

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 649

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1994 - 1770

(22) Přihlášeno: 22.07.1994

(40) Zveřejněno: 14.02.1996
(Věstník č. 2/1996)

(47) Uděleno: 11.01.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13.03.2002
(Věstník č. 3/2002)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/5517

A 61 K 47/32

A 61 K 47/36

A 61 K 47/40

A 61 K 9/20

(73) Majitel patentu:

KRKA, továrna zdravil. p.o., Novo Mesto, SI;

(72) Původce vynálezu:

Vrečer Franc, Novo Mesto, SI;

Rotar Aleš, Ljubljana, SI;

Gorjup Mateja, Novo Mesto, SI;

Guštin Jožica, Novo Mesto, SI;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA, a.s., Jívanská 1, Praha 4,
14021;

(54) Název vynálezu:

**Pevné lékové formy se spolehlivým
uvolňováním aktivní složky alprazolamu a
způsob jejich přípravy**

(57) Anotace:

Pevné lékové formy se spolehlivým uvolňováním terapeuticky aktivní složky alprazolamu chemického názvu 8-chlor-1-methyl-6-fenyl-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepin, které jako terapeuticky aktivní složku obsahují od 0,1 do 15 % hmotnostních, s výhodou od 0,25 do 5 % hmotnostních alprazolamu, od 50 do 99,9 % hmotnostních vodorozpustného nosiče jako jsou alfa-, beta-, a gama- cyklodextriny, mono-, di-, oligo-, a polysacharidy nebo polyvinylpyrrolidon s průměrnou molekulovou hmotností od 25 000 do 120 000 a pokud je to žádoucí dále od 0,01 do 15 % hmotnostních neiontových povrchově aktivních složek s hodnotou HLB mezi 13 až 18, s výhodou mezi 14,5 až 15,5, a dezintegrátor v množství 2 až 20 % hmotnostních, který je vybrán ze sodné soli škrobového glykolátu, zesíťného polyvinylpyrrolidonu a zesíťné sodné soli karboxymethylcelulózy, s výhodou zesíťný polyvinylpyrrolidon, a způsob jejich přípravy.

CZ 289649 B6

Pevné lékové formy se spolehlivým uvolňováním aktivní složky alprazolamu a způsob jejich přípravy

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových pevných lékových forem se spolehlivým uvolňováním aktivní složky alprazolamu (chemický název: 8-chlor-1-methyl-6-fenyl-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepin) a nového způsobu jejich přípravy. Alprazolam je dobře známé anxiolytikum.

Dosavadní stav techniky

15 Aby se dosáhlo optimální absorpce a tím i optimálního terapeutického účinku, stanovuje se příslušná kinetika rozpouštění aktivní složky. Při použití terapeuticky aktivní složky např. alprazolamu, představují nízká rozpustnost a rychlost rozpouštění častý problém. Z důvodu regulačních požadavků je nejvhodnější pro řešení problému rozpustnosti a rychlosti rozpouštění fyzikální přístup, což znamená, že oba parametry rozpouštění se upravují pomocí technologických řešení, 20 kdy hlavní důraz je kladen na rychlost a profil rozpouštění.

Je dobře známo, že na rozpustnost a rychlost rozpouštění terapeuticky aktivní složky má také vliv její polymorfismus. Metastabilní modifikace vykazují nejčastěji vyšší rozpustnost a rychlost rozpouštění, což je důsledkem nižší mřížkové energie krystalů. Pro přípravu terapeutických přípravků, 25 které obsahují ve vodě omezeně rozpustnou terapeuticky aktivní složku je proto vhodné zvolit metastabilní modifikaci. Nicméně, fyzikální a chemická stabilita metastabilní aktivní složky (složky samotné stejně jako přípravku) může způsobit problémy. Během technologického způsobu přípravy nebo během stárnutí se metastabilní modifikace často mění na stabilnější formy, což následně vede ke změně biofarmaceutických charakteristik (a také biologické dostupnosti). Polymorfismus a polymorfní přeměny u hotového přípravku jsou obzvláště důležité u terapeuticky 30 aktivních složek, které se podávají ve velmi nízkých dávkách a jejichž rozpustnost i rychlost rozpouštění jsou velmi nízké.

V literatuře (US 4 721 709) je popsán technologický postup, díky kterému se dosahuje rychlého benzodiazepinů, mezi které se počítá i alprazolam. Nicméně tento patent nepopisuje ani neřeší 35 problém polymorfismu alprazolamu a jeho vliv na rychlost a profil rozpouštění a biologickou dostupnost.

40 Podstata vynálezu

Předkládaný vynález obsahuje technologický postup přípravy přípravku a úpravy přípravku do pevné lékové formy (kapsle, tablety (klasické i potažené filmem) a dražé), které eliminuje problém polymorfismu u použité složky, tj. alprazolamu, a zajišťuje její stabilní a rychlé uvolňování, 45 které nezávisí na fyzikálních charakteristikách použité aktivní složky. Pojem „uvolňování“ znamená kinetiku rozpouštění a rozpustnost aktivní složky. Přípravek a technologický postup jeho přípravy, tak jak je popsán v tomto vynálezu, zajišťuje velmi rychlé a spolehlivé uvolňování alprazolamu z přípravku, u kterého rychlost ani profil rozpustnosti nezáleží na fyzikálních charakteristikách výchozího alprazolamu a technologický postup přípravy je jednodušší než ten, 50 popsáný ve zmiňovaném US patentu.

Prvním předmětem předkládaného vynálezu jsou pevné lékové formy se spolehlivým terapeuticky aktivní složky alprazolamu chemického názvu 8-chlor-1-methyl-6-fenyl-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepin, které jako terapeuticky aktivní složku obsahují 0,1 až 15 % hmotnostních, s výhodou 0,25 až 5 % hmotnostních alprazolamu, a dále 50 až 99,9 % hmotnostních vodo- 55

rozpuštěného nosiče vybraného ze skupiny obsahující alfa-, beta-, a gama-cykloextriny, mono-, di-, oligo-, a polysacharidy nebo polyvinylpyrrolidon s průměrnou molekulovou hmotností od 25 000 do 120 000 a pokud je žádoucí 0,01 do 15 % hmotnostních neiontově povrchově aktivní složky s hodnotou HLB mezi 13 až 18, s výhodou mezi 14,5 až 15,5, a dezintegrátor v množství od 2 do 20 % hmotnostních, který je vybrán ze sodné soli škrobového glykolátu, zesítěného polyvinylpyrrolidonu a zesítěné sodné soli karboxymethylcelulózy.

Nové pevné léčivé formy se spolehlivým uvolňováním terapeuticky aktivní složky alprazolamu se připravují podle jednoho z následujících způsobů:

1. Nosič je dispergován mechanickým mícháním do roztoku alprazolamu ve vybraném rozpouštědle, které se pak za sníženého tlaku odpaří.
2. Nosič je dispergován mechanickým mícháním do roztoku alprazolamu ve vybraném rozpouštědle. Disperze se pak rozpráší v rozprašovací sušárně.
3. Připraví se roztok alprazolamu ve vybraném rozpouštědle, který se pak nanáší na fluidním loži na vybraný nosič.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy nových pevných léčivých forem se spolehlivým uvolňováním terapeuticky aktivní složky alprazolamu (chemický název: 8-chlor-1-methyl-6-fenyl-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepin), který spočívá v tom, že aktivní složka se nanáší na povrch nosiče z roztoku odpařováním tohoto roztoku za sníženého tlaku nebo rozprašováním v rozprašovací sušárně nebo na fluidním loži. Jako rozpouštědla se použijí voda a organická rozpouštědla, jejichž teplota varu je za normálního tlaku nižší než 100 °C. S výhodou se užívá ethanol a směsi ethanolu s vodou v koncentracích od 50 do 96 % obj. ethanolu.

Přidané farmaceuticky přijatelné excipienty zaručují dezintegraci terapeutických forem-tablet podle vynálezu—v čase $t < 1$ minuta a jsou vybrány z kukuřičného škrobu (0 až 70 %), laktózy (0 až 70 %), koloidního oxidu křemičitého (0 až 10 %), stearátu hořečnatého (0 až 5 %), kyseliny stearové (0 až 5 %) a polyvinylpyrrolidonu (0 až 20 %).

Přídavek superdezintegrátoru má kritický vliv na dezintegraci tablet a tím také na kinetiku rozpustnosti alprazolamu. Jako superdezintegrátor lze použít zesítěného polyvinylpyrrolidonu, zesítěné sodné soli karboxymethylcelulózy nebo sodné soli škrobového glykolátu, s výhodou se používá zesítěný polyvinylpyrrolidon. Zmíněné složky se kombinují v přípravku tak, aby zjistily optimální kinetiku rozpouštění alprazolamu, tj. 90 % za 10 minut.

V naší předběžné studii bylo zjištěno, že alprazolamu existuje přinejmenším ve dvou polymorfních modifikacích, které jsou současně na trhu. Díky předkládanému vynálezu problém různých polymerfních modifikací na trhu dále neexistuje.

Příklady provedení vynálezu

1. Povlaky alprazolamu na laktóze

I

alprazolam	10 %
laktóza	do 100 %
ethanol (96 % obj.)	pro doplnění

Alprazolam se rozpustil v ethanolu. Způsob nanesení aktivní složky na laktózu jako nosič se provádí jedním z následujících způsobů:

- 5 A– odpařením rozpouštědla z roztoku za sníženého tlaku, nebo
 B– rozprašováním disperze v rozprašovací sušárně, nebo
 C– nanesením na fluidním loži.

10 Produkt se pak rozmělní na prášek a prolisuje skrz síto hustoty 30 mesh – průměr částice 0,5 mm.

II.

alprazolam	10 %
Tween®80	1 %
(Tween®80 = polyethylenoxidosorbitan monooleát)	
laktóza	do 100 %
ethanol (96 % obj.)	pro doplnění

15 Způsob přípravy tentýž jako v bodě I.

2. Tablety s povlaky alprazolamu na nosičích

povlak alprazolamu (5 %)	7,70 %
kukuřičný škrob	24,00 %
laktóza	62,246 %
polyvinylpyrrolidon	3,00 %
stearát hořečnatý	0,05 %
barvivo	0,004 %
zesíťovaná sodná sůl karboxymethylcelulózy	3,00 %

20

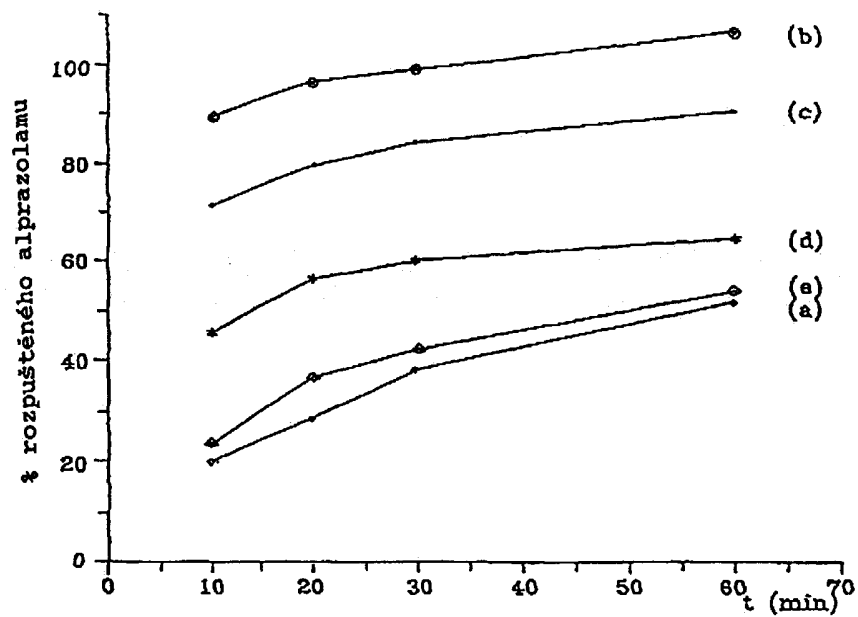
Tablety se připraví přímým stlačením výše zmíněných složek.

3. Srovnání rozpouštěcích profilů alprazolamu s různými nosiči (obr. 1)

25

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Pevné lékové formy se spolehlivým uvolňováním terapeuticky aktivní složky alprazolamu, 8-chlor-1-methyl-6-fenyl-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepinu, **v y z n a č u j í c í s e** tím, že jako terapeuticky aktivní složku obsahují 0,1 až 15 % hmotnostních, s výhodou 0,25 až 5 % hmotnostních alprazolamu, a 50 až 99,9 % hmotnostních vodorozpustného nosiče vybraného ze skupiny obsahující alfa-, beta-, a gama-cykloextriny, mono-, di-, oligo-, a polysacharidy nebo polyvinylpyrrolidon s průměrnou molekulovou hmotností od 25 000 do 120 000.
- 10 2. Pevné lékové formy se spolehlivým uvolňováním terapeuticky aktivní složky alprazolamu, 8-chlor-1-methyl-6-fenyl-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepinu podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e** tím, že dále obsahují 0,01 až 15 % hmotnostních neiontové povrchově aktivní složky s hodnotou HLB mezi 13 až 18, s výhodou mezi 14,5 až 15,5 a dezintegrátor v množství 2 až 20 % hmotnostních, který je vybrán ze sodné soli škrobového glykolátu, zesítěného polyvinylpyrrolidonu a zesítěné sodné soli karboxymethylcelulózy.
- 20 3. Způsob přípravy pevných lékových forem se spolehlivým uvolňováním aktivní složky alprazolamu, 8-chlor-1-methyl-6-fenyl-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepinu podle nároků 1 a 2, **v y z n a č u j í c í s e** tím, že se terapeuticky aktivní složka alprazolam v roztoku rozpouštědla vybraného z vody a organických rozpouštědel, jejichž teplota varu je za normálního tlaku nižší než 100 °C, nanese na povrch vodorozpustného nosiče vybraného ze skupiny obsahující alfa-, beta-, a gama-cykloextriny, mono-, di-, oligo-, a polysacharidy nebo polyvinylpyrrolidon s průměrnou molekulovou hmotností od 25 000 do 120 000, následně se odstraní rozpouštědlo odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku nebo rozprašováním disperze v rozprašovací sušárně nebo nanesením na fluidním loži, pokud je to žádoucí v přítomnosti 0,01 až 15 % hmotnostních neiontové povrchově aktivní složky s hodnotou HLB mezi 13 až 18, s výhodou mezi 14,5 až 15,5 a dezintegrátoru v množství 2 až 20 % hmotnostních, který je vybrán ze sodné soli škrobového glykolátu, zesítěného polyvinylpyrrolidonu a zesítěné sodné soli karboxymethylcelulózy.
- 30 4. Způsob podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e** tím, že se jako rozpouštědla použije ethanol nebo směs ethanolu s vodou v koncentracích 50 až 96 % objemových ethanolu.
- 35



Legenda:

- alprazolam (a)
- +— 2,5% laktosa 200 (b)
- 2,5% mannitol (c)
- Aerosil 200 (d)
- bentonit (e)

Obr. 1: Vliv typu nosiče na profil rozpouštění alprazolamu z povlaků (a - samotný alprazolam, b - laktosa, c - mannitol, d - koloidní oxid křemičitý, e - bentonit)

Obr. 1

Konec dokumentu