

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-3186**
(22) Přihlášeno: **28.02.2000**
(30) Právo přednosti: **05.03.1999 IT 1999MI/454**
(40) Zveřejněno: **13.02.2002**
(Věstník č. 2/2002)
(47) Uděleno: **11.07.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **20.08.2008**
(Věstník č. 34/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/001642**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/053162**

(11) Číslo dokumentu:

299 510

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/26 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 98/18610; FR 2432313; GB 2280604.

(73) Majitel patentu:
FARMACEUTICI FORMENTI S. P. A., Milano, IT

(72) Původce:
Fabiani Flavio, Origgio, IT
Frimonti Enrico, Origgio, IT
Valenti Mauro, Origgio, IT

(74) Zástupce:
KOREJZOVÁ & SPOL., v.o.s., JUDr. Zdeňka
Korejzová, advokátka, Korunní 810/104 E, Praha 10,
10100

(54) Název vynálezu:
Tableta

(57) Anotace:
Orální pevné farmaceutické prostředky s obsahem betahistinu s řízeným uvolňováním, získané tavnou granulací účinné složky s mastnou sloučeninou zvolenou ze skupiny mastných kyselin, triglyceridů mastných kyselin s dlouhým řetězcem, vosků, rostlinných nebo minerálních olejů, vysokomolekulárních alkoholů nebo glykolů a jejich esterů a etherů, a potom mísením získaného granulátu s hydrofilním polymerem a běžnými pomocnými látkami.

CZ 299510 B6

TabletaOblast techniky

5 Předkládaný vynález se týká oblasti farmaceutické technologie.

Vynález se zvláště týká nového prostředku s obsahem betahistinu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí jako účinných složek s řízeným uvolňováním.

10 Dosavadní stav techniky

Betahistin, neboli N-methyl-2-pyridinethanamin nebo 2-[2-(methylamino)ethyl]pyridin nebo [2-(2-pyridyl)ethyl]methylanin, a jeho soli ze skupiny hydrochlorid, dihydrochlorid, methansulfonát, fumarát a soli uvedené v patentech IT 1 229 237 a EP 0 397 025, je vazodilatační látka účinná při orálním podávání používaná při léčení závratí.

Betahistin je již mnoho let komerčně dostupný pouze ve formě tablet s okamžitým uvolňováním, nebo kapek. V literatuře nelze nalézt žádné farmaceutické formy betahistinu nebo některé z jeho výše uvedených solí s řízeným uvolňováním.

20 V současnosti se betahistin podává 2 až 4 x denně v závislosti na dávce příslušné farmaceutické formy, a celkové množství účinné složky za den je 32 mg.

25 Je proto žádoucí připravit farmaceutickou formu s vhodným profilem uvolňování betahistinu, která by snížila počet denních podávání na pouze jediné, přičemž by se koncentrace účinné složky udržovala konstantní v rámci terapeutického rozmezí dávek.

Nyní bylo zjištěno, že dávkové formy betahistinu s řízeným uvolňováním mohou být účinné a výhodně připraveny použitím směsi jednoho nebo více hydrofilních nebo inertních polymerů schopných adsorbovat vodu, účinné složky a lipofilní mastné sloučeniny.

Podstata vynálezu

35 Předkládaný vynález tedy poskytuje tablety s řízeným uvolňováním, které obsahují následující složky:

- a) účinnou složku ze skupiny betahistinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli začleněnou v alespoň jedné mastné sloučenině;
- b) alespoň jeden hydrofilní polymer schopný adsorbovat vodu;
- c) vhodné pomocné látky.

40 Mastná sloučenina se skládá z hydrofobních sloučenin s vysokou molekulovou hmotností zvolených ze skupiny mastných kyselin, triglyceridů mastných kyselin s dlouhým řetězcem, vosků, rostlinných nebo minerálních olejů, vysokomolekulárních alkoholů nebo glykolů, jejich esterů a etherů. Použití sloučenin s teplotami tání v rozmezí od 30 do 140 °C je výhodné.

45 Mezi příklady vhodných hydrofilních polymerů patří polymery nebo kopolymery kyseliny akrylové, polyethylenglykoly, algináty, celulóza a deriváty (ethery, estery a soli).

Zvláště výhodná je hydroxypropylcelulóza.

50 Prostředek může navíc obsahovat běžné pomocné látky, které se normálně používají při přípravě orálních pevných lékových forem.

Mezi příklady těchto pomocných látek patří kluzné látky, řediva, barviva apod.

Každá tableta typicky obsahuje množství účinné složky 4 až 100 mg, s výhodou 8 až 64 mg dihydrochloridu betahistinu. Zvláště výhodné jsou tablety obsahující 16 až 48 mg, nejvýhodněji 24 až 32 mg dihydrochloridu betahistinu.

Obsah mastné sloučeniny v tabletě se pohybuje v rozmezí od 2 do 40 % hmotnostních, s výhodou od 5 do 15 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost tablety.

Procento hydrofilního polymeru je v rozmezí od 5 do 50 %, s výhodou od 10 do 40 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost tablety.

Vynález se také týká vícevrstevných tablet, s výhodou dvouvrstevných tablet, ve kterých alespoň jedna vrstva je s řízeným uvolňováním a druhá je vrstva s okamžitým uvolňováním.

Tablety podle vynálezu mohou být připraveny způsobem zahrnujícím následující kroky:

- a) betahistin a mastná sloučenina se zpracují tavnou granulací;
- b) granulát z kroku a) se smísí s hydrofilní sloučeninou a vhodnými pomocnými látkami;
- c) směs z kroku b) se lisuje.

Krok tavné granulace se provádí zahříváním směsi nad teplotu tání mastné sloučeniny ve fluidním loži, ve statické sušárně nebo v běžném granulačním zařízení.

Podle výhodného provedení předkládaného vynálezu zahrnuje výše uvedený způsob další krok, při kterém se před krokem lisování c) vystaví směs z kroku b) granulaci za sucha nebo za mokra.

Tablety mohou být popřípadě potaženy pro poskytnutí lepší ochrany účinné složky nebo pro dosažení dalších modifikací vlastností při uvolňování.

Vlastnosti směsi z hlediska uvolňování mohou být ovlivňovány nastavením poměru mastné sloučeniny k hydrofilnímu polymeru.

Uvolňování účinné složky in vitro může probíhat například od 6 až 8 do 24 hod.

Prostředky podle vynálezu mohou být proto podávány dvakrát nebo i jednou za den, v závislosti na terapeutických potřebách.

Vynález bude dále popsán na následujících neomezuujících příkladech.

40 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Kyselina stearová	22,0 mg
Hydroxypropylcelulóza	120,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Talek	44,0 mg
Koloidní oxid křemičitý	16,0 mg
Glycerylbehenát	120 mg

- 5 Proces tavné granulace se provádí použitím vysokorychlostního granulátoru mícháním beta-histinu a kyseliny stearové. Výsledný produkt se míchá s hydroxypropylcelulózou a talkem a za mokra granuluje s vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu. Získaný granulát se po přidání oxidu křemičitého a glycerylbehenátu lisuje.

Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce.

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	41,7
2	59,1
3	72,0
4	80,4
5	85,5
6	88,8
7	91,0
8	92,4

10

Příklad 2

Každá tableta obsahuje:

15

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Glycerylbehenát	22,0 mg
Hydroxypropylcelulóza	120,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Talek	44,0 mg
Koloidní oxid křemičitý	16,0 mg
Glycerylbehenát	12,0 mg

Způsob přípravy je stejný jako v příkladu 1 s použitím tavné granulace prvního podílu glycerylbehenátu (22 mg) namísto kyseliny stearové.

20

Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce:

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	48,9
2	66,6
3	78,7
4	87,3
5	93,1
6	96,9
7	99,5
8	101,3

Příklad 3

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Cetyl alkohol	22,0 mg
Hydroxypropylcelulóza	120,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Talek	44,0 mg
Koloidní oxid křemičitý	16,0 mg
Glycerylbehenát	12,0 mg

5

Způsob výroby je stejný jako v příkladu 1 s tím, že se při granulaci taveniny použije cetylalkohol namísto kyseliny stearové.

Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce:

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	49,0
2	67,0
3	79,5
4	88,0
5	93,5
6	97,2
7	99,6
8	101,1

10

Příklad 4

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Cetylalkohol	32,0 mg
Hydroxypropylcelulóza	120,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Talek	44,0 mg
Koloidní oxid křemičitý	16,0 mg
Glycerylbehenát	12,0 mg

15

Způsob přípravy je stejný jako v příkladu 3.

Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce:

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	44,4
2	61,6
3	79,5
4	84,1
5	91,0
6	95,8
7	99,0
8	101,2

Srovnávací příklad 5

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Hydroxypropylcelulóza	120,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Talek	44,0 mg
Koloidní oxid křemičitý	16,0 mg
Glycerylbehenát	12,0 mg

5

Při přípravě se nepoužívá krok tavné granulace, protože mastná sloučenina byla vynechána.

Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce:

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	55,0
2	75,0
3	88,0
4	96,7
5	101,2

10

Srovnávací příklad 6

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Cetylalkohol	22,0 mg
Talek	10,0 mg

15

Příprava zahrnuje krok tavné granulace betahistinu a cetylalkoholu; talek slouží jako kluzná látka.

Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce:

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	89,1
2	101,2

20

Srovnávací příklad 7

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Glycerylbehenát	22,0 mg
Talek	10,0 mg

25

Způsob přípravy je stejný jako v příkladu 6.

Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce:

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	79,0
2	92,3
3	98,2
4	100,5

Srovnávací příklad 8

5

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Hydroxypropylcelulóza s nízkou viskozitou	30,0 mg
Hydroxypropylcelulóza s vysokou viskozitou	90,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Talek	32,0 mg
Koloidní oxid křemičitý	16,0 mg
Glycerylbehenát	12,0 mg

Způsob přípravy zahrnuje granulaci za mokra s následným mícháním s kluznými látkami a potom lisování.

10

Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce:

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	84,3
2	101,5

Srovnávací příklad 9

15

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Hydroxypropylcelulóza s nízkou viskozitou	60,0 mg
Hydroxypropylcelulóza s vysokou viskozitou	60,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Talek	32,0 mg
Koloidní oxid křemičitý	16,0 mg
Glycerylbehenát	12,0 mg

Způsob přípravy je stejný jako v příkladu 8.

20

Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce:

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	55,0
2	75,0
3	88,0
4	96,7
5	101,2

Srovnávací příklad 10

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Ethylcelulóza	168 mg
Hydrogenovaný ricinový olej	15,0 mg
Koloidní oxid křemičitý	5,0 mg

- 5 Způsob přípravy zahrnuje granulaci za sucha a lisování.

Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce:

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	62,2
2	81,1
3	91,8
4	98,2
5	102,1

10 Příklad 11

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Ethylcelulóza	152,0 mg
Kyselina stearová	22,0 mg
Hydrogenovaný ricinový olej	15,0 mg
Koloidní oxid křemičitý	5,0 mg

Způsob přípravy je stejný jako v příkladu 10.

15

Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce:

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	30,2
2	39,8
3	46,9
4	52,7
5	57,7
6	62,0
7	65,8
8	68,3

Příklad 12

20

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Ethylcelulóza	152,0 mg
Kyselina stearová	22,0 mg
Mannitol	10,0 mg
Hydrogenovaný ricinový olej	15,0 mg
Koloidní oxid křemičitý	10,0 mg

Způsob přípravy je stejný jako v příkladu 10. Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce:

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	23,9
2	35,1
3	43,3
4	49,6
5	54,4
6	58,1
7	60,8
8	62,9

Příklad 13

5

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Cetylalkohol	22,0 mg
Hydroxypropylcelulóza	122,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Talek	44,0
Koloidní oxid křemičitý	16,0 mg
Glycerylbehenát	12,0 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza	7,5 mg
Monohydrát laktózy	3,5 mg
Macrogol 4000	2,5 mg
Oxid titaničitý	1,5 mg

Tablety byly získány potažením tablet podle příkladu 3 s použitím posledních čtyř uvedených složek.

10

Profil uvolňování in vitro se uvádí v následující tabulce:

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	44,5
4	84,7
8	99,8

Příklad 14

15

Každá tableta obsahuje:

Dihydrochlorid betahistinu	32,0 mg
Cetylalkohol	22,0 mg
Hydroxypropylcelulóza	122,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Talek	44,0 mg
Koloidní oxid křemičitý	16,0 mg
Glycerylbehenát	12,0 mg
Ethylcelulóza	5,0 mg
Dibutylsebakát	1,0 mg
Laktóza	4,0 mg
Talek	3,0 mg
Oxid titaničitý	2,0 mg

Tablety byly získány potahováním tablet podle příkladu 3 použitím posledních pěti uvedených složek.

Čas (hod)	% uvolněné látky
1	38,3
4	76,4
8	98,7

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Tableta s řízeným uvolňováním získatelná:

- a) tavnou granulací betahistinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli s alespoň jednou mastnou sloučeninou zvolenou ze skupiny mastných kyselin, triglyceridů mastných kyselin s dlouhým řetězcem, vosků, rostlinných nebo minerálních olejů, vysokomolekulárních alkoholů nebo glykolů a jejich esterů a etherů;
- b) mísením granulátu z kroku a) s alespoň jedním hydrofilním polymerem schopným adsorbovat vodu a vhodnými pomocnými látkami, a
- c) lisováním směsi z kroku b).

2. Tableta s řízeným uvolňováním podle nároku 1, ve které uvedená alespoň jedna mastná sloučenina má teplotu tání v rozmezí od 30 do 140 °C.

3. Tableta s řízeným uvolňováním podle nároku 1 nebo 2, ve které uvedený alespoň jeden hydrofilní polymer je zvolený ze skupiny polymerů nebo kopolymerů kyseliny akrylové, polyethylenglykolů, alginátů, etherů a esterů celulózy.

4. Tableta s řízeným uvolňováním podle nároku 3, ve které uvedený alespoň jeden hydrofilní polymer je hydroxypropylcelulóza.

5. Tableta s řízeným uvolňováním podle některého z předcházejících nároků, obsahující od 2 do 40 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost tablety, uvedené alespoň jedné mastné sloučeniny.

6. Tableta s řízeným uvolňováním podle některého z předcházejících nároků, obsahující od 5 do 50 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost tablety, uvedeného alespoň jednoho hydrofilního polymeru.

7. Tableta s řízeným uvolňováním podle některého z předcházejících nároků, obsahující množství účinné složky ekvivalentní 8 až 64 mg dihydrochloridu betahistinu.

8. Tableta s řízeným uvolňováním podle nároku 7, obsahující 16 až 48 mg, s výhodou 24 až 32 mg dihydrochloridu betahistinu.

45

Konec dokumentu
