

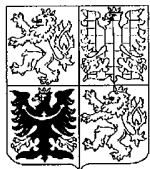
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4489

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19826517**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/03920**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/65499**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/28

A 61 K 31/675

(71) Přihlašovatel:
ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT, Dresden,
DE;

(72) Původce:
Engel Jürgen, Alzenau, DE;
Rawert Jürgen, Alzenau, DE;
Sauerbier Dieter, Werther, DE;
Wichert Burkhard, Bielefeld, DE;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Potahované cyklofosfamidové tablety

(57) Anotace:

Potahované tablety s cyklofosfamidem jako účinnou látkou, které v jádru obsahují cyklofosfamid, jedno nebo více plniv, jedno nebo více suchých pojiv, avšak žádný předem nabobtnalý škrob, kluzné látky a mazadla. Podle přednostní formy provedení vynálezu obsahuje jádro potahované tablety jako plnivo monohydrát laktózy, D-mannitol nebo CaHPO₄, předem nenabobtnalý kukuřičný škrob nebo mikrokrytalickou celulózu jako suché pojivo, jako kluznou látku vysoce disperzní oxid křemičitý a jako mazadlo stearan hořečnatý, stearovou kyselinu, palmitoylstearyl glycerol, polyethylenglykol, mastek nebo monobehenoyl glycerol.

CZ 2000 - 4489 A3

01-3467-00-Če

Potahované cyklofosfamidové tablety

Oblast techniky

Vynález se týká potahovaných cyklofosfamidových tablet a způsobu jejich výroby. Vynález je použitelný ve farmaceutickém průmyslu.

Dosavadní stav techniky

Cyklofosfamid je již desetiletí prostředkem se širokým antitumorálním spektrem zavedeným v chemoterapii k léčení pevných tumorů, jako je například karcinom prsu, karcinom průdušek, a také hemoblastóz.

Z lékových forem jsou dosud známy tablety, dražé a hlavně také lyofilizáty s rozličnými pomocnými látkami, jako je například mannitol nebo močovina.

EP 0519099 popisuje tablety obsahující cyklofosfamid a předem nabobtnalý škrob, vyrobené přímým tabletováním.

Protože cyklofosfamid ohrožuje zdraví a z tohoto důvodu přímý kontakt s touto látkou představuje potenciální riziko, jako jádra pro plášťované tablety se používají tablety vyrobené podle EP 0519099 a potahují se pomocí druhého tabletování. Tento způsob je technicky nákladný. Dále jsou pro výrobu plášťovaných tablet potřebné speciální tabletovací lisy.

Vzniká tedy potřeba jednoduché a hospodárné výroby pevných lékových forem, obsahujících cyklofosfamid, k orální aplikaci.

Při tom se má přihlédnout k tomu, že lékové formy musí být potahované, aby se zabránilo přímému kontaktu s cytotoxickou účinnou látkou.

Kromě toho je známo, že cyklofosfamid je chemicky labilní, a tedy se musí přihlédnout také ke stabilitě lékových forem.

Podstata vynálezu

Překvapivě se podařilo vyrobit potahované tablety obsahující cyklofosfamid bez použití předem nabobtnalého škrobu. Na základě zkoušek snášenlivosti uvedených v příkladu 1 se zvolily vhodné pomocné látky. Překvapivé při tom bylo, že stabilita cyklofosfamidu v přítomnosti předem nabobtnalého škrobu je spíše nevalná.

Kromě toho bylo překvapivé, že vytvořené potahované tablety projevují dostatečnou stabilitu, i když se účinná látka v podmínkách výroby během procesu potahování zatěžuje vlhkostí a teplem.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Zkoušky snášenlivosti cyklofosfamidu s rozličnými tabletovými pomocnými látkami

19.04.01

Pokaždé se smíchalo a slisovalo 53,5 mg cyklofosfamidů a 86,5 mg pomocné látky 1 až 10, popřípadě 3,0 mg pomocné látky 11 až 18. Skladování komprimátů se uskutečnilo při 31 °C po dobu 6 měsíců. Rozklad účinné látky se prováděl chloridovým stanovením.

V následující tabulce jsou zhrnuty výsledky.

Funkce pomocné látky		Pomocná látka	Rozklad cyklo-fosfamidů	Zbarvení
Plnivo	1	Bezvodá laktóza	2,52	++
	2	Fosforečnan vápenatý	3,85	-
	3	Bezvodý fosforečnan vápenatý	2,02	-
	4	Emcompress (CaHPO ₄)	1,50	
	5	D-Mannitol	1,15	-
	6	Monohydrát laktózy	0,70	-
Plnivo/suché pojivo/látka urychlující rozpad	7	Mikrokrystalická celulóza	1,50-1,73*	-
	8	Celulóza (Elcema)	0,85-1,32*	++
	9	Předem nabobtnalý škrob	1,02	++
	10	Kukuřičný škrob	0,75	-
Látka urychlující rozpad	11	Zesíťovaný polyvinylpyrrolidon	1,5	++
Kluzná látka	12	Vysoce disperzní oxid křemičitý	0,46-1,72*	++
Kluzná látka/mazadlo	13	Stearan hořečnatý	1,51	++
	14	Stearová kyselina	0,94	++
	15	Palmitoylstearoyl-glycerol	0,82	-
	16	Polyethylenglykol	0,68	-
	17	Mastek	0,55	-
	18	Monobehenoylglycerol	0,30	-

* V závislosti na typu

Příklad 2

Příprava jader tablet (50 mg cyklofosfamidů) přímým
tabletováním

0,535 mg cyklofosfamidů, 0,390 mg monohydrátu laktózy,
0,400 mg mikrokrytalické celulózy, 0,200 mg kukuřičného
škrobu, 0,040 mg mastku a 0,020 mg vysoce disperzního oxidu
křemičitého se proselo a homogenizovalo. Potom se přidalo
0,015 mg stearanu hořečnatého a smíchalo. Takto připravená
hmota se zpracovala na tablety.

Hmotnost: 160 mg
Tvrlost: > 30 N
Rozpad: < 10 min.

Příklad 3

Příprava potahovaných tablet (50 mg cyklofosfamidů)

11,83 g polyethylenglykolu a 2,37 g polysorbátu 80 se
rozpustí v 75,21 g vody. 1,9 sodné soli karboxymethylcelulózy
se rozpustí v 80,0 g vody. Roztoky se spojí. Potom se přidá
23,67 g mastku, 23,67 g oxidu titaničitého a 0,24 g Sime-
ticone a homogenizuje. Potom se přidá 17,73 g 30% disperze
kopolymeru ethylesteru akrylové kyseliny a methylesteru
methakrylové kyseliny ve vodě. Jádra tablet se potom
postříkují ve vhodném zařízení takto připravenou suspenzí.

Požadovaná hmotnost jedné potahované tablety: 166 mg

Příklad 4

19.04.01

Zkouška stability potahovaných cyklofosfamidových tablet

Rozklad cyklofosfamidů po 3 měsících		
	26 °C/60% rel.vlhkost	31 °C/40%
Dávka 1	0,30	4,12
Dávka 2	0,17	2,36

Při skladování při < 25 °C se očekává stabilita potahovaných tablet až do 3 let.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

(nové)

1. Potahovaná tableta obsahující jádro tablety, které obsahuje cyklofosfamid jako účinnou látku a jedno nebo více plniv (1), jedno nebo více suchých pojiv (2), jednu nebo více kluzných látek (3) a jedno nebo více mazadel (4), a vhodný povlak, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v jádru tablety je alespoň jedním z plniv (1) monohydrát laktózy a jako suché pojivo (2) není obsažen žádný předem nabobtnalý škrob.

2. Potahovaná tableta podle nároku 1, přičemž v jádru tablety plnivo nebo plniva (1) jsou zvolena ze skupiny zahrnující monohydrát laktózy, D-mannitol a hydrogenfosforečnan vápenatý, suché pojivo nebo suchá pojiva (2) jsou zvolena ze skupiny zahrnující předem nenabobtnalý kukuřičný škrob a mikrokrytalickou celulózu, kluzná látka nebo kluzné látky (3) jsou zvoleny ze skupiny zahrnující vysoce disperzní oxidy křemičité a mazadlo nebo mazadla (4) jsou zvolena ze skupiny zahrnující stearan hořečnatý, stearovou kyselinu, palmitoylstearyl glycerol, polyethylenglykol, mastek a monobehenoyl glycerol.

3. Potahovaná tableta obsahující jádro tablety a vhodný povlak, přičemž jádro tablety obsahuje jako účinnou látku cyklofosfamid a jako pomocné látky monohydrát laktózy, předem nenabobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalickou celulózu, vysoce disperzní oxid křemičitý, stearan hořečnatý a mastek.

4. Potahovaná tableta podle jednoho z nároků 1 až 3, obsahující v jádru tablety na jeden hmotnostní díl cyklofosfamidu:

0,2 až 1,5 hmotn. dílu monohydrátu laktózy,

0,2 až 1,5 hmotn. dílu mikrokrytalické celulózy,
0,1 až 1,5 hmotn. dílu předem nenabobtnalého kukuřičného škrobu,
0,01 až 1,5 hmotn. dílu mastku,
0,01 až 0,1 hmotn. dílu vysoce disperzního oxidu křemičitého
a
0,01 až 0,1 hmotn. dílu stearanu hořečnatého.

5. Potahovaná tableta podle jednoho z nároků 1 až 4, obsahující v jádru tablety na jeden hmotnostní díl cyklofosfamidu:

0,5 až 1 hmotn. díl monohydrátu laktózy,
0,5 až 1 hmotn. díl mikrokrytalické celulózy,
0,2 až 0,7 hmotn. dílu předem nenabobtnalého kukuřičného škrobu,
0,05 až 0,08 hmotn. dílu mastku,
0,01 až 0,05 hmotn. dílu vysoce disperzního oxidu křemičitého
a
0,01 až 0,05 hmotn. dílu stearanu hořečnatého.

6. Potahovaná tableta podle jednoho z nároků 1 až 5, obsahující v jádru tablety na jeden hmotnostní díl cyklofosfamidu:

0,73 hmotn. dílu monohydrátu laktózy,
0,74 až 0,75 hmotn. dílu mikrokrytalické celulózy,
0,37 hmotn. dílu předem nenabobtnalého kukuřičného škrobu,
0,07 až 0,075 hmotn. dílu mastku,
0,037 až 0,04 hmotn. dílu vysoce disperzního oxidu křemičitého a
0,028 až 0,03 hmotn. dílu stearanu hořečnatého.

7. Potahovaná tableta podle jednoho z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že povlak obsahuje látky, které jsou zvoleny ze skupiny zahrnující

polyethylenglykol, polysorbát 80, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, mastek, oxid titaničitý, Simeticone, kopolymer ethylesteru akrylové kyseliny a methylesteru methakrylové kyseliny.

8. Jádru tablety obsahující cyklofosfamid jako účinnou látku a jedno nebo více plniv (1), jedno nebo více suchých pojiv (2), jednu nebo více kluzných látek (3) a jedno nebo více mazadel (4), v y z n a č u j í c í s e t í m , že v alespoň jedním z plniv (1) je monohydrát laktózy a jako suché pojivo (2) není obsažen žádný předem nabobtnalý škrob.

9. Jádru tablety podle nároku 8, přičemž plnivo nebo plniva (1) jsou zvolena ze skupiny zahrnující monohydrát laktózy, D-mannitol a hydrogenfosforečnan vápenatý, suché pojivo nebo suchá pojiva (2) jsou zvolena ze skupiny zahrnující předem nenabobtnalý kukuřičný škrob a mikrokrystallickou celulózu, kluzná látka nebo kluzné látky (3) jsou zvoleny ze skupiny zahrnující vysoce disperzní oxid křemičitý a mazadlo nebo mazadla (4) jsou zvolena ze skupiny zahrnující stearan hořečnatý, stearovou kyselinu, palmitoylstearoylglycerol, polyethylenglykol, mastek a monobehenoylglycerol.

10. Jádru tablety obsahující jako účinnou látku cyklofosfamid a jako pomocné látky monohydrát laktózy, předem nenabobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrystallickou celulózu, vysoce disperzní oxid křemičitý, stearan hořečnatý a mastek.

11. Jádru tablety podle jednoho z nároků 8 až 10, obsahující na jeden hmotnostní díl cyklofosfamidu:
0,2 až 1,5 hmotn. dílu monohydrátu laktózy,
0,2 až 1,5 hmotn. dílu mikrokrystallické celulózy,
0,1 až 1,5 hmotn. dílu předem nenabobtnalého kukuřičného škrobu,

0,01 až 1,5 hmotn. dílu mastku,
 0,01 až 0,1 hmotn. dílu vysoce disperzního oxidu křemičitého
 a
 0,01 až 0,1 hmotn. dílu stearanu hořečnatého.

12. Jádru tablety podle jednoho z nároků 8 až 11,
 obsahující na jeden hmotnostní díl cyklofosfamidů:
 0,5 až 1 hmotn. díl monohydrátu laktózy,
 0,5 až 1 hmotn. díl mikrokrystalické celulózy,
 0,2 až 0,7 hmotn. dílu předem nenabobtnalého kukuřičného
 škrobu,
 0,05 až 0,08 hmotn. dílu mastku,
 0,01 až 0,05 hmotn. dílu vysoce disperzního oxidu křemičitého
 a
 0,01 až 0,05 hmotn. dílu stearanu hořečnatého.

13. Jádru tablety podle jednoho z nároků 8 až 12,
 obsahující na jeden hmotnostní díl cyklofosfamidů:
 0,73 hmotn. dílu monohydrátu laktózy,
 0,74 až 0,75 hmotn. dílu mikrokrystalické celulózy,
 0,37 hmotn. dílu předem nenabobtnalého kukuřičného škrobu,
 0,07 až 0,075 hmotn. dílu mastku,
 0,037 až 0,04 hmotn. dílu vysoce disperzního oxidu
 křemičitého a
 0,028 až 0,03 hmotn. dílu stearanu hořečnatého.

14. Potahovaná tableta, která se dá získat tím, že jádru
 tablety podle nároků 8 až 13 se opatří vhodným povlakem.

15. Potahovaná tableta podle nároku 14, v y z n a č u -
 j í c í s e t í m , že povlak obsahuje látky zvolené ze
 skupiny zahrnující polyethylenglykol, polysorbát 80, sodnou
 sůl karboxymethylcelulózy, mastek, oxid titaničitý,

Simeticone, kopolymer ethylesteru akrylové kyseliny a methylesteru methakrylové kyseliny a vodu.

16. Způsob výroby jader tablet podle nároků 8 až 13 obsahující kroky (a) prosévání a spojování cyklofosfamidů s plnivem nebo plnivy (1), suchým pojivem nebo suchými pojivy (2), kluznou látkou nebo kluznými látkami (3) a jednou částí mazadla nebo mazadel (4), (b) homogenizování takto získané směsi, (c) prosévání a přidávání zbylého mazadla nebo mazadel (4), (d) promíchání takto získané směsi a (e) slisování takto získané hmoty na jádra tablet.

17. Způsob podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v kroku (a) se přidává mastek a v kroku (c) stearan hořečnatý jako mazadlo (4).

18. Způsob výroby potahovaných tablet, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jádra tablet získaná podle nároku 16 nebo 17 se postříkují vhodnou povlakovou suspenzí.

19. Způsob podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že povlaková suspenze obsahuje látky zvolené ze skupiny zahrnující polyethylenglykol, polysorbát 80, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, mastek, oxid titaničitý, Simeticone, kopolymer ethylesteru akrylové kyseliny a methylesteru methakrylové kyseliny a vodu.