

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 20150 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9900039**

(51) MPK⁶: **A61K 31/7048**, A61K 47/08,
A61K 47/38, A61J 3/10,
A61K 9/22, A61P 31/04

(22) Datum prijave: **19.02.1999**

(45) Datum objave: **31.08.2000**

(72) Izumitelji: **FERČEJ TEMELJOTOV Darja, 1000 Ljubljana, SI;**
MOHAR Milojka, 1230 Domžale, SI;
SALOBIR Mateja, 1000 Ljubljana, SI;
REBIČ Ljubomira Barbara, 1000 Ljubljana, SI;
OPRESNIK Marko, 1000 Ljubljana, SI

(73) Nosilec: **LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMIČNIH IZDELKOV, D.D.,**
Verovškova 57, 1526 Ljubljana, SI

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14 p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **DIREKTNO STISLJIVI MATRIKS ZA NADZOROVANO SPROŠČANJE CELODNEVNE DOZE**
KLARITROMICINA

(57) V izumu prikazujemo izboljšano farmacevtsko formulacijo za nadzorovano sproščanje klaritromicina ali njegovih derivatov, ki jo omogoča nov kombinirani matriks, sestavljen iz maščobne in hidrofilne sesta-

vine, temu pa lahko dodamo še površinsko aktivno snov ter modulator pH, če želimo dodatno vplivati na profil sproščanja učinkovine.



DIREKTNO STISLJIVI MATRIKS ZA NADZOROVANO SPROŠČANJE CELODNEVNE DOZE KLARITROMICINA

Področje tehnike

(MPK: C 07 G 11/00, A 61 J 3/10)

Ta izum spada v področje farmacevtske tehnologije ter obravnava makrolidni antibiotik klaritromicin ter njegove derivate.

V ožjem smislu ta izum obravnava novo peroralno farmacevtsko formu-lacijo za nadzorovano sproščanje klaritromicina ali njegovih derivatov, ki jo omogoča nov kombinirani matriks, sestavljen iz maščobne in hidro-filne sestavine, temu pa lahko dodamo še površinsko aktivno snov ter modulator pH, če želimo dodatno vplivati na profil sproščanja učinkovine.

Prikaz problema

Klaritromicin je rahlo bazičen, v vodi praktično netopen in na kislino občutljiv makrolidni antibiotik. Njegova topnost pada z naraščajočo temperaturo in z naraščanjem pH. Dnevno dozo, ki znaša 500 mg, je potrebno vgraditi v matriks relativno majhne količine, saj tableta ne sme biti prevelika za požiranje, s tem pa je prostor za optimizacijo biofarmacevtskih in fizikalno-tehnoloških lastnosti formulacije razmeroma ozek. Pri pripravi 24-urne tablete se tako soočimo s problemom visoke doze slabo topne učinkovine, zagotovljeno pa mora biti ponovljivo in od pH neodvisno sproščanje klaritromicina po določenem izbranem optimalnem časovnem programu.

Komercialno dosegljiva peroralna formulacija klaritromicina s podaljšanim sproščanjem vsebuje alginatni matriks, za katerega je znana velika odvisnost sproščanja učinkovine od pH, tehnologija priprave med drugim vključuje zamudne in drage postopke mokre granulacije, sušenja in sejanja, pogosto pa kaže tudi neponovljive profile raztapljanja med različnimi serijami ter upočasnjevanje raztapljanja s staranjem.

Naš izum torej izhaja iz potrebe, da bi našli enostavno, učinkovito in od pH neodvisno formulacijo, ki bo skozi 24 ur ponovljivo sproščala klaritromicin, s čimer bi minimalizirali subjektivne vplive pri posameznem bolniku. Hitrost sproščanja mora zagotavljati optimalne koncentracije učinkovine v krvi za doseganje terapevtskih učinkov skozi daljšo časovno periodo.

Stanje tehnike

Klaritromicin je polsintetični antibiotik, nastal z metiliranjem eritromicina na laktonskem položaju C6. Sinteza je opisana v patentih US 4.331.803 in US 4.672.109. Učinkuje na po Gramu pozitivne bakterije in se zaradi širokega spektra antimikrobne aktivnosti uporablja klinično. Na tržišču je v obliki lakiranih tablet, suspenzije ter tablet s podaljšanim sproščanjem.

Različne (per)oralne formulacije s klaritromicinom so opisane tudi v naslednjih patentih:

JP-patent št. 85/163823 opisuje oralno zdravilo s klaritromicinom in citronsko kislino, ki povečuje absorpcijo antibiotika v prebavnem traktu, dezintegranti, nosilci in lubrikanti.

Umaknjena EP-prijava št. 277.042 opisuje oralno farmacevtsko formulacijo z izboljšanim okusom s prevleko iz posebnih polimerov (zlasti polivinil acetal dietilaminoacetata - AEA), topnih v želodčnem soku in s povprečnimi premeri delcev pod 60 μm .

US-patent št. 4.808.411 opisuje formulacijo z eritromicinom ali derivati in karbomerom, lahko v obliki delcev ionskega kompleksa, prevlečenih s polimerom, pri čemer so delci lahko suspendirani v tekočem nosilcu.

JP-patent št. 89/42625 opisuje pripravo s filmom prevlečenih mikrogranul zdravila z zadržanim delovanjem, ki poleg klaritromicina vsebujejo AEA in vodo.

Umaknjena EP-prijava št. 302.370 ter WO-patentna prijava št. 90/08537 opisujeta izboljšane (per)oralne formulacije (oljna raztopina, suspenzija, emulzija) eritromicina in derivatov za polnjenje v mehke želatinske kapsule z N-metil-pirolidonom.

EP-B-420.992 opisuje postopek za proizvodnjo oralne formulacije s prekritim okusom, ki obsega razpršitev suspenzije zdravila v mrzlo vodno raztopino AEA.

US-patent št. 5.017.383 opisuje metodo za proizvodnjo fino prevlečene farmacevtske formulacije, ki obsega mešanje zmrznjenih delcev tekočega medija z zdravilom in prevleke v obliki finega praška, ki adherira na površino delcev.

US-patenta št. 5.599.556 in 5.609.909 opisujeta prekritje okusa inkapsuliranih delcev klaritromicina s prolaminskimi prevlekami pred pripravo suspenzije.

WO-patentna prijava št. 96/34628 opisuje formulacijo s prekritjem okusa za oralno uporabo (zlasti suhi sirup), ki vsebuje zdravilo z neprijetnim okusom, v želodcu topni višji polimer (zlasti AEA ali Eudragit E) in monoglicerid z nizkim tališčem (zlasti gliceril monostearat) v stabilni kristalni obliki β (prehod iz metastabilne oblike α z dodatnim stresanjem pri zvišani temperaturi) ter metodo za prekritje okusa.

WO-patentna prijava št. 97/16174 opisuje postopek za vodno granulacijo makrolidnega antibiotika s karbomerom (akrilnim polimerom).

US-patent št. 5.705.190 opisuje trdno oralno farmacevtsko formulacijo z nadzorovanim sproščanjem, ki vsebuje v vodi slabo topno zdravilo, vodotopno alginatno sol, kompleksno sol alginske kisline s kovinskim kationom ter organsko karboksilno kislino, ki olajša raztapljanje zdravila.

US-patent št. 5.707.646 opisuje formulacijo za oralno uporabo (zlasti suhi sirup), ki vsebuje zdravilo z neprijetnim okusom, funkcionalni polimer (zlasti AEA ali/in Eudragit E) v snovi s tališčem pri 40-120 °C, sladkorni alkohol (npr. sorbitol) in bazični oksid (zlasti MgO).

WO-patentna prijava št. 98/46239 opisuje farmacevtsko formulacijo s podaljšanim delovanjem, ki vsebuje derivat eritromicina in hidrofilni vodotopni polimer, ki ima pri oralni uporabi izboljšan profil okusa in manj gastrointestinalnih stranskih učinkov v primerjavi z navadno formulacijo, tehnologija priprave pa med drugim vključuje postopke mokre granulacije, sušenja, sejanja in mletja.

V patentni in drugi literaturi s tega področja torej najdemo številne objave, ki opisujejo sestavo in pripravo najrazličnejših formulacij s klaritromicinom; nismo pa našli nobenega literarnega vira, ki bi opisoval tako enostaven postopek za pripravo formulacije klaritromicina z nadzorovanim sproščanjem, ki bi omogočala izbran in od pH neodvisen profil sproščanja aktivne učinkovine preko 24 h.

Opis nove rešitve z izvedbenimi primeri

Predmet izuma je nov matriks za nadzorovano sproščanje klaritromicina ali derivatov, ki vsebuje zmes maščobne, v vodi netopne sestavine, ki je glavni nosilec zadrževanja sproščanja, in hidrofilne sestavine, ki v vodnem mediju nabreka, gelira ali zgoščuje, s tem pa tvori viskozni sloj, skozi katerega difundira solubilizirana, raztopljena učinkovina, ter tako vpliva na strukturo oziroma konsistenco celotnega matriksa.

Temu osnovnemu matriksu lahko dodamo še omočevalo, površinsko aktivno snov, ki mehča matriks in poveže obe zvrsti sestavin ter prispeva k lažji solubilizaciji učinkovine. Rezultat je matriksni sistem, ki skozi viskozni sloj z mešanim mehanizmom erozije tablete in difuzije sprošča solubilizirano in/ali raztopljeno učinkovino.

Za dodatno vplivanje na profil sproščanja učinkovine lahko po potrebi v matriks dodamo še modulator pH, ki je bazična snov, npr. fosfatni pufer, s katero vplivamo na delež sproščene aktivne substance v želodcu glede na črevesje oziroma zmanjšujemo vpliv trenutne stopnje kislosti v posameznem delu prebavnega trakta.

Med maščobnimi sestavinami, uporabnimi za izvedbo tega izuma, so primerni trigliceridi višjih nasičenih maščobnih kislin, kot so palmitinska, stearinska in behenska, prednostno gliceril behenat, hidroženirana olja (npr. rastlinska ali ricinusovo), vosek karnauba in podobno. Vsebnost maščobne sestavine matriksa je cca. 10-36 % mase tablete.

Gliceril behenat je lipidna snov, ki se najpogosteje uporablja kot lubrikant, ima pa dodatno ugodno lastnost, da v večjih koncentracijah zadržuje sproščanje aktivnih substanc. Kemijsko je zmes gliceril estrov behenske / dokožanojske kisline (C_{22}) z nizko vsebnostjo mono-behenata in s tališčem pri 69-74 °C.

Za hidrofilno sestavino izbiramo snovi, ki povečujejo viskoznost mikro-okolice, so sposobne suspendiranja, stabilizirajo trenutni viskozni sloj, lahko pa tudi mehčajo maščobne sestavine matriksa. Primerni so alkil substituirani celulozni etri, prednostno hidroksipropil metil celuloza (HPMC), še bolj prednostno HPMC nizke viskoznosti, maščobni alkoholi (npr. cetil, stearyl, cetostearil), polisaharidi (npr. guma ksantan, guma guar, acacia), adsorbenti z veliko specifično površino (npr. Mg-Al-silikati) in podobno. Vsebnost hidrofilne sestavine matriksa je cca. 5-18 % mase tablete.

HPMC je celulozni eter, običajno uporabljen za povečevanje viskoznosti okolice, hkrati pa tudi vpliva na hitrost sproščanja aktivnih substanc. Uporabljali smo nizkoviskozne tipe HPMC z viskoznostmi (nominalno za 2 %-no vodno raztopino pri 20 °C) do okrog 40 cP ter M_n do okrog 20.000 (določeno z metodo osmotskih tlakov).

Ugotovili smo, da s kombinacijo gliceril behenata in HPMC dobimo izjemno učinkovit matriks za zadrževanje in kontrolo sproščanja aktivne substance, ker v stiku z vodnim medijem (tudi v želodcu) nabrekne, s čimer razrahlja lipidno (gliceril behenatno) ogrodje in omogoči sproščanje klaritromicina z difuzijo skozi viskozni sloj s sočasno erozijo matriksa oziroma tablete. Razmerje med lipofilno in hidrofilno sestavino sme biti med 2:1 in 10:1.

Med površinsko aktivnimi snovmi so uporabne anionske, npr. natrijev dokusat, natrijev lavril sulfat, ter neionske. Vsebnost površinsko aktivne snovi je cca. 0,5-3 % mase tablete.

Natrijev dokusat je anionska površinsko aktivna snov, ki v dani kombinaciji pripomore k enakomernejšemu omakanju lipidnega ogrodja, s tem olajša hidratacijo in nabrekanje matriksa ter omogoči ponovljivo difuzijo klaritromicina iz matriksa.

Tablete s klaritromicinom lahko tudi lakiramo, npr. s suspenzijo, ki temelji na zmesi HPMC in hidroksipropil celuloze (HPC), in sicer po običajnem postopku, ali pa moduliramo profil sproščanja klaritromicina z nanosom acidorezistentne obloge, kot je npr. HPMC-ftalat.

Odlična lastnost formulacije v primerjavi s stanjem tehnike je enostavna tehnologija priprave, saj vse sestavine pri sobni temperaturi samo homogeno premešamo, presejemo in direktno stisnemo v tablete, torej ne potrebujemo vode ali drugih topil.

Pomembna tehnološka prednost izumljene formulacije je tudi, da niso potrebni dodatni lubrikanti, ker ima gliceril behenat kot nosilec kontrole sproščanja že sam dobre lubricirajoče lastnosti.

Hitrosti raztapljanja klaritromicina *in vitro* iz dveh vzorcev matriksa z nadzorovanim sproščanjem skozi 24 ur smo merili pri $T=37^{\circ}\text{C}$, in sicer prvo uro pri $\text{pH}=3,0$, nato 23 ur pri $\text{pH}=6,8$; prikazana sta na slikah 1/2 in 2/2.

Izum pojasnjujejo, vendar z ničimer ne omejujejo, naslednji izvedbeni primeri:

Primer 1

Sestava ene tablete:	klaritromicin	500 mg
	gliceril behenat (Compritol 888)	350 mg
	HPMC (E50-LV P)	150 mg
	laktoza	150 mg

Test raztapljanja:

Profil raztapljanja je prikazan na sliki 1/2.

Primer 2

Sestava je enaka kot v primeru 1, le da je namesto 34,5 g laktoze enaka količina Na-dokusata.

Primer 3

Sestava ene tablete:	klaritromicin	500 mg
	gliceril behenat (Compritol 888)	350 mg
	HPMC (E50-LV P)	150 mg
	laktoza	131,905 mg
	NaH_2PO_4	49,538 mg
	Na_2HPO_4	2,607 mg
	Na-dokusat	5,95 mg

Test raztapljanja:

Profil raztapljanja je prikazan na sliki 2/2.

Primer 4

Sestava ene tablete:	klaritromicin	500 mg
	gliceril behenat (Compritol 888)	350 mg
	HPMC (E15-LV P)	150 mg
	polivinilpirolidon (K 25)	60 mg
	mikrokristalna celuloza	40 mg
	stearinska kislina	15 mg
	SiO_2 (aerosil 200)	5 mg
	smukec	5 mg
	Ca-stearat	25 mg

Primer 5

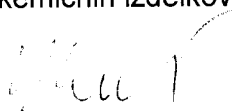
Sestava ene tablete:	klaritromicin	500 mg
	gliceril behenat (Compritol 888)	350 mg
	HPMC (E50-LV P)	150 mg
	polivinilpirolidon (K 25)	60 mg
	mikrokristalna celuloza	40 mg
	stearinska kislina	15 mg
	SiO ₂ (aerosil 200)	5 mg
	smuhec	5 mg
	Ca-stearat	25 mg

Primer 6

Sestava je enaka kot v primerih 1-5, le da na tableto naneseemo še acidoresistentno oblogo z naslednjo sestavo:

HPMC-ftalat	28,75 mg
triethyl citrat	2,875 mg
rumeni pigment (Fe-oksidi)	0,822 mg
TiO ₂	0,514 mg
smuhec	4,039 mg

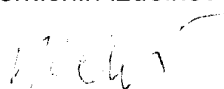
Lek, tovarna farmacevtskih in
kemičnih izdelkov d.d.



PATENTNI ZAHTEVKI

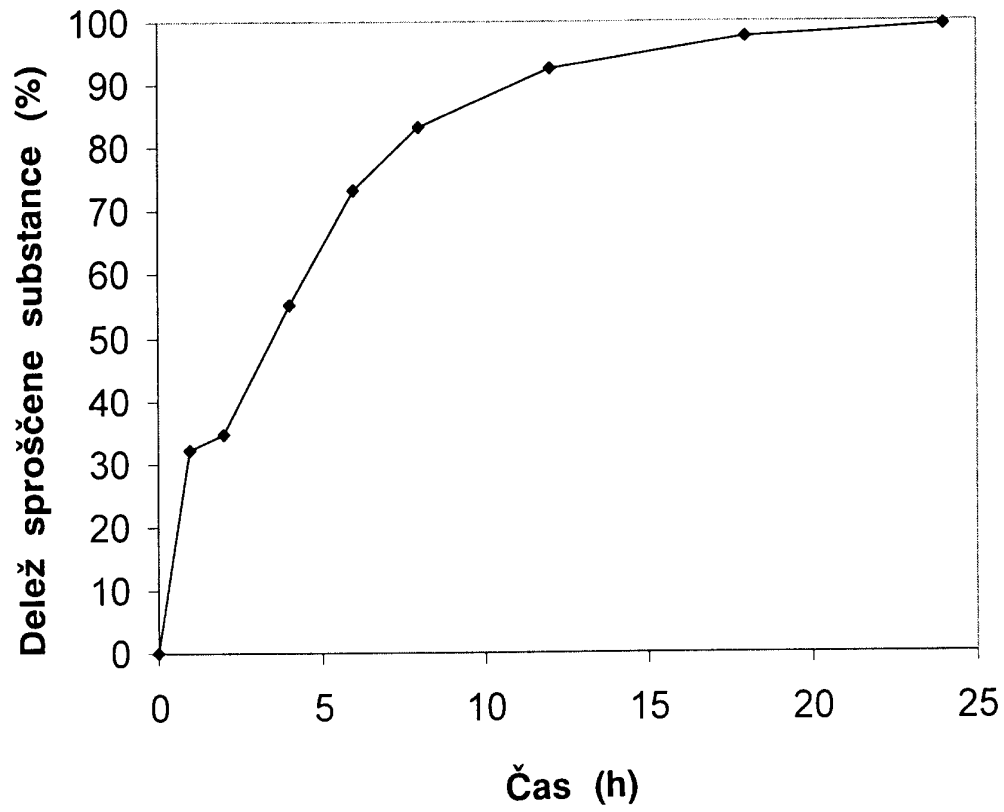
1. Farmacevtska formulacija za peroralno uporabo 1x dnevno, značilna po tem, da vsebuje klaritromicin ali njegove derivate ter zmes maščobne in hidrofilne sestavine.
2. Farmacevtska formulacija po zahtevku 1, značilna po tem, da poleg navedenih sestavin vsebuje še površinsko aktivno snov.
3. Farmacevtska formulacija po zahtevku 1, značilna po tem, da poleg navedenih sestavin vsebuje še modulator pH.
4. Farmacevtska formulacija po zahtevku 1, značilna po tem, da poleg navedenih sestavin vsebuje še druge farmacevtsko sprejemljive dodatke.
5. Farmacevtska formulacija po zahtevku 1, značilna po tem, da je maščobna sestavina gliceril behenat.
6. Farmacevtska formulacija po zahtevku 1, značilna po tem, da je hidrofilna sestavina hidroksipropil metil celuloza nizke viskoznosti.
7. Farmacevtska formulacija po zahtevku 6, značilna po tem, da ima hidroksipropil metil celuloza viskoznost okrog 15 cP.
8. Farmacevtska formulacija po zahtevku 2, značilna po tem, da je površinsko aktivna snov natrijev dokusat.
9. Farmacevtska formulacija po zahtevku 3, značilna po tem, da je modulator pH fosfatni pufer.
10. Farmacevtska formulacija po zahtevku 1, značilna po tem, da je v obliki tablete.
11. Farmacevtska formulacija po zahtevku 10, značilna po tem, da je tableta lakirana.
12. Farmacevtska formulacija po zahtevku 10, značilna po tem, da je na tableto nanešena acidorezistentna obloga.
13. Postopek za pripravo farmacevtske formulacije po zahtevku 1, značilen po tem, da obsega homogeno premešanje, presejanje in direktno stisnjenje v tablete brez uporabe topil.
14. Farmacevtska formulacija za peroralno uporabo 1x dnevno, značilna po tem, da je pripravljena po postopku iz zahtevka 13.
15. Farmacevtska formulacija po zahtevku 1 za uporabo za zdravljenje in preventivo bakterijskih okužb.

Lek, tovarna farmacevtskih in
kemičnih izdelkov d.d.



1/2

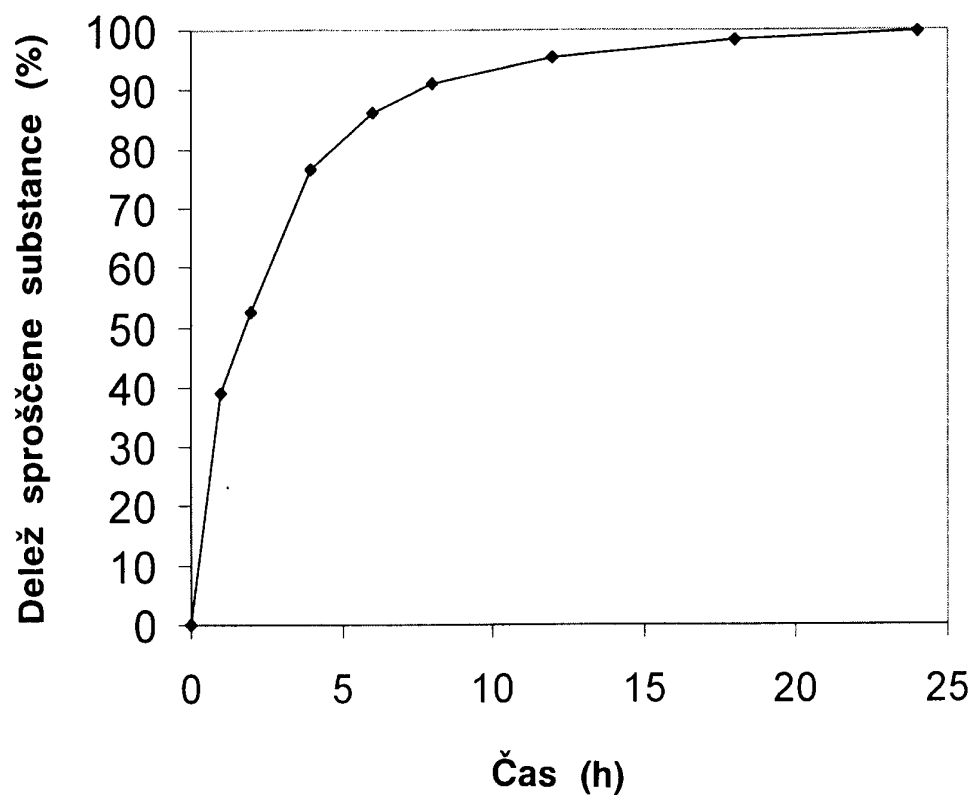
A



man

2/2

B



Beu