

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2005-63**
(22) Přihlášeno: **02.02.2005**
(40) Zveřejněno: **11.10.2006**
(Věstník č. 10/2006)
(47) Uděleno: **18.08.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **11.10.2006**
(Věstník č. 10/2006)

(11) Číslo dokumentu:

297 214

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/551 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
SI 21303 A; WO 98/11897 A1.

(73) Majitel patentu:
ZENTIVA, a. s., Praha, CZ

(72) Původce:
Vladovičová Beáta PharmDr., Hlohovec, SK
Lehocký Mikuláš PharmDr., Hlohovec, SK
Kormanová Viera Ing., Hlohovec, SK
Hubinová Viera Mgr., Hlohovec, SK

(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, JUDr. Ing. Michal
Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:
**Léčivý přípravek obsahující jako účinnou
složku olanzapin a způsob jeho výroby**

(57) Anotace:
Léčivý přípravek obsahující jako účinnou složku
antipsychotikum vhodné pro léčbu schizofrenie, olanzapin a
dále plnivo a pomocné látky, ve formě tablety, kde směs pro
jeho výrobu umožňuje přímé tabletování, přičemž jádro
tablety obsahuje olanzapin v množství 0,5 až 20 %
hmotnostních a farmaceuticky použitelné plnivo, kterým je
mikrokrytalická celulóza v množství 35 až 99 % hmotn. o
velikosti částic 90 až 360 µm, popřípadě je jádro potaženo,
přičemž potah po vysušení obsahuje 1 až 10 % hmotn.
polyethylenglykolu. Je uveden i způsob výroby tablety.

CZ 297214 B6

Léčivý přípravek obsahující jako účinnou složku olanzapin a způsob jeho výrobyOblast techniky

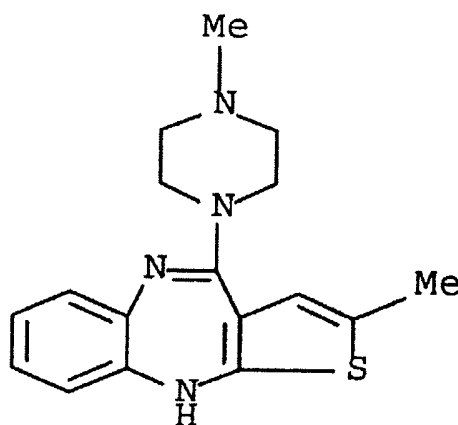
5

Vynález se týká tablety s obsahem účinné látky olanzapinu, připravené přímým tabletováním a způsobu její výroby.

10

Dosavadní stav techniky

Olanzapin, látka s chemickým názvem 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5] benzodiazepin, vzorce I



I

15

patří do skupiny antipsychotik, které se používají na léčbu schizofrenie.

20

Olanzapin byl popsán v patentu EP 456 436, kde byla rovněž obecně zmíněna léková forma látky. V patentu je vyjmenována řada pomocných látek, které je možno pro výrobu lékové formy použít. Tableta je podle patentu vyrobena granulací směsi olanzapinu, mikrokrytalické celulózy, magnesium stearátu a škrobu s použitím povidonu jako pojiva. Granulát je dále tabletován.

25

Další informace o lékové formě olanzapinu je popsána v patentu EP 733367 B. Je jí potahovaná tableta, která obsahuje laktózu, hydroxypropyl celulózu, mikrokrytalickou celulózu v jádře a hydroxypropylmethyl celulózu (HPMC) v izolační vrstvě potahu a následující potah suspenzí. Pro potahování je podle patentu důležitá izolační vrstva, která má zabránit změně barvy tablety, která je speciálně u olanzapinu problémem. Pro potah, který má zabránit změně barvy není podle patentu vhodný polyethylenglykol.

30

Tableta podle patentu EP 733 367 B je vyrobena technikou mokré granulace, sušením a tabletováním. Z patentu vyplývá, (strana 4), že přihlašovatel věří, že v případě přímého tabletování vzniká nedostatečně homogenní směs (nejednotnost dávek) a doporučují metodu mokré granulace v granulacním stroji s vysokým stříhem.

35

Metoda mokré granulace speciálně s vysokým stříhem, jak je navržena v citovaném dokumentu, skutečně obvykle poskytuje lepší homogenitu, a tedy uniformitu složení v jednotlivých tabletách. Naproti tomu má též negativní dopady. Především je účinná látka vystavena teplotnímu namáhání za mokra. To může vést k řadě rozkladných reakcí a v konečném důsledku nižší čistotě produktu.

40

Mokr  granulace m  e být i důvodem změny zbarven  tablety, kter  je pak ře eno vhodn m potahem.

- 5 Dalším problémem může být změna krystalick  formy u inn  látky, ke které rovněž často dochází v důsledku zahř v n  za vlhka. Změna krystalick  formy m  e vést ke změně biologick  dostupnosti u inn  látky v l kov  formě, což v nejhorším p pad  vede v kone n m důsledku ke ztrátě u inku. Speci ln  u olanzapinu, kde je popsána řada krystalických forem, a několik typů solv t  je nebezpečí přechodu na jinou krystalickou formu zvláště vysok .
- 10 Ukazuje se tedy  adouc  překonat problém s nedostatečnou uniformitou dávek p  p r m m tabletovan m, aby bylo možno tuto nej etn j   metodu pro olanzapin použít. Takovou kompozici řeší tento vynález.

15 Podstata vynálezu

Léčivý přípravek obsahující jako u innou složku olanzapin a dále plnivo a pomocn  látky, ve formě tablety, vyznačující se t m, že směs pro jeho výrobu umo  ňuje p r m  tabletovan m, p r em  jádro tablety obsahuje olanzapin v množství 0,5 až 20 % hmotnostních a farmaceuticky pou iteln  plnivo, kter m je mikrokrytalick  celulóza v množství 35 až 99 % hmotn. o velikosti částic 20 90 a  360  m, pop r pad  je jádro potaženo, p r em  potah po vysu en  obsahuje 1 až 10 % hmotn. polyethylenglykolu.

25 Poměr plniva vzhledem k u inn  látce je 3 až 100 : 1, výhodněji 5 až 30 : 1, nejvýhodněji 10 a  25 : 1. Léčivý přípravek podle vynálezu s výhodou obsahuje farmaceuticky pou iteln  plnivo v množství 60 až 95 % hmotn. a má velikost částic s výhodou 180  m. Obsah u inn  látky olanzapinu je s výhodou 2 až 10 %.

Jako farmaceuticky pou iteln  plnivo se zvolila mikrokrytalick  celulóza.

30 Mikrokrytalick  celulóza je tedy především zdravotn  ne avadn  a m  vhodn  fyzik ln  vlastnosti pro tuto funkci. Výčet dalších použitelných plniv, kter  by se použili v kombinaci s mikrokrytalickou celulózou i jejich vlastností je možno najít v různých typech farmaceutických publikací, doporučuje se nap r klad Handbook of Pharmaceutical Excipients, kterou vydává 35 American Pharmaceutical Association.

Vynález rovněž ře   způsob výroby tablety obsahující jako u innou složku olanzapin spočívající v tom, že se směs olanzapinu a plniva promíchá v homogenizačním zařízení, pop r pad  se 40 v dalším kroku se p ř d  látka upravující tokové vlastnosti tabletoviny a antiadhezivní látka a po homogenizaci se směs tabletuje.

Podrobn  popis vynálezu

45 Tablety vyrobiteln  p r m m tabletovan m mají řadu výhod proti tablet m, kter  je nutno získávat alternativn  postupy.

P  rava tabletoviny je technologicky jednoduch , omezuje se jen na energeticky a  asov  nen ro n  technologick  kroky. P  rava tabletoviny nezahrnuje stresov  postupy, jakými jsou vn   en  vlh iva do sm  i u inn  látky a pomocných látek a such  granulace kompaktov n m sm  i 50 u inn  látky a pomocných látek pro přípravu tabletoviny.

Lisování tabletoviny p  raven  mícháním za sucha umo  ňuje přípravu jader a/nebo tablet vyhovujících parametrů a uveden  způsob přípravy a volba pomocných látek podle vynálezu taktéž zabezpe uj  dobrou stabilitu přípravku a po adovan  fyzik ln  vlastnosti l kov  formy. 55

Technika přímého tabletování je nejen jednoduchá, ale především nejšetrnější ze všech postupů. Představuje tedy další pokrok proti dříve popsaným technikám vlhké granulace, která je spojená s vnášením vlhčiva a suché granulace, která je spojena s kompaktací a s ní s nutností použít vysoké tlaky, které pak mohou způsobit problémy s uvolňováním léčiva do organismu pacienta. Na základě takových problémů může dojít k tomu, že podstatná část léčiva není vůbec využita.

Pro aplikaci přímého tabletování je však nutno nalézt takovou směs účinné látky a pomocných látek, kterou by bylo možno tabletovat bez jakékoli úpravy, přičemž by vznikla tableta odpovídající všem požadavkům. Tableta léčivého přípravku musí být dostatečně tvrdá, aby odolala různým typům zátěže při transportu. Dále se však při styku s vodou musí dostatečně rychle rozpadnout, aby mohla uvolnit účinnou látku do roztoku, dříve než projde horní částí trávicího traktu pacienta. Hodnota tvrdosti tablety a uvolnění (disoluce) účinné látky jsou tedy dvě veličiny, které více méně jdou proti sobě a podmínky je vždy nutno optimalizovat.

Dalším problémem přímého tabletování může být kolísání velikosti dávek v jednotlivých tabletách, problémem je tedy uniformita dávek. Jak je uvedeno výše, tento problém byl při přípravě tablety olanzapinu očekáván (EP00 733 367B). Míchání za sucha tedy nemusí být dostatečně efektivní. Toto byl důvod, proč byla dosud aplikována pouze vlhká granulace, nejlépe v granulacním zařízení s vysokým střihem.

Při technice přímého tabletování je homogenita a tedy i uniformita dávek ovlivněna procentuálním obsahem účinné látky. Zatímco výhodných vlastností tablety popsaných v předchozím odstavci (dostatečná tvrdost a rychlost uvolňování účinné látky) se lépe dosáhne při nižší koncentraci účinné látky, je naopak dosažená uniformita dávek lepší při vyšší koncentraci účinné látky. Očekávané problémy s uniformitou dávek v patentu EP00 733 367B, lze interpretovat tak, že zde bylo očekávání, že se nepodaří najít takovou formulaci, která by s požadovanou rozumnou koncentrací olanzapinu, současně splňovala obě protichůdná hlediska.

Pro olanzapinový léčivý přípravek podle vynálezu je podstatné plnivo, respektive jeho podíl v jádře tablety a velikosti částic, kterými je tvořeno.

Ukázalo se, že tableta olanzapinu, která splňuje jak nároky na tvrdost a rychlost uvolňování účinné látky, tak homogenitu (uniformitu) jednotlivých dávek, obsahuje 0,5 až 20 % hmotn. účinné látky ve formě olanzapinu a farmaceuticky použitelné plnivo, kterým je mikrokrytalická celulóza v množství 35 až 99 % hmotn. o velikosti částic 90 až 360 μm , avšak s výhodou 180 μm . Dále se ukazuje, že lepší vlastnosti má taková tableta, kde se použije vyšší přebytek plniva mezi 3 až 100 násobkem objemu účinné látky.

Nejvýhodnější poměry mezi účinnou látkou a plnidlem jsou 1 : 5 až 30, speciálně mezi 1 : 10 až 25.

Ve výhodném provedení je obsah účinné látky v jádře tablety mezi 2 až 10 % hmotn.

Pro účely tohoto vynálezu se ukazuje jako nejvýhodnější plnivo mikrokrytalická celulóza. Má dobré tokové vlastnosti. Tablety mají vyhovující pevnost a rozpadavost z toho důvodu, že mikrokrytalická celulóza ve výlisku zabezpečuje udržení kapilárních otvorů, kterými proniká voda inhibující účinnost vazebních sil. Zabezpečují přípravku velmi dobrou stabilitu. Pro formulaci podle vynálezu je podstatná kvalita zvolené mikrokrytalické celulózy. Velikost částic komerčně dostupné celulózy pro farmaceutické účely se pohybuje od asi 1 do 1000 μm . Pro přímé tabletování olanzapinu je použitelná celulóza v rozmezí 90 až 360 μm velké částice, jako maximálně výhodná se jeví velikost 180 μm .

V dalším provedení obsahuje tabletovací směs látky zlepšující její tokové vlastnosti. Nejvýhodnější látkou pro popsanou směs je koloidní silika (silica colloidalis anhydrica) s výhodou

v množství 0,1 až 10 %, zvláště výhodně 0,1 až 4 %. Tyto látky jsou významné pro zamezení kolísání hmotnosti tablety způsobené nevhodným tokem tuhé směsi násypkou do vysoce výkonné tabletovačky.

- 5 V dalším provedení obsahuje tabletovací směs antiadhezivní látky ulehčující proces tabletování. Nejvýhodnější látkou pro popsanou směs je stearan hořečnatý (magnesium stearate) s výhodou v množství 0,1 až 10 %, zvláště výhodně 0,5 až 4 %. Z uvedených směsí je možné připravit tabletovinu, resp. tablety suchou cestou, smísením za sucha a přímým tabletováním.

- 10 Tablety podle vynálezu zaručují reprodukovatelnost výrobního procesu.

Výhodou je energetická a časová nenáročnost přípravy tabletoviny.

- 15 Uvedený postup výroby tabletoviny a pevných lékových forem s obsahem olanzapinu přímým tabletováním mícháním za sucha a volba pomocných látek podle vynálezu umožňují připravit tabletovinu a pevné lékové formy s vynikajícími fyzikálními parametry.

Příklady provedení vynálezu

20

Příklad 1

Plnivo mikrokrytalická celulóza

25

Olanzapin 10 mg tablety

Výchozí látky	hmotnost v g
Olanzapinum	0,01000 g
Cellulosum microcrystallinum, velikost 180 µm	0,17710 g
Silicii dioxidum colloidalé	0,00100 g
Magnesii stearas	0,00190 g
Celková hmotnost tbl. v g	0,19000 g

- 30 Popis technologie přípravy tabletoviny (suchá cesta, přímé tabletování):

1. Míchání I: účinná látka a mikrokrytalická celulóza se míchají v homogenizačním zařízení po dobu 15 minut.
2. Míchání II: přidají se látky pro konečnou úpravu – silicii dioxidum colloidalé a magnesii stearas a míchá se v homogenizačním zařízení 15 minut.

- 35 3. Tabletování

- 40 U takto připravených tablet byly stanoveny dvě důležité veličiny. Jednalo se o odolnost proti lomu, která je nezbytná pro zachování tablet vcelku během transportu a rychlost uvolňování účinné látky do disolučního média, jejichž hodnota ukazuje na dostupnost léku pro organismus pacienta. Obě veličiny byly měřeny standardními postupy.

Tablety takto vyrobené vykazaly odolnost proti lomu minimálně 60N, což ukazuje, že při běžném transportu nebudou poškozeny.

Obsah takto vyrobených tablet Olanzapin 10 mg byl v souladu s limitem 9,5 – 10,5 mg.

Při testu na uvolňování účinné látky došlo za 30 minut k uvolnění více jako 85 % celkového obsahu. Tento výsledek byl ve velmi dobré shodě s již registrovaným a prodávaným přípravkem Zyprexa od firmy Eli Lilly.

- 5 Ukazuje se tedy, že tablety vyrobené tímto novým postupem jsou svými vlastnostmi shodné s výrobky získanými známými, standardními postupy.

Stejným postupem byl získán olanzapin 20 mg, 15 mg, 7,5 mg, 5 mg, 2,5 mg.

- 10 Složení:

Olanzapin 20 mg tablety

Výchozí látky	hmotnost v g
Olanzapinum	0,02000 g
Cellulosum microcrystallinum, velikost 180 µm	0,35420 g
Silicii dioxidum colloidalé	0,00200 g
Magnesii stearas	0,00380 g
Celková hmotnost tbl. v g	0,38000 g

- 15

Olanzapin 15 mg tablety

Výchozí látky	hmotnost v g
Olanzapinum	0,01500 g
Cellulosum microcrystallinum, velikost 180 µm	0,26565 g
Silicii dioxidum colloidalé	0,00150 g
Magnesii stearas	0,00285 g
Celková hmotnost tbl. v g	0,28500 g

- 20 Olanzapin 7,5 mg tablety

Výchozí látky	hmotnost v g
Olanzapinum	0,007500 g
Cellulosum microcrystallinum, velikost 180 µm	0,132825 g
Silicii dioxidum colloidalé	0,000750 g
Magnesii stearas	0,001425 g
Celková hmotnost tbl. v g	0,142500 g

Olanzapin 5 mg tablety

Výchozí látky	hmotnost v g
Olanzapinum	0,00500 g
Cellulosum microcrystallinum, velikost 180 µm	0,08855 g
Silicii dioxidum colloidalé	0,00050 g
Magnesii stearas	0,00095 g
Celková hmotnost tbl. v g	0,09500 g

5

Olanzapin 2,5 mg tablety

Výchozí látky	hmotnost v g
Olanzapinum	0,002500 g
Cellulosum microcrystallinum, velikost 180 µm	0,091050 g
Silicii dioxidum colloidalé	0,000500 g
Magnesii stearas	0,000950 g
Celková hmotnost tbl. v g	0,095000 g

- 10 Obsahovaná uniformita tablet byla testována u tablet Olanzapin 2,5 mg (tab. 1) (požadavek 2,375 až 2,625 mg)

Tab. 1

15

Tableta č.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Obsah /mg/	2,472	2,455	2,467	2,469	2,431	2,520	2,441	2,452	2,458	2,462

Na základě uvedených výsledků můžeme konstatovat, že obsahová uniformita takto vyrobených tablet je vyhovující a uvedeným postupem je možné vyrobit homogenní tablety.

20

Příklad 5

Obalené tablety

25

Olanzapin 10 mg obalené tablety

Výchozí látky	hmotnost v g
Olanzapinum	0,01000 g
Cellulosum microcrystallinum, velikost 180 µm	0,17710 g
Silicii dioxidum colloidalé	0,00100 g
Magnesii stearas	0,00190 g
Celková hmotnost jádra v g	0,19000 g
Sepifilm White	0,01000 g
Polyethylenglycolum	0,00050 g
Aqua purificata	0,03500 g
Celková hmotnost obalené tbl. v g	0,20050 g

Zpracování bylo provedeno podle příkladu 1.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Léčivý přípravek obsahující jako účinnou složku olanzapin a dále plnivo a pomocné látky, ve formě tablety, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že směs pro jeho výrobu umožňuje přímé table-
tování, přičemž jádro tablety obsahuje olanzapin v množství 0,5 až 20 % hmotn. a farmaceuticky
použitelné plnivo, kterým je mikrokystalická celulóza v množství 35 až 99 % hmotn. o velikosti
15 částic 90 až 360 µm, popřípadě je jádro potaženo, přičemž potah po vysušení obsahuje 1 až 10 %
hmotn. polyethylenglykolu.

20

2. Léčivý přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že poměr plniva k účinné
látce je 3 až 100 : 1, výhodněji 5 až 30 : 1, nejvýhodněji 10 až 25 : 1.

25

3. Léčivý přípravek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje farma-
ceuticky použitelné plnivo v množství 60 až 95 % hmotn.

25

4. Léčivý přípravek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že mikrokystalická celulóza má velikosti částic 180 µm.

30

5. Léčivý přípravek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je v něm obsah
účinné látky 2 až 10 % hmotn.

6. Léčivý přípravek podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že
obsahuje navíc látku upravující tokové vlastnosti tabletoviny a antiadhezivní látku.

35

7. Léčivý přípravek podle nároku 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje 0,1 až 10 %
hmotn., s výhodou 0,1 až 4 % hmotn., látky upravující tokové vlastnosti tabletoviny, s výhodou
koloidního oxidu křemičitého.

8. Léčivý přípravek podle nároku 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje 0,1 až 10 %
hmotn., s výhodou 0,5 až 4 % hmotn., antiadhezivní látky, s výhodou stearátu hořečnatého.

9. Způsob výroby tablety obsahující jako účinnou složku olanzapin podle nároků 1 až 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se směs olanzapinu a plniva promíchá v homogenizačním zařízení, popřípadě se v dalším kroku přidá látka upravující tokové vlastnosti tabletoviny a antiadhezivní látka a po homogenizaci se směs tabletuje.

10

Konec dokumentu
