



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21)



HR P990144A A2

HR P990144A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. cl.⁶: A 61 K 31/505
A 61 K 9/20

(22) Datum podnošenja prijave patenta: 13.05.1999.

(41)(43) Datum objave prijave patenta: 29.02.2000.

(30) Podaci o pravu prvenstva: US 15.05.1998. 60/085,646

(71) Podnositelj prijave: Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US
(72) Izumitelji: Cristi Bell-Huff, 7106 Hillside Drive, West Bloomfield, MI 48322, US
Thomas Francis Dolan, Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent,
CT13 9NJ, GB
Angela Carol Gatlin Hausberger, 184 Chesterfield Road, East Lyme, CT
06333-1238, US
(74) Punomoćnik: Silvije HRASTE, ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: FARMACEUTSKE FORMULACIJE

(57) Sažetak: Farmaceutske formulacije spoja sildenafilila.

HR P990144A A2

Ovaj izum se odnosi na nove farmaceutске formulacije spoja sildenafilila i naročito na brzo raspadajuće oralne oblike koji sadrže sildenafilil u obliku njegove slobodne baze.

Spoj sildenafilil (5-[2-etoksi-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonyl)-fenil]-1,6-dihidro-1-metil-3-propilpirazolo[4,3-d] pirimidin -7-on) i njegove farmaceutski prihvatljive soli opisani su i zaštićeni Europskim patentom EP-B-0463756. Njihova upotreba u liječenju muške erektilne disfunkcije (impotencije) i ženskih seksualnih poremećaja otkrivena je i zaštićena u Međunarodnoj patentnoj prijavi WO94/28902. Kao većina spojeva koji se razvijaju za ljudsku medicinsku upotrebu, poželjna je oralna primjena i za tu svrhu je u početku bio poželjan oblik topljive soli da osigura brzu apsorpciju i dobru bioraspoloživost. To je dovelo do izbora citratne soli koja je vrlo topljiva i neotrovnost, i to je napredovalo do kliničkih ispitivanja i odobreno za tržište u nekim zemljama.

Dok se ta formulacija pokazala potpuno zadovoljavajućom za primjenu kao konvencionalni kapsulirani ili tabletni oblik, primijećeno je da proizvod imao neugodnu goru aromu.

Za određene primjene poželjno je imati oblik koji se brzo raspada u ustima. Povećanje brzine raspadanja u ustima olakšava primjenu na određene pacijente i može poboljšati brzinu apsorpcije aktivnog sastojka. Primjeri tableta koje su porozne i brzo-raspadajuće opisane su u US patentima br. 3.885.026 i 4.134.943. Porozne i brzo dispergirajuće tablete koje imaju povećanu čvrstoću opisane su u Europskom patentu EP-B-0620728. Takve tablete se dobivaju upotrebom taljivog veziva, sredstva za dezintegriranje i hlapljive komponente koja se uklanja iz tablete nakon komprimiranja sastojaka tablete da bi nastala porozna tableta.

Jedan problem s gore opisanim brzo raspadajućim čvrstim oblicima jest da će pacijent osjetiti okus farmaceutski aktivne tvari dok se oblik raspada u ustima. Za neke farmaceutski aktivne tvari okus se, ako je samo blago neugodan, može učiniti prihvatljivim upotrebom zaslađivača ili aroma koji prekrivaju okus. Međutim, ova tehnika ne prekriva potpuno okus sildenafilil citrata. Drugi način prekrivanja okusa je mikrokapsuliranje upotrebom polimernog sloja koji zaštićuje aktivni sastojak dok je on u ustima, međutim ta tehnika je kompleksna i skupa i može prouzročiti probleme bioekvivalencije. WO96/13252 opisuje alternativni pristup upotrebom oblika farmaceutski aktivne tvari koji je manje topljiv u vodi. Dok je taj pristup moguć u teoriji, u praksi je često teško pronaći oblik aktivnog sastojka koji je dovoljno netopljiv da bude potpuno bez okusa u ustima, budući da jezik može otkriti čak i male količine tvari, naročito ako imaju jak okus. Osim toga također je potrebno da se netopljivi oblik proizvoda otopi kad se proguta da bi se mogao apsorbirati u krvni optok.

Prema ovom izumu, mi smo neočekivano otkrili da sildenafilil u obliku svoje slobodne baze ima izuzetno nisku topljivost u vodi i u slini, pa ga to čini naročito prikladnim za upotrebu u oralno raspadajućim formulacijama, budući da je praktički bez okusa. Osim toga, neočekivano smo otkrili da unatoč niskoj topljivosti sildenafilila kao slobodne baze, djelotvorno se apsorbira iz želuca ili želučano-crijevnog trakta i takve formulacije mogu postići u krvnoj plazmi razine aktivnog sastojka koje su praktički identične onima postignutim oralnim otopinama sildenafilil citrata ili konvencionalnim oblicima tableta ili kapsula sildenafilil citrata.

Tako je prema ovom izumu omogućen oralno raspadajući farmaceutski pripravak koji sadrži sildenafilil kao slobodnu bazu zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačem.

Naročito su poželjni oralno raspadajući farmaceutski pripravci koji sadrže sildenafilil kao slobodnu bazu zajedno s farmaceutskim nosačem koji se brzo raspada u ustima.

Terminom "*brzo raspadajući*" povezano uz oralne farmaceutske pripravke, kako je ovdje upotrijebljen, podrazumijevamo tabletu, hostiju ili drugi čvrsti oblik koji se raspada u vodi pri 37 °C u periodu od 60 sekundi ili manje, poželjno 5 do 10 sekundi ili manje. Sposobnost raspadanja bilo koje određene formulacije može se ispitati standardnim farmaceutskim metodama, upotrebom, na primjer, postupka opisanog u WO96/13252 koji je analogan Testu raspadljivosti za tablete, B. P. (Britanska Farmakopeja) 1973., koji je opisan u Britanskom patentu br. 1548022. Postupak je ovdje kasnije uključen zbog potpunosti.

U određenom utjelovljenju izuma brzo raspadajući oralni čvrsti oblik koji sadrži sildenafilil kao slobodnu bazu može se dobiti upotrebom veziva topljivog u vodi i hlapljive komponente koja se uklanja iz tableta nakon spajanja i komprimiranja tabletnih sastojaka da nastanu visoko porozne tablete.

U ovom utjelovljenju, tableta se priprema prema postupku iz EP-B-0620728. Ovaj postupak zahtijeva korake: (a) spajanja i komprimiranja taljivog veziva topljivog u vodi, najmanje jednog ekscipijenta, i sildenafilila kao slobodne baze u tabletu; (b) taljenja spomenutog veziva u spomenutoj tableti; i (c) skrutnjavanja spomenutog veziva.

Taljivo vezivo topljivo u vodi koje se upotrebljava za povećanje čvrstoće gotove tablete ima talište koje se općenito kreće od 20 °C do 100 °C, poželjno od 40 °C do 70 °C. Talište veziva je obično iznad 20 °C jer se miješanje sastojaka obično obavlja na toj temperaturi i vezivo bi trebalo biti kruto pri temperaturi miješanja. Naravno, ako se miješanje obavlja pri nižim temperaturama, može se upotrijebiti vezivo s nižim talištem koje je kruto pri toj temperaturi.

Talište veziva obično nije više od 100 °C jer bi taljenje veziva trebalo biti pri temperaturi na kojoj aktivnost farmaceutski aktivne tvari nije izložena negativnom djelovanju. Na primjer, taljenje veziva bi trebalo biti na temperaturi nižoj od temperature raspada farmaceutski aktivne tvari kao i bilo kojeg od prisutnih ekscipijenata.

Količina taljivog veziva topljivog u vodi u tableti iz ovog utjelovljenja tipično se kreće između 5 % i 40 % mase, poželjno od 8 % do 25 % mase, bazirano na masi tablete. Trebale bi se izbjegavati prekomjerne količine taljivog veziva topljivog u vodi jer se tableta može deformirati tijekom taljenja, dok naprotiv ako se upotrijebi nedovoljna količina, ne mora se postići željena čvrstoća.

Prikladna taljiva veziva topljiva u vodi uključuju polietilen glikole (PEG) koji imaju molekularne mase od oko 1.500 do oko 20.000, kao npr. PEG 3350 (talište 58 °C) i PEG 8000 (talište 62 °C), estere saharoze, kao npr. saharoza monostearat (talište 49-56 °C), i saharoza monopalmitat (talište 40-48 °C), etoksilirane masne kiseline kao npr. polioksietilen (40) stearat (talište 47 °C) (Myrj-52S), i etoksilirane alkohole kao npr. polioksietilen (23) lauril ester. Ova taljiva veziva topljiva u vodi omogućuju pripremu tableta koje imaju povećane brzine raspadanja u ustima, npr. brzine raspadanja manje od 10 sekundi, i tako niske kao od 1 do 5 sekundi.

Taljivo vezivo topljivo u vodi može se spojiti s ekscipijentom ili ekscipijentima i farmaceutski aktivnom tvari u bilo kojem redoslijedu. Vezivo se može spojiti u suhom obliku ili u prikladnom otapalu kao što je alkohol, izopropanol ili voda. Otopljeno vezivo dodatkom ostalim sastojcima tablete formira vlažni granulat. Ako je poželjno, sildenafil se doda nakon sušenja vlažnog granulata. Obično se sjedinjeni sastojci tablete melju i miješaju s tabletnim lubrikantom prije nego se suhe granule komprimiraju u tablete.

Ekscipijenti upotrijebljeni u tableti općenito su poznati u struci, tj. kako je opisano u "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", 18. izdanje, (1990.), naročito str. 1633 do 1638. Oni pružaju potrebne karakteristike za obradu i komprimiranje ili tabletnu formulaciju prije tabletiranja, ili gotove tablete. Primjeri ekscipijenata su razrjeđivači, veziva, lubrikanti, arome i zaslađivači. Specifični razrjeđivači za upotrebu u izumu su razrjeđivači topljivi u vodi kao npr. manitol, ksilitol, saharoza, laktoza, i natrij klorid. Prikladna veziva za upotrebu u izumu, kao dodatak taljivim vezivima topljivim u vodi za upotrebu u izumu, daju kohezivna svojstva i uključuju škrob, želatinu, mikrokristaliničnu celulozu i šećere kao npr. saharoza, glukoza, dekstroza, i laktoza. Kako je jasno iz gore navedenog, isti ekscipijent se može upotrijebiti za različite svrhe unutar iste tabletna formulacije.

Sredstvo za raspadanje može biti prisutno da poveća brzinu raspadanja tablete nakon oralnog unosa. Primjeri sredstava za raspadanje su celuloza kao npr. karboksimetilceluloza, škrobovi, glina, alginati, gume i unakrsno povezani polimeri, kao npr. unakrsno povezani polivinilpirolidon (PVP-XL).

U utjelovljenju ovog aspekta izuma, u formulaciji tablete je prisutna hlapljiva komponenta. Nakon spajanja i komprimiranja sastojaka tablete, hlapljiva komponenta se ukloni iz tableta zagrijavanjem uz atmosferski ili sniženi tlak da nastanu porozne tablete. U poželjnom postupku, tablete se zagrijavaju na 50-60 °C pod stalnim dušičnim pročišćivačem, dok se hlapljiva komponenta potpuno ne ukloni putem sublimacije. Upotreba dušičnog pročišćivača pomaže pri zaštiti sildenafilu od degradacije pod tim uvjetima, međutim, za temperature od 50-55 °C može se upotrijebiti zračni pročišćivač. Prikladne hlapljive komponente uključuju sublimirajuće tvari kao npr. mentol, kamfor, urea, i vanilin, i tvari koje se razgrađuju na ili ispod temperature tališta tabletnog veziva kao što je amonij bikarbonat. Količina hlapljive tvari kreće se između 1 % do 95 % mase, bazirano na masi sjedinjenih tabletnih sastojaka. Na primjer, kad se upotrebljava amonij bikarbonat, količina je obično od 50 % do 90 % mase, a kad se upotrebljava mentol, količina se tipično kreće od 30 % do 55 % mase. Poželjno, hlapljiva tvar se uklanja za vrijeme koraka taljenja kad se komprimirane tablete zagrijavaju iznad tališta taljivog veziva u periodu vremena dovoljnom da se rastali taljivo vezivo i ukloni hlapljiva tvar. Kad se upotrebljava mentol, on se uklanja zagrijavanjem do oko 40 °C pod vakuumom, a uklanjanje amonij bikarbonata provodi se zagrijavanjem pod vakuumom pri 60 °C.

Tablete pripravljene bilo kojom od ovih metoda mogu se obložiti tankim slojem tvari za oblaganje da se poboljša površinski integritet tablete. Prikladne tvari za oblaganje uključuju disaharide kao što je saharoza, polisaharide kao što su maltodekstrini i pektin, i derivate celuloze kao što su hidroksipropilmetilceluloza i hidroksipropilceluloza, međutim bilo kakva takva ovojnica morala bi biti dovoljno tanka i topljiva u vodi da ne interferira sa sposobnošću tablete da se brzo raspadne u ustima.

Izum će dalje biti detaljnije opisan u odnosu na slijedeće primjere:

Primjer 1

Visoko porozna tableta koja se brzo raspada u ustima pripremljena je slijedeći postupke iz EP-B-0620728 kako slijedi:

Sastojci 2, 3, 4, i 5 se izmiješaju i vlažno granuliraju pomoću etanola. Suhe granule se samelju i izmiješaju sa sastojcima 1, 6, 7, 8, 9, i 10. Konačno, sastojak 11 se umiješa u smjesu. Konačna smjesa se komprimira u tablete promjera 12,7 mm (0,5 inča). Te tablete se zatim zagrijavaju pri 50-60 °C pod stalnim dušičnim pročišćivačem dok amonij bikarbonat potpuno ne sublimira.

Sastojci	mg/tableta
1 sildenafil (slobodna baza)	50,00
2 amonij bikarbonat	308,00
3 manitol	44,7
4 polietilen glikol 3350	5,6
5 hidroksipropil celuloza	11,2
6 natrij saharin	3,6
7 kompresibilni šećer	19,00
8 silicij dioksid	2,4
9 aroma banane	23,90
10 natrij stearil fumarat	4,8
11 magnezij stearat	4,8

Napomene:

- (1) Sredstvo za formiranje pora, nije prisutno u konačnom obliku.
- (4) PEG 3350, topljivi polietilen glikol koji ima talište na 58 °C, upotrijebljen kao taljivo vezivo u formulaciji.
- (11) Tabletni lubrikant.

Tableta je imala visoko poroznu strukturu koja se brzo raspala u ustima pri oralnoj primjeni i imala je prihvatljiv okus.

Primjer 2

Slijedi se postupak iz primjera 1 upotrebljavajući količine ekscipijenata odabrane od slijedećih vrijednosti:

Sastojci	mg/tableta
1 sildenafil (slobodna baza)	50
2 amonij bikarbonat	240-360
3 manitol	40-100
4 polietilen glikol 3350	5-20
5 hidroksipropil celuloza	0-15
6 natrij saharin	0-6
7 kompresibilni šećer	0-40
8 silicij dioksid	0-5
9 aroma banane	0-50
10 natrij stearil fumarat	2-7
11 magnezij stearat	2-7

Dobivene su tablete koje imaju visoko poroznu strukturu koja se brzo raspada u ustima pri oralnoj primjeni i imaju prihvatljiv okus.

Primjer 3

Slijedi se postupak iz primjera 1 upotrebljavajući količine ekscipijenata odabrane od slijedećih vrijednosti:

Sastojci	mg/tableta
1 sildenafile (slobodna baza)	50
2 amonij bikarbonat	240-360
3 manitol	40-100
4 polietilen glikol 3350	5-20
5 hidroksipropil celuloza	0-15
6 natrij stearil fumarat	2-7
7 magnezij stearat	2-7

Dobivene su tablete koje imaju visoko poroznu strukturu koja se brzo raspada u ustima pri oralnoj primjeni i imaju prihvatljiv okus.

Mjerenje brzina raspada

Aparatura

Čaša ili prikladna plastična cijev dugačka 80 do 100 mm, s unutrašnjim promjerom od oko 28 mm i vanjskim promjerom 30 do 31 mm, prilagođena na donjem dijelu, tako da formira košaricu, s diskom finog sita od nehrđajuće žice koje odgovara zahtjevima za sito br. 1,70 (B.P. 1973., str. A136).

Stakleni cilindar s ravnim dnom i unutarnjim promjerom od oko 45 mm koji sadrži vodu i to ne manje od 15 cm duboko, temperature između 36 °C i 38 °C.

Košarica je obješena centralno u cilindru na takav način da se može podizati i spuštati uzastopno na jednoličan način tako da u najvišem položaju sito tek lomi površinu vode i u najnižem položaju gornji rub košarice tek ostaje čist od vode.

Metoda

Položi se jedan ljevakiti oblik u košaricu i podiže i spušta na takav način da se kompletno pomicanje gore i dolje ponavlja brzinom ekvivalentnom onoj od trideset puta u minuti. Oblik je raspadnut kad nijedna čestica ne ostane iznad sita.

PATENTNI ZAHTEVI

- Oralno raspadajući farmaceutski pripravak, **naznačen time**, što sadrži sildenafil kao slobodnu bazu zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačem.
- Oralno raspadajući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što sadrži sildenafil kao slobodnu bazu zajedno s farmaceutskim nosačem, koji se brzo raspada u ustima.
- Pripravak prema zahtjevu 2, **naznačen time**, što se spomenuti pripravak dobiva metodom koja sadrži korake:
 - spajanja i komprimiranja taljivog veziva topljivog u vodi, najmanje jednog ekscipijenta i sildenafila kao slobodne baze u tabletu;
 - taljenja spomenutog veziva u spomenutoj tableti; i
 - skrutnjavanja spomenutog veziva.
- Pripravak prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što spomenuto vezivo je polietilen glikol, ester saharoze, etoksilirana masna kiselina ili etoksilirani alkohol.
- Pripravak prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što korak (a) uključuje spajanje s hlapljivom tvari koja se uklanja nakon koraka komprimiranja.
- Pripravak prema zahtjevu 5, **naznačen time**, što hlapljiva tvar je amonij bikarbonat.
- Metoda za liječenje ljudske seksualne disfunkcije, **naznačena time**, što sadrži primjenu oralno raspadajućeg farmaceutskog pripravka prema zahtjevu 1, i dopuštanje da se spomenuti pripravak raspadne u ustima.
- Metoda prema zahtjevu 7, **naznačena time**, što se farmaceutski pripravak daje impotentnom muškarcu.
- Metoda prema zahtjevu 7, **naznačena time**, što se farmaceutski pripravak daje ženi.

SAŽETAK

Farmaceutske formulacije spoja sildenafila.