SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 17.01.2000

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 199 01 687.9

(32) Dátum priority: 18.01.1999

(33) Krajina priority: DE

(40) Dátum zverejnenia: 14.08.2000

(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

64-2000

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

A 61K 31/485

(71) Prihlasovateľ: GRÜNENTHAL GmbH, Aachen, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Bartholomäus Johannes Heinrich, Dr., Aachen, DE;
Betzing Jürgen, Dr., Bonn, DE;

(74) Zástupca: Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Orálne aplikovateľný preparát opioidných analgetík s kontrolovaným uvoľňovaním účinnej látky**

(57) Anotácia:
Opisuje sa orálne aplikovateľný preparát s kontrolovaným uvoľňovaním opioidnej analgetickej účinnej látky vo forme kryštálov s veľkosťou častíc 10 mm až 3 mm, výhodne 50 mm až 1 mm, ktoré majú aspoň jeden retardujúci povlak.

ORÁLNE APLIKOVATEĽNÝ PREPARÁT ÓPIOIDNÝCH ANALGETÍK S KONTROLOVANÝM UVOĽŇOVANÍM ÚČINNEJ LÁTKY

Oblasť techniky

Vynález sa týka orálne aplikovateľného prípravku liečiva, z ktorého sa kontrolovane uvoľňuje ópioidná analgetická účinná látka.

Doterajší stav techniky

Zo stavu techniky je známy veľký počet prípravkov analgetických prostriedkov, ktoré zaručujú kontrolované uvoľňovanie účinnej látky.

Tak je mimo iného v EP-A-0 647 448 už popísaný analgeticky účinný preparát s pretrahovaným uvoľňovaním účinnej látky, ktorý pozostáva z veľkého počtu substrátov vyskytujúcich sa v retardovanej forme obsahujúcich ópioidy, s priemerom 0,1 až 3 mm ako jednodenná dávka. Preto vhodné substráty sa môžu vyskytovať vo forme sferoidov, mikroguličiek, peliet alebo granulátov. Aby sa vyrobil tento druh substrátov, sú vo všetkých príkladoch nutné relatívne nákladné formulačné techniky, ako je napríklad postup vrstvenej stavby pre pelety alebo extrúzny sféronizačný postup pre sferoidy.

Na druhej strane sa mnoho ópioidných účinných látok získava pri ich výrobe v kryštalickej forme, takže vzniká potreba tieto bezprostredne, to znamená bez použitia uvedených nákladných formulačných techník, použiť priamo pri výrobe liečiv.

Úlohou predloženého vynálezu teda je dať k dispozícii orálne aplikovateľný preparát s kontrolovateľným uvoľňovaním aspoň jednej ópioidnej účinnej látky, pri ktorej by sa mohli kryštály získané pri výrobe účinnej látky použiť bezprostredne, to znamená bez nákladných formulačných postupov.

Podstata vynálezu

Vyššie uvedená úloha bola podľa predloženého vynálezu vyriešená prípravou

orálne aplikovateľného preparátu s kontrolovaným uvoľňovaním ópioidného analgetika vo forme kryštálov s veľkosťou častíc 10 μm až 3 mm, ktoré majú aspoň jeden retardujúci povlak.

Výhodne majú kryštály veľkosť častíc 50 μm až 1 mm.

Ako analgetické účinné látky obsahujú preparáty podľa predloženého vynálezu výhodne aspoň jeden ópioid v kryštalickej forme. Ako ópioidy je možné použiť hydromorfón, oxykodón, morfín, levorfanol, metadón, dihydrokodeín, kodeín, fentanyl, dihydromorfín, petidín, piritramid, buprenorfín, tilidín a tramadol, ich zodpovedajúce soli alebo ich zmesi.

Obzvlášť výhodne sa ako analgetikum používa tramadol, tramadol-hydrochlorid, morfín, morfín-hydrochlorid a/alebo morfín-sulfát.

Kryštály účinnej látky preparátov podľa predloženého vynálezu sa môžu vyskytovať ako monokryštály alebo môžu mať polykryštalickú stavbu.

Vedľa uvedených ópioidných analgetík môžu byť v preparáte podľa predloženého vynálezu obsiahnuté neópioidné analgetiká, ktoré prípadne vykazujú s ópioidnými analgetikami synergický účinok. K týmto neópioidným analgetikám patria ibuprofén, ketoprofén, flurbiprofén, paracetamol, naproxén, propypenazón, acemetacín, kyselina acetylsalicylová, metamizol a ich soli, výhodne vo forme kryštálov.

Preparáty, prichádzajúce do úvahy podľa predloženého vynálezu, sa vyznačujú kontrolovaným, výhodne predĺženým uvoľňovaním analgetika.

Toto uvoľňovanie sa môže dosiahnuť tak, že sa kryštály účinnej látky vybavia aspoň jedným retardujúcim povlakom. Týmto povlakom sa dosiahne to, že je spôsobené kontrolovateľne predĺžené uvoľňovanie účinnej látky v požadovanom časovom období. Tým je umožnené cielene riadiť dobu účinku v porovnaní s dobou účinku doterajších aplikačných foriem, to znamená takých, ktoré nie sú vybavené retardujúcim povlakom. Výhodne sa pri tom dbá na to,

aby sa uvoľňovanie účinnej látky nastavilo tak, aby na 24 hodín postačili najvyššie dve dávky, výhodne iba jedna dávka.

Ako poťahové materiály sú vhodné všetky farmaceuticky neškodné poťahové materiály, ktoré sú pre odborníkov známe. Výhodne sa ako poťahové materiály používajú prírodné, prípadne modifikované alebo syntetické polyméry. Sú to vhodné polyméry, ako sú napríklad étery celulózy alebo akrylové živice. Obzvlášť výhodné sú vo vode nerozpustné alebo vo vode napučateľné deriváty celulózy, ako sú alkylcelulózy, výhodne etylcelulóza, alebo vo vode nerozpustné akrylové živice, ako je kyselina poly(met)akrylová a/alebo jej deriváty, ako sú jej soli, amidy alebo estery. Ako poťahové materiály sa môžu použiť tiež vo vode nerozpustné vosky.

Tieto materiály sú známe zo stavu techniky, viď napríklad Bauer, Lehmann, Osterwald, Rotgang „Überzogene Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1998, str. 69 a ďalšie.

Popri vo vode nerozpustných polyméroch a voskoch sa môžu prípadne na nastavenie hodnoty uvoľňovania účinnej látky spolu použiť tiež neretardujúce, výhodne vo vode rozpustné polyméry, v množstve až 30 % hmotnostných, ako je napríklad polyvinylpyrolidón alebo vo vode rozpustné deriváty celulózy, výhodne hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza alebo hydroxypropylcelulóza a/alebo známe zmäkčovadlá.

Popri retardujúcom povlaku sa môžu kryštály účinnej látky vybaviť tiež ďalšími povlakmi.

Pritom je možné napríklad na povrch kryštálov naniesť takýto povlak z materiálu, odlišného od materiálu retardujúceho povlaku, ako neretardujúcu deliacu vrstvu.

Ako poťahové materiály prichádzajú pre tieto deliace vrstvy do úvahy výhodne étery celulózy, polyvidóny, polyakryláty alebo tiež polymérne prírodné látky.

Je tiež možné naniesť ďalší povlak, výhodne na retardujúci povlak, obsahujúci účinnú látku vo forme kryštálov alebo ópiodné analgetikum od tejto látky odlišné, z ktorého sa účinná látka uvoľňuje neretardovane po orálnej

aplikácii preparátu. Takéto viacvrstvové povlaky môžu poskytnúť po podaní veľmi rýchle iniciačnú dávku analgetika na potlačenie bolesti, pričom hladina analgetika sa môže udržovať nasledujúcim retardovaným uvoľňovaním účinnej látky. Ako poťahové materiály pri tom prichádzajú do úvahy farmaceuticky neškodné materiály v kombinácii s iniciačnou účinnou látkou, ako sú napríklad étery celulózy, polyvidóny alebo polyakryláty. Je ale tiež možné v neretardujúcom povlaku k alebo namiesto účinnej látky kryštálov alebo od nich odlišného ópioidného analgetika, dodať ďalšiu farmaceutickú účinnú látku.

Ďalej môžu mať kryštály popri retardujúcom povlaku tiež povlaky, ktoré sa rozpúšťajú v závislosti na pH. Tak sa napríklad môže dosiahnuť to, že aspoň časť kryštálov preparátu prejde žalúdočným traktom nerozpustených a uvoľňuje sa až v črevnom trakte.

Ďalšie výhodné formy uskutočnenia preparátov podľa predloženého vynálezu spočívajú v tom, že obsahujú popri kryštáloch, vybavených retardujúcimi a prípadne ďalšími povlakmi, už kryštály účinnej látky, ktoré garantujú kontrolované oneskorené uvoľňovanie účinnej látky, alebo neretardované, jedným alebo viac z uvedených neretardujúcich povlakov vybavené kryštálmi účinnej látky.

Výroba ópioidných kryštálov účinnej látky sa uskutočňuje pomocou známych metód. Pri tom vypadávajú kryštály bezprostredne pri nutnom čistení účinnej látky.

Kryštály účinnej látky, získané bezprostredne pri výrobe, výhodne po rekryštalizácii, sa vybavia poťahmi pomocou obvyklých známych spôsobov, ako napríklad nastriekaním roztokov, disperziou a/alebo emulziou, alebo pomocou práškových nanášacích spôsobov. Vhodný spôsob predstavuje tiež koacervácia.

Výhodne sa pri tom nanesie najprv deliaca vrstva na jednotlivé kryštály tak, že sa kryštály účinnej látky po poslednom čistiacom kroku, kryštalizácii a sušení, potiahnú nastriekaním roztoku laku alebo výhodne vodnej poťahovej disperzie. Potom sa nanesie retardujúci povlak opäť nastriekaním poťahovej disperzie a nasledujúcim usušením. Hrúbka tohto povlaku sa môže meniť podľa docieľovaného profilu uvoľňovania.

Ďalším predmetom predloženého vynálezu je tiež usporiadanie orálne aplikovateľných preparátov podľa predloženého vynálezu vo forme kapsulí, v ktorých sú prítomné kryštály účinnej látky s kontrolovateľným uvoľňovaním ópioidného analgetika v množstve, zodpovedajúcom individuálne dosahovanému času uvoľňovania a množstvu uvoľňovaného antibiotika. Výhodne je množstvo kryštálov účinnej látky v jednej kapsule volené tak, aby dávka vystačila na dvojitú, výhodne jednorázovú aplikáciu za deň. Táto retardovaná formulácia v kapsulách sa uskutočňuje bez použitia nákladných formulačných technológií, alebo potiahnuté kryštály účinnej látky sú iba naplnené do kapsulí. Kryštály účinnej látky môžu byť podľa predloženého vynálezu uložené tiež vo fľaštičke alebo v zásobníku na dávkové jednotky alebo sa môžu dávkovať volumetricky pomocou dávkovača. Je možný prídavok obvyklých pomocných látok, ako sú plnidlá, kĺzné prostriedky alebo látky podporujúce rozklad.

Okrem toho sa môžu orálne aplikovateľné preparáty podľa predloženého vynálezu vyskytovať tiež vo forme tabletky, v ktorej sú zlisované potiahnuté kryštály účinnej látky podľa individuálne dosahovanej doby uvoľňovania a uvoľňovacieho množstva ópioidného analgetika s alebo bez obvyklých pomocných látok a prísad. Tiež tu je výhodné, keď je množstvo kryštálov účinnej látky, z ktorých sa tabletka skladá, volené tak, aby dosahovaný čas uvoľňovania a uvoľnené množstvo analgetika vystačilo na dvojitú, výhodne jednorázovú aplikáciu za deň.

Výhodne sa vyrobia tabletky s vysokým podielom pomocných látok tak, aby v poťahovaných kryštáloch účinnej látky zostali individuálne zachované. Pri rýchlom rozklade tabliet sa potom uvoľnia kryštály, z ktorých prebieha retardované uvoľňovanie. Tiež pri rozdelení tablety zostáva zachovaný profil uvoľňovania retardovaných kryštálov účinnej látky.

Je tiež možné vyrobiť tabletky s nízkym podielom pomocných látok. Pri tom môžu potiahnuté kryštály účinnej látky pri lisovaní navzájom agregovať a tak tvoriť dodatočnú retardovaciu matricu. Takéto tabletky sa už nerozkladajú spontánne, takže retardácia je v porovnaní s individuálne potiahnutými kryštálmi výraznejšia.

Výhodne majú preparáty podľa predloženého vynálezu celkovú koncentráciu tramadolu, počítané ako hydrochloridová soľ, 10 až 1000 mg, výhodne 50 až 800 mg.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Použijú sa kryštály tramadolhydrochloridu s polykryštalickou stavbou s veľkosťou častíc 250 až 500 µm po svojej výrobe a čistení bez ďalšieho formulačného kroku. Údaje o množstve etylcelulózy sa týkajú sušiny po nanesení vodnej disperzie.

Zloženie :

Kryštály z	tramadol – HCl	1,000 kg
Poťah z	etylcelulóza (Aquacoat®)	0,200 kg
	Dibutylsebakát	0,050 kg
Celkom		1,250 kg

Tieto kryštály tramadolhydrochloridu sa pohybujú v prístroji s vírivou vrstvou pomocou zahriateho vzduchu, vodná suspenzia etylcelulózy, do ktorej bol vopred vmiešaný dibutylsebakát, sa pomocou dvojlátkovej trysky pomaly nastrekuje na kryštály. Po nanesení suspenzie sa kryštály usušia.

Príklad 2

Kryštály, potiahnuté spôsobom podľa príkladu 1, sa spracujú do kapsulí.

Na to sa potiahnuté kryštály zmiešajú v kubusovom miešači s vyššie uvedenými pomocnými látkami a pomocou kapsuľovacieho prístroja sa naplnia do tvrdých želatínových kapsulí veľkosti 2.

Náplň kapsule	na kapsulu	na vsádzku
kryštály tramadol-HCl, potiahnutie podľa pr.1	125	1,25 kg
mikrokryštalická celulóza	75 mg	0,75 kg
nátriumkarboxymetylškrob, typ A	45 mg	0,45 kg
stearát horečnatý	5 mg	0,05 kg
celkom	250 mg	2,50 kg

Príklad 3

250 g kryštálov, potiahnutých podľa príkladu 1, sa zmieša s 344 g mikrokryštalickej celulózy a 6 g stearátu horečnatého a vylisuje sa na rýchle sa rozpadajúce tabletky s priemerom 10 mm a hmotnosťou 300 mg.

Príklad 4

Použijú sa kryštály tramadol-hydrochloridu s polykryštalickou stavbou a s veľkosťou častíc 250 až 500 μm po svojej výrobe a čistení. Údaje o medzivrstve a o retardujúcej vrstve sa týkajú sušiny po nanesení vodnej disperzie.

Kryštály tramadol-hydrochloridu sa pohybujú v prístroji s vírivou vrstvou pomocou zahriateho vzduchu a najskôr sa nastrieka vodná disperzia na výrobu medzivrstvy a usuší sa, potom sa pomaly nastrieka na kryštály pomocou dvojlátkovej trysky vodná suspenzia etylcelulózy, do ktorej bol vopred primiešaný dibutylsebakát. Po nanesení suspenzie sa kryštály usušia.

Zloženie :

Kryštály z	tramadol – HCl	1,000 kg
medzivrstva	macrogol 6000	0,025 kg
	mastenec	0,040 kg
	hydroxypropylmetylcelulóza typ 2910, 6 mPas	0,100 kg
povlak z	etylcelulóza (Aquacoat®)	0,200 kg
	dibutylsebakát	0,050 kg

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Orálne aplikovateľný preparát s kontrolovaným uvoľňovaním ópioidného antibiotika vo forme kryštálov s veľkosťou častíc 10 μm až 3 mm, výhodne 50 μm až 1 mm, ktoré majú aspoň jeden retardujúci povlak.

2. Preparát podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým,** že kryštály sú monokryštály alebo majú polykryštalickú stavbu.

3. Preparát podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým,** že retardujúci povlak je na báze polyméru.

4. Preparát podľa nároku 3, **vyznačujúci sa tým,** že retardujúci povlak obsahuje až 30 % hmotnostných neretardujúceho polyméru.

5. Preparát podľa nároku 3 alebo 4, **vyznačujúci sa tým,** že sa ako polymér použije akrylová živica a/alebo deriváty celulózy, výhodne alkylcelulózy.

6. Preparát podľa niektorého z nárokov 3 až 5, **vyznačujúci sa tým,** že sa ako polymér použije etylcelulóza a/alebo kyselina poly(met)akrylová a/alebo jej deriváty a prípadne až 30 % hmotnostných hydroxypropylcelulózy, hydroxymetylcelulózy, hydroxypropylmetylcelulózy alebo polyvidónu.

7. Preparát podľa niektorého z nárokov 1 až 6 , **vyznačujúci sa tým,** že sa ako ópiodné analgetikum použije hydromorfón, oxykodón, morfín, levorfanol, metadón, dihydrokodeín, fentanyl, kodeín, dihydromorfín, petidín, piritramid, fentanyl, tilidín, buprenorfín, tramadol, ich solí alebo ich zmesí.

8. Preparát podľa nároku 7, **vyznačujúci sa tým,** že sa ako ópioidné analgetikum použije tramadol, tramadol-hydrochorid a/alebo morfín, morfín-hydrochlorid a/alebo morfín-sulfát.

9. Preparát podľa niektorého z nárokov 1 až 8 , **vyznačujúci sa tým,** že kryštály majú popri retardujúcom povlaku aspoň ešte jeden ďalší povlak.

10. Preparát podľa nároku 9, **vyznačujúci sa tým,** že ako ďalší povlak je priamo na povrch kryštálov ako neretardujúca medzivrstva nanesený povlak z materiálu, ktorý je rozdielny od retardujúceho povlaku.

11. Preparát podľa nároku 9 alebo 10, **vyznačujúci sa tým,** že ako ďalší povlak sa použije voči žalúdočným šťavám rezistentný povlak.

12. Preparát podľa niektorého z nárokov 9 až 11 , **vyznačujúci sa tým,** že sa ako ďalší povlak použije povlak, obsahujúci to isté ópioidné analgetikum alebo od analgetika použitých kryštálov rôzne ópioidné analgetikum alebo inú farmaceuticky účinnú látku.

13. Preparát podľa nárokov 1 až 12, **vyznačujúci sa tým,** že sa kryštály vyskytujú v kapsule, sachete, fľaštičke alebo zásobníku, výhodne v dávkovacom zásobníku.

14. Preparát podľa nárokov 1 až 12, **vyznačujúci sa tým,** že sa kryštály zlisujú na tabletky s obvyklými pomocnými látkami a prísadami.

15. Preparát podľa nárokov 1 až 12, **vyznačujúci sa tým,** že sa kryštály prípadne s neretardujúcimi farmaceutickými účinnými látkami zlisujú bez pomocných látok a prísad na tabletky.

16. Preparát podľa niektorého z nárokov 1 až 15, **vyznačujúci sa tým,**

že celková koncentrácia tramadolu, počítané ako hydrochlorid, je 10 až 1000 mg.