací trubice.

Podstata vynálezu

Nové galenické formy podle vynálezu umožňují zacílit uvolňování alfuzosin-hydrochloridu do zažívací trubice, přičemž jsou vhodné pro perorální podání jednou denně a eliminují riziko velmi rychlého uvolnění účinné látky.

Farmaceutické formy podle vynálezu obsahují jádro tvořené tabletou s okamžitým uvolňováním nebo prolongovaným uvolňováním nebo mikrozrny s okamžitým uvolňováním alfuzosin-hydrochloridu, které jsou zapouzdřeny membránou, jejíž povaha a tloušťka umožňuje regulovat uvolňování účinné látky v závislosti na pH a na čase.

Tablety s okamžitým nebo prolongovaným uvolňováním účinné látky, jejichž všechny rozměry jsou menší než 10 mm, obsahují 3 až 10 % hmotnosti alfuzosin-hydrochloridu.

První z uvedených produktů se připraví granulací za použití vody z účinné látky a pomocných látek, jakými jsou laktoza, mikrokrystalická celulóza, polyvinylpyrrolidon, natrium-karboxymethyl-škrob a stearát hořečnatý, zatímco druhé z uvedených produktů se připraví granulací za použití vody nebo granulací z taveniny přidružením účinné látky k lipidické matrici, tvořené například mikrokrystalickou celulózou, dihydrátem hydrogenfosforečnanu vápenatého, hydrogenovaným ricínovým olejem, polyvinylpyrrolidonem a stearátem hořečnatým.

Mikrozrna s okamžitým uvolňováním účinné látky obsahují 3 až 15 % hmotnosti alfuzosin-hydrochloridu a mají velikost mezi 0,50 a 1,25 mm. Tato mikrozrna se připraví granulací za použití vody účinné látky, mannitolu a polyvinylpyrrolidonu.

Takto získané tablety a mikrozrna se potom zapouzdří zapouzdřovacím povlakem, získaným vystavením tablet nebo mikrozrn postřiku zapouzdřovacího roztoku v zařízení s fluidním ložen udržovaným vzduchem nebo v libovolném jiném uspokojivém zařízení.

Zapouzdřovací povlak obsahuje polymer, jehož rozpustnost je závislá na pH, například produkt Eudragit S^{R} (kopolymer kyseliny methakrylové), který umožňuje získat za-

pouzdřovací povlak, který se rozpouští při hodnotě pH vyšší než 7, čímž je zajištěno uvolňování účinné látky v tračníku.

Tloušťka zapouzdřovacího povlaku umožňuje regulovat latentní dobu uvolňování účinné látky při hodnotě pH = 7.

V případě mikrozrn může povlak vedle polymeru, jehož rozpustnost je závislá na pH, obsahovat nepropustný polymer a může být tvořen například kombinací produktu Eudragit S^{R} a ethylcelulózy, umožňující regulovat rychlost uvolňování účinné látky a zajišťující stejně jako v předcházejícím případě uvolňování účinné látky v závislosti na pH a na čase přítomností polymeru rozpustného při určité hodnotě pH a tloušťkou zapouzdřovacího povlaku.

Farmaceutické formy podle vynálezu mohou obsahovat 3 až 20 mg alfuzosin-hydrochloridu.

Tyto farmaceutické formy mohou být použity pro přípravu galenických forem s prolongovaným uvolňováním alfuzosin-hydrochloridu vhodných pro jediné denní podání.

Tyto galenické formy obsahují jednu nebo několik farmaceutických forem se zapouzdřenými jádry, tak jak byly definované výše, a případně jednu nebo několik farmaceutických forem se zapouzřenými nebo nezapouzdřenými jádry. Směs těchto odlišných forem umožňuje regulovat uvolňování účinné látky zcela podél zažívací trubice.

Příklady provedení vynálezu

Tyto příklady blíže ilustrují podstatu vynálezu a mají pouze ilustrační charakter, takže nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací definice patentových nároků.

Příklad 1

Tablety určené pro uvolňování účinné látky v tračníku.

Tablety	% hmotn.
alfuzosin-hydrochlorid	3,3
laktóza	69,4
mikrokrystalická celulóza	17,8
polyvinylpyrrolidon	3,0
natrium-karboxymethyl-škrob	4,0
stearát hořečnatý	0,5

Zapouzdřovací materiál	% hmotn.
kopolymer kyseliny methakrylové	75,7
diacetylované monoglyceridy	7,5
talek	16,8

Příklad 2

Mikrozrna určená pro uvolňování účinné látky v tračníku

Mikrozrna	% hmotn.
alfuzosin-hydrochlorid	7,0
mannitol	32,0
mikrokrystalická celulóza	56,0
polyvinylpyrrolidon	5,0

Zapouzdřovací materiál	% hmotn.
kopolymer kyseliny methakrylové	65,0

ethylcelulóza	35,0
diacetylované monoglyceridy	9,0

Příklad 3

Tablety v tobolce pro perorální podání jednou denně.

Tableta č.1	% hmotn.
alfuzosin-hydrochlorid	3,3
mikrokrystalická celulóza	30,0
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého	42,7
hydrogenovaný ricínový olej	18,0
polyvinylpyrrolidon	5,0
stearát hořečnatý	1,0

Tableta č.2	% hmotn.
alfuzosin-hydrochlorid	3,3
laktóza	69,4
mikrokrystalická celulóza	17,8
polyvinypyrrolidon	5,0
natrium-karboxymethyl-škrob	4,0
stearát hořečnatý	0,5

Zapouzdřovací materiál pro tabletu č.2	% hmotn.
kopolymer kyseliny methakrylové	75,7
diacetylované monoglyceridy	7,5
talek	16,8

Rozpouštěcí testy těchto různých farmaceutických forem byly provedeny při pH = 2 a při pH = 7. Za těchto podmínek byly získány následující výsledky.

Formulace podle příkladu 1

Hmotnost povlaku činí 11 %, vztaženo na hmotnost tablety, a povlak má tloušťku 100 mikrometrů.

	Rozpuštěný podíl (%)			
Doba (h)	0,5	1,0	2,0	3,0
pH = 2	0	0	0	0
pH = 7	0	0	30	100

Tato formulace, ve které při kyselém pH nedochází k uvolňování alfuzosin-hydrochloridu, avšak při pH dochází u úplnému uvolnění této účinné látky v průběhu 3 hodin s dobou latence rovnou 1 hodině, umožňuje zajistit uvolňování účinné látky v tračníku. Pozměňováním tloušťky zapouzdřovacího povlaku lze regulovat dobu latence uvolňování účinné látky při pH = 7.

Formulace podle příkladu 2

Hmotnost povlaku činí 14 %, vztaženo na hmotnost mikrozrn.

	Rozpuštěný podíl (%)						
Doba (h)	0,5	1	2	3	4	6	8
pH = 2	0,6	2	7	12	17	26	35
pH = 7	1	5	23	47	64	83	91

Tato formulace, ve které se uvolňování alfuzosin-hydrochloridu mění v závislosti na pH, umožňuje zajistit rychlost uvolňování účinné látky měnící se podél zažívací trubice.

Formulace podle příkladu 3

Hmotnost povlaku tablety č.2 činí 11 %, vztaženo na hmotnost této tablety.

	Rozpuštěný podíl (%)						
Doba (h)	0,5	1	2	3	4	6	8
pH = 2	4	8	13	17	19	22	24
pH = 7	0,4	4	11	64	89	94	98

Tato formulace, která představuje kombinaci dvou typů tablet ve stejné tobolce, zajišťuje uvolňování alfuzosin-hydrochloridu měnící se v závislosti na pH a tedy rychlost uvolňování účinné látky měnící se podél zažívací trubice. Jestliže se zvětší počet tablet určených pro uvolňování účinné látky v tračníku v tobolce, potom se zvýší množství účinné látky uvolněné v tračníku.

Rovněž byla studována plasmatická kinetika farmaceutických forem podle vynálezu.

Plasmatická kinetika tablet určených k uvolnění účinné látky v tračníku za použití formulace z příkladu 1 byla stanovena u dvanácti zdravých dobrovolníků po jediném perorálním podání. Získané výsledky ukazují, že tableta alfuzosin-hydrochloridu v průměru přichází po pěti hodinách do tračníku, přičemž k uvolnění účinné látky dojde maximálně v průběhu 11 hodin. Poločas této formulace je roven 9 hodinám.

Kromě toho byla také studována plasmatická kinetika tobolek obsahujících tablety alfuzosin-hydrochloridu za použití formulace z příkladu 3. Výsledky získané pro tři typy tobolek obsahujících odlišná množství obou typů tablet jsou graficky uvedeny na připojeném obrázku.

Na tomto obrázku křivka vyznačená symboly —□— znamená plasmatickou kinetiku tobolky obsahující 1 nezapouzdřenou tabletu č.1 obsahující 3 mg alfuzosin-hydrochloridu a 3 zapouzdřené tablety č.2, přičemž každá z těchto tablet obsahuje 3 mg alfuzosin-hydrochloridu.

Křivka vyznačená symboly —o— představuje plasmatickou kinetiku tobolky obsahující 1 nezapouzdřenou tabletu č.1 obsahující 5 mg alfuzosin-hydrochloridu a 2 zapouzdřené tablety se stejným obsahem účinné látky, jaký mají tablety č.2 z předcházejícího případu.

Křivka vyznačená symboly —△— představuje plasmatickou kinetiku tobolky obsahující 1 nezapozdřenou tabletu č.1 obsahující 3 mg alfuzosin-hydrochloridu a 2 zapouzdřené tablety č.2, mající stejný obsah účinné látky jako tablety č.2 v předcházejících příkladech.

Získané výsledky ukazují, že tato formulace, která umožňuje regulovat uvolňování alfuzosin-hydrochloridu zcela podél zažívací trubice a modifikovat takto plasmatickou kinetiku, je vhodná pro podání jednou denně, přičemž v důsledku kombinace závislosti na čase a na pH eliminuje riziko jakéhokoliv rychlejšího uvolnění účinné látky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická forma s cíleným uvolňováním alfuzosin-hydrochloridu, v y z n a č e n á t í m , že je tvořena jádrem obsahujícím účinnou látku, které je zapouzdřeno povlakem obsahujícím polymer, jehož rozpustnost je závislá na pH.

2. Farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že jádrem je tableta tvořená účinnou látkou a pomocnými látkami.

3. Farmaceutická forma podle nároku 2, v y z n a č e n á t í m, že jádrem je tableta tvořená matricí obsahující účinnou látku.

4. Farmaceutická forma podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že jádro je tvořeno mikrozrny.

5. Farmaceutická forma podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č e n á t í m , že polymerem, jehož rozpustnost je závislá na pH, je kopolymer kyseliny methakrylové, jehož charakter a tloušťka umožňují zajistit uvolňování účinné látky v závislosti na čase a na pH.

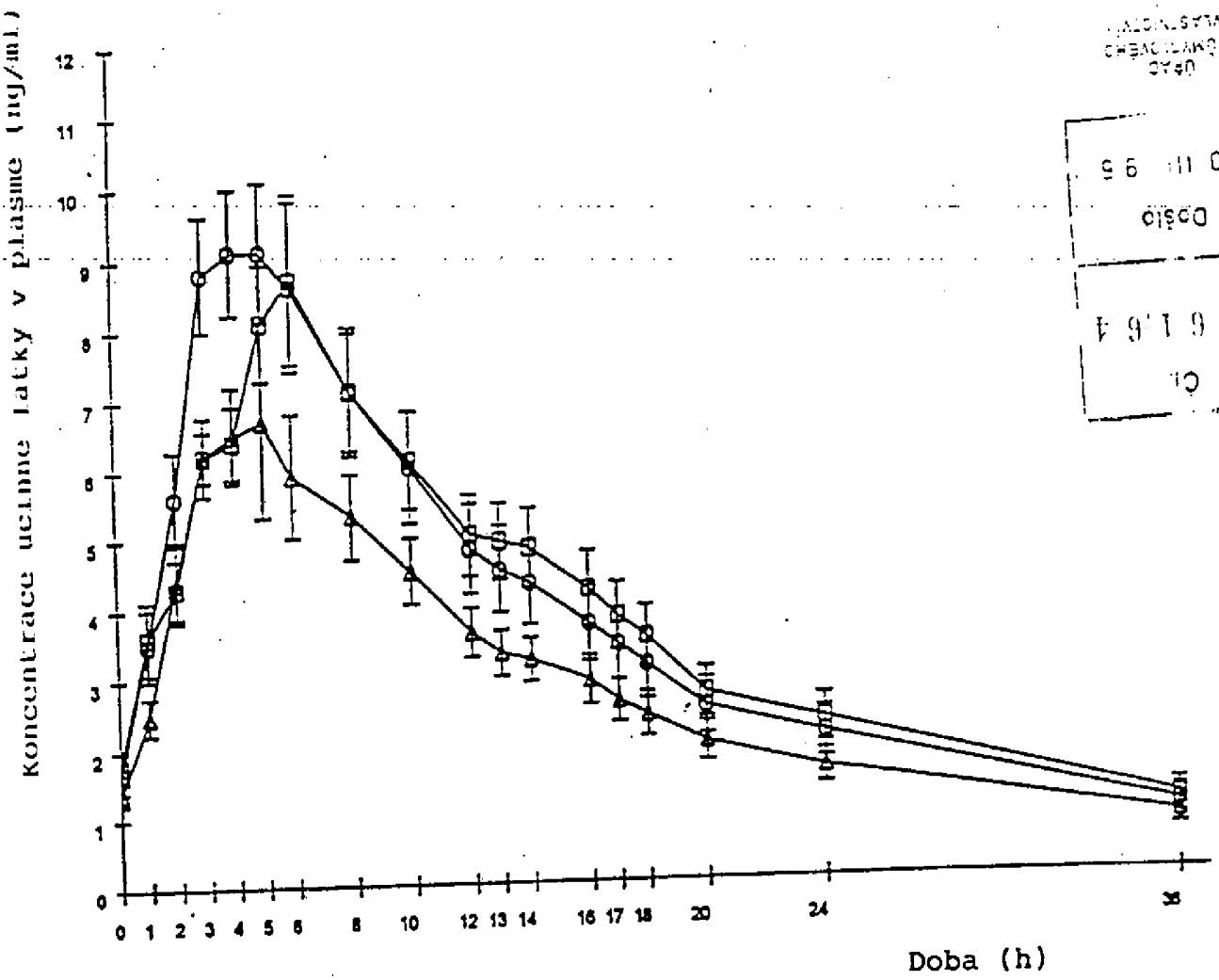
6. Farmaceutická forma podle nároku 4, v y z n a č e n á t í m , že povlak obsahuje ethylcelulózu.

7. Farmaceutická forma podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje 3 až 20 mg alfuzosin-hydrochloridu.

8. Galenická forma s prolongovaným uvolňováním alfuzosin-hydrochloridu, v y z n a č e n á t í m , že zahrnuje jednu nebo několik forem se zapouzdřenými jádry podle některého z nároků 1 až 7 a případně jednu nebo několik dalších forem se zapouzdřenými nebo nezapouzdřenými jádry obsahujících alfuzosin-hydrochlorid.

9. Galenická forma podle nároku 8, v y z n a č e n á t í m , že uvedené odlišné formy jsou obsažené v jediné tobolce.

Zastupuje :


Koncentrace ucinne latky v plasme (ng/ml)
Doba (h)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
0 1 2 3 4 5 6 8 10 12 13 14 16 17 18 20 24 36