

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.06.2006**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **27.12.2007**
(Věstník č. 52/2007)

(21) Číslo dokumentu:

2006-392

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/04 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

ZENTIVA, a. s., Praha, CZ

(72) Původce:

Železník Juraj RNDr., Hlohovec, SK

Vladovičová Beáta Pharm.Dr., Hlohovec, SK

Lehocký Mikuláš Pharm.Dr., Praha, CZ

Kormanová Viera Ing., Hlovec, SK

Hubinová Viera Mgr., Hlohovec, SK

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Tableta s obsahem metforminu

(57) Anotace:

Tableta s obsahem metforminu nebo jeho farmakologicky akceptovatelných solí, kde uvolňování účinné látky je řízeno hydrofobním polymerem, obsahuje 60 až 80 % hmotnostních účinné látky a 9 až 25 % hmotnostních hydrofobního polymeru.

CZ 2006 - 392 A3

Tableta s obsahem metforminu

Oblast techniky

Vynález se týká tablety metforminu s novým principem řízeného uvolňování

Dosavadní stav techniky

Metformin je antihyperglykemické léčivo ze třídy biguanidů, které se využívá k léčbě na insulinu nezávislého diabetu (NIDDM).

Metformin se vstřebává výlučně v horním traktu zažívacího ústrojí, jeho biologická dostupnost je 40 až 60 %, avšak s rostoucí dávkou klesá. Má rovněž velmi vysokou rozpustnost (> 300 mg/ ml při 25°C). Toto přináší problémy s úvodním rychlým uvolněním účinné látky do trávicího traktu. Navíc je problémem relativně vysoká dávka metforminu.

U vysoce rozpustných látek se ve většině látek s řízeným uvolňováním uvolní hned na počátku jejich velké množství, což snižuje nebo zcela ruší efekt řízeného uvolňování. Ustálení uvolňovacího procesu nastane až po hydrataci polymeru, který tvoří matici. Pro metformin by z tohoto hlediska bylo výhodné volit hydrofilní, rychle se hydratující polymery, aby bylo co nejrychleji dosaženo ustáleného stavu a efekt řízeného uvolňování byl co nejméně porušen.

V patentové přihlášce WO 9947128 je problém řešen pomocí fazického systému, ve kterém je vnitřní fáze ve formě granulátu tvořena účinnou látkou a matricí tvořenou hydrofilní nebo hydrofobní látkou, například směsí ethylcelulózy a hydroxypropylmethylcelulózy. Jednotlivé částičky jsou spojeny do kontinuální fáze, kde je další matrice tvořena opět hydrofilním nebo hydrofobním polymerem, například hydroxypropylmethylcelulózou.

Na první pohled je zřejmé, že tento systém pro vysoce rozpustné látky, specificky pro metformin, je velmi složitý a na místě by bylo jeho zjednodušení.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je tableta s obsahem metforminu s modifikovaným uvolňováním řízeným hydrofobním polymerem. Podstata spočívá v tom, že tableta obsahuje metformin, popřípadě jeho farmakologicky akceptovatelnou sůl, v množství 60 až 80 % hmotnostních a 9 až 25 % hmotnostních hydrofobního polymeru. Jako hydrofobní polymer se výhodně použije akrylový polymer.

Podstatou je i postup výroby, který spočívá ve smíchání částic, případně zrn granulátu metforminu filmem hydrofobního polymeru a následném slisování do tablety. Částice se přitom hydrofobním polymerem výhodně obalí, resp. potáhnou. Částice metforminu s optimálním zrněním se vyrobí suchou granulací nebo vlhkou granulací nebo peletizací. Hydrofobní polymer se nanáší na částice obsahující metformin ve fluidním granulátoru nebo v míchaném, resp. rychlootáčkovém granulátoru. Hydrofobní polymer vytváří souvislý film a konkrétní typ polymeru výhodně zabezpečuje, že film je plastický a neporuší se během komprese.

Pro výrobu takovéto tablety je výhodné připravit směs s obsahem 80 až 100 % hmotnostních metforminu, výhodně ve formě hydrochloridu, na kterou se nanáší hydrofobní polymer, s výhodou neutrální akrylový polymer v množství 10 až 20 % hmotnostních. Metformin je možné granulovat roztokem pojiva, čím se získají částice s optimálním zrněním. S výhodou se jako pojivo používá polyvinylpyrolidon v množství 3 až 10 % hmotnostních.

Z dalších pomocných látek tabletovací směs dále obsahuje látky zlepšující její tokové vlastnosti a antiadhezivní látky, zlepšující kluzné vlastnosti tabletoviny, a tím ulehčující proces tabletování. Jako látku zlepšující tokové vlastnosti je pro popisovanou směs nejvýhodnější použít koloidní oxid křemičitý, s výhodou v množství 0,1 až 5 % hmotn., a jako antiadhezivní látku možno použít soli kyseliny stearové, zejména stearát hořečnatý, a talek, s výhodou v množství 0,1 až 10 % hmotn.

Uvedený postup výroby tablet a volba pomocných látek podle vynálezu umožňují připravit pevnou retardovanou lékovou formu s vynikajícími fyzikálními parametry a požadovaným disolučním profilem. Léková forma je vyrobena jednodušším způsobem a s vyšším obsahem účinné látky než dnes široce využívaný přípravek Glucophage.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Metformin XR 500

Výchozí látky	Hmotnost v g
Metformin hydrochlorid	0,50000
Polyvinylpyrolidon K25	0,05500
Kopolymer ethylakrylát- methylnmethakrylát	0,11000
Talek	0,03000
Stearát hořečnatý	0,00300
Koloidní oxid křemičitý	0,00700
Celková hmotnost jádra v g:	0,70500

Popis technologie přípravy tablet:

1. granulace účinné látky roztokem polyvinylpyrolidonu
2. Sušení a úprava velikosti zrn granulátu
3. Obalování zrn granulátu suspenzí kopolymeru ethylakrylát-methylnmethakrylát a talku
4. Homogenizace obaleného granulátu s konečnou úpravou tabletoviny – koloidní oxid křemičitý a stearát horečnatý
5. Tabletování

U tablet s řízeným uvolňováním je důležitou veličinou disoluční profil. Disoluční profil takto vyrobených tablet je ve velmi dobré shodě s již registrovaným a podávaným přípravkem firmy Merck Glucophage XR 500 mg, jehož složení odpovídá WO 99/47128.

Disoluční profil se měřil standardním postupem (900 ml, fosfátový pufr pH 6,8, 100 rpm, košíčky, stanovení UV).

Disoluční profil tablet Metformin XR 500 v časových hodnotách porovnatelná s Glucophage XR 500 mg je uvedena v následující tabulce.

Hod	Disoluce metformin hydrochloridu v %	
	Glucophage XR 500 mg	Metformin XR 500
1	24,6	31,9
3	48,2	52,5
6	69,6	71,3
8	78,7	78,8
12	88,9	87,1
16	90,7	90,4
20	92,0	92,6

Příklad 2

Metformin XR 500

Závislost rychlosti uvolňování na množství retardační látky:

Výchozí látky	Hmotnost v g				
	A	B	C	D	E
Metformin hydrochlorid	0,50000	0,50000	0,50000	0,50000	0,50000
Polyvinylpyrolidon K25	0,04000	0,04000	0,04000	0,04000	0,04000
Kopolymer ethylakrylát-methylmethakrylát	0,04000	0,08000	0,10000	0,13000	0,15000
Talek	0,03000	0,03000	0,03000	0,03000	0,03000
Stearát hořečnatý	0,00300	0,00300	0,00300	0,00300	0,00300
Koloidní oxid křemičitý	0,00700	0,00700	0,00700	0,00700	0,00700
Celková hmotnost jádra v g:	0,62000	0,66000	0,68000	0,71000	0,73000

Popis technologie přípravy tablet:

1. Granulace účinné látky roztokem polyvinylpyrolidonu
2. Sušení a úprava velikosti zrn granulátu
3. Obalování zrn granulátu suspenzí kopolymeru ethylakrylát-methylmethakrylát a talku
4. Homogenizace obaleného granulátu s konečnou úpravou tabletoviny – koloidní oxid křemičitý a stearát horečnatý
5. Tabletování

Disoluční profil se měřil standardním postupem (900 ml, fosfátový pufr pH 6,8, 75 rpm, košíky, stanovení UV).

Disoluční profily:

Hod.	Disoluce metformin hydrochloridu v %				
	A	B	C	D	E
1	61,0	38,2	34,0	31,1	22,0
3	88,5	63,7	56,6	52,7	39,3
6	95,4	79,0	73,6	69,5	54,6
8	-	85,3	83,8	77,1	63,6
12	-	91,0	89,5	86,5	74,5

Rychlost uvolňování účinné látky z tablety závisí na množství přidané retardační látky. Čím je v tabletě více retardační látky, tím pomaleji se metformin hydrochlorid uvolňuje do prostředí.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Tableta s obsahem metforminu nebo jeho farmakologicky akceptovatelných solí, kde uvolňování účinné látky je řízeno hydrofobním polymerem, vyznačující se tím, že obsahuje 60 až 80 % hmotnostních účinné látky a 9 až 25 % hmotnostních hydrofobního polymeru.
2. Tableta podle nároku 1, vyznačující se tím, že hydrofobní polymer je neutrální akrylový polymer.
3. Tableta podle kteréhokoli z předcházejících nároků vyznačující se tím, obsahuje 60 až 80 % hmotnostních účinné látky, 9 až 25 % hmotnostních hydrofobního polymeru a 3 až 10 % hmotnostních pojiva, s výhodou polyvinylpyrolidonu.
4. Tableta podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že dále obsahuje 0,1 až 5 % hmotnostních látky zlepšující tokové vlastnosti tabletoviny, jako je koloidní silika, a/nebo 0,1 až 10 % hmotnostních látky zlepšující kluzné vlastnosti tabletoviny, zvolené ze solí kyseliny stearové a/nebo talku.
5. Tableta podle kteréhokoli z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že obsahuje 500 až 750 mg účinné látky metformin hydrochlorid a 100 mg až 200 mg kopolymeru ethylakrylát-methylmethakrylát.
6. Způsob výroby tablety podle předcházejících nároků, vyznačující se tím, že se nejprve vyrobí granulát obsahující metformin, popřípadě s příměsí dalších farmaceuticky akceptovatelných látek, a to jednou z metod:
 - a. suchá granulace,
 - b. vlhká granulace,
 - c. peletizace,granulát se promíchá s hydrofobním polymerem, a to buď
 - a. ve fluidním granulátoru nebo
 - b. v míchaném granulátoru,a tato směs se dále komprimuje.

7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že se provádí vlhká granulace a rovněž následné míšení se provádí za vlhka.
8. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se granulát suší, následně se nanáší polymer a pak se opět suší.
9. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že se komprimují potažené částice granulátu.
10. Způsob podle nároku 9, vyznačující se tím, že se u výchozího granulátu volí konkrétní druh a množství hydrofobního polymeru tak, aby potahová vrstva nebyla během komprese porušena.
11. Způsob podle nároku 10, vyznačující se tím, že jádro použitého granulátu obsahuje 80 až 100 % hmotnostních účinné látky a potah obsahuje 80 až 100 % hmotnostních neutrálního akrylátového polymeru.