SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 20.03.95

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 94 03257

(32) Dátum priority: 21.03.94

(33) Krajina priority:FR

(43) Dátum zverejnenia:08.11.1995

(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

365-95

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6] :

A 61 K 9/00,
A 61 K 9/20

(71) Prihlasovateľ: Synthelabo, Le Plessis-Robinson, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Andrieu Véronique, Boulogne Billancourt, FR;
Montel Jean, Chatou, FR;
Wick Alexander, Saint Nom la Breteche, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Farmaceutická forma s cieleným uvoľňovaním alfuzosín-hydrochloridu**

(57) Anotácia:
Farmaceutická forma s cieleným uvoľňovaním alfuzosín-hydrochloridu je tvorená jadrom obsahujúcim účinnú látku, ktorá je zapuzdrená povlakom obsahujúcim polymér, ktorého rozpustnosť je závislá od pH. Táto farmaceutická forma je použiteľná na prípravu galenických foriem vhodných na jediné denné perorálne podanie.

Farmaceutická forma s cieleným uvoľňovaním alfuzosín-hydrochloridu

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutických foriem s cieleným uvoľňovaním alfuzosín-hydrochloridu a ich použitia pri príprave galenických foriem s prolongovaným uvoľňovaním, použiteľných na podanie raz denne.

Doterajší stav techniky

Alfuzosin-hydrochlorid, ktorý sa používa perorálne pri symptomatickom liečení benígnej hypertrofie prostaty, vykazuje absorpciu, ktorej intenzita klesá pozdĺž tráviaceho traktu, pričom táto absorpcia je slabá v kyčelníku a tračníku.

V klasickej perorálnej forme musí sa teda táto zlúčenina podávať niekoľkokrát denne.

V prípade alfuzosín-hydrochloridu musí perorálna forma s prolongovaným uvoľňovaním umožňujúca dosiahnuť dostatočnú a konštantnú koncentráciu alfuzosín-hydrochloridu v plazme počas 24 hodín zabezpečiť uvoľňovanie a absorpciu alfuzosín-hydrochlodu hlavne v spodných častiach tráviacej trubice.

Podstata vynálezu

Nové galenické formy podľa vynálezu umožňujú zacieliť uvoľňovanie alfuzosín-hydrochloridu do tráviacej trubice, pričom sú vhodné na perorálne podanie raz denne a eliminujú riziko veľmi rýchleho uvoľňovania účinnej látky.

Farmaceutické formy podľa vynálezu obsahujú jadro tvorené tabletou s okamžitým uvoľňovaním alebo prolongovaným uvoľňova-

ním alebo mikrozrná s okamžitým uvoľňovaním alfuzosín-hydrochloridu, opuzdrené membránou, ktorej povaha a hrúbka umožňuje regulovať uvoľňovanie účinnej látky v závislosti na pH a na čase.

Tablety s okamžitým alebo prolongovaným uvoľňovaním účinnej látky, ktorých všetky rozmery sú menšie ako 10 mm, obsahujú 3 až 10 % hmotnosti alfuzosín-hydrochloridu.

Prvý z uvedených produktov sa pripraví granuláciou za použitia vody z účinnej látky a pomocných látok, akými sú laktóza, mikrokryštalická celulóza, polyvinylpyrolidón, nátrium-karboxymetyl-škrob a stearát horečnatý, zatiaľ čo druhé z uvedených produktov sa pripravia granuláciou s použitím vody alebo granuláciou z taveniny pridružením účinnej látky k lipidickej matrici, tvorenej napríklad mikrokryštalickou celulózou, dihydrátom hydrogénfosforečňanu vápenatého, hydrogenovaným ricínovým olejom, polyvinylpyrolidónom a stearátom horečnatým.

Mikrozrná s okamžitým uvoľňovaním účinnej látky obsahujú 3 až 15 % hmotnosti alfuzosín-hydrochloridu a majú veľkosť medzi 0, 50 a 1,25 mm. Tieto mikrozrná sa pripravia granuláciou za použitia vody účinnej látky, mannitolu a polyvinylpyrolidónu.

Takto získané tablety a mikrozrná sa potom zapuzdria zapuzdrovacím povlakom, získaným vystavením tabliet alebo mikrozŕn postreku zapuzdrovacím roztokom v zariadení s fluidným lôžkom udržovaným vzduchom alebo v ľubovoľnom inom uspokojivom zariadení.

Zapuzdrovací povlak obsahuje polymér, ktorého rozpustnosť je závislá na pH, napríklad Eudragit S^{R} (kopolymér kyseliny metakrylovej), ktorý umožňuje získať zapuzdrovací povlak, ktorý sa rozpúšťa pri hodnote pH vyššej ako 7, čím je zaistené uvoľňovanie účinnej látky v tračníku.

Hrúbka zapuzdrovacieho povlaku umožňuje regulovať laten-

tnú dobu uvoľňovania účinnej látky pri hodnote pH = 7.

V prípade mikrozŕn môže povlak popri polyméri, ktorého rozpustnosť je závislá na pH, obsahovať nerozpustný polymér a môže byť tvorený napríklad kombináciou produktu Eudragit S^{R} a etylcelulózy, umožňujúcej regulovať rýchlosť uvoľňovania účinnej látky a zabezpečujúcej rovnako ako v predchádzajúcom príklade uvoľňovanie účinnej látky v závislosti na pH a na čase prítomnosťou polyméru rozpustného pri určitej hodnote pH a hrúbkou zapuzdrovacieho povlaku.

Farmaceutické formy podľa vynálezu môžu obsahovať 3 až 20 mg alfuzosín-hydrochloridu.

Tieto farmaceutické formy možno použiť na prípravu galenických foriem s prolongovaným uvoľňovaním alfuzosín-hydrochloridu, vhodných na jediné denné podávanie.

Tieto galenické formy obsahujú jednu alebo niekoľko farmaceutických foriem so zapuzdrenými jadrami, tak ako bolo definované vyššie, a prípadne jednu alebo niekoľko farmaceutických foriem so zapuzdrenými alebo nezapuzdrenými jadrami. Zmes týchto odlišných foriem umožňuje regulovať uvoľňovanie účinnej látky pozdĺž celej zažívacej trubice.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Tieto príklady bližšie ilustrujú podstatu vynálezu a majú iba ilustračný charakter, takže v ničom neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený formuláciou patentových nárokov.

Príklad 1

Tablety určené na uvoľňovanie účinnej látky v tračníku.

Tablety	% hmotn.
alfuzosín-hydrochlorid	3,3
laktóza	69,4
mikrokryštalická celulóza	17,8
polyvinylpyrolidón	5,0
nátrium-karboxymetyl-škrob	4,0
stearát horečnatý	0,5

Zapuzdrovací materiál	% hmotn.
kopolymér kyseliny metakrylovej	75,7
diacetylované monoglyceridy	7,5
mastenec	16,8

Príklad 2

Mikrozrná určené na uvoľňovanie účinnej látky v tračníku

Mikrozrná	% hmotn.
alfuzosín-hydrochlorid	7,0
mannitol	32,0
mikrokryštalická celulóza	56,0
polyvinylpyrolidón	5,0

Zapuzdrovací materiál	% hmotn.
kopolymér kyseliny metakrylovej	65,0
etylcelulóza	35,0
diacetylované monoglyceridy	9,0

Príklad 3

Tablety v tobolke na perorálne podanie raz denne

Tableta č.1	% hmotn.
alfuzosín-hydrochlorid	3,3
mikrokryštalická celulóza	30,0
dihydrát hydrogénuhličitanu vápenatého	42,7
hydrogenovaný ricínový olej	18,0
polyvinylpyrolidón	5,0
stearát horečnatý	1,0

Tableta č.2	% hmotn.
alfuzosín-hydrochlorid	3,3
laktóza	69,4
mikrokryštalická celulóza	17,8
polyvinylpyrolidón	5,0
nátrium-karboxymetyl-škrob	4,0
stearát horečnatý	0,5

Zapuzdrovací materiál pre tabletu č.2	% hmotn.
kopolymér kyseliny metakrylovej	75,7
diacetylované monoglyceridy	7,5
mastenec	16,8

Rozpúšťacie testy týchto rôznych farmaceutických foriem boli uskutočnené pri pH = 2 a pri pH = 7 . Za týchto podmienok boli získané nasledujúce výsledky.

Formulácia podľa príkladu 1

Hmotnosť povlaku je 11 %, vztiahnuté na hmotnosť tablety, a povlak má hrúbku 100 mikrometrov.

	Rozpúšťaný podiel (%)			
Doba (h)	0,5	1,0	2,0	3,0
pH = 2	0	0	0	0
pH = 7	0	0	30	100

Táto formulácia, v ktorej sa pri kyslom pH neuskutočňuje uvoľňovanie alfuzosín-hydrochloridu, avšak pri neutrálnom pH nastáva úplné uvoľnenie tejto účinnej látky v priebehu 3 hodín s dobou latencie rovnej 1 hodine, umožňuje zabezpečiť uvoľňovanie účinnej látky v tračníku. Menením hrúbky zapuzdrovacieho povlaku možno regulovať dobu latencie uvoľňovania účinnej látky pri pH = 7.

Formulácia podľa príkladu 2

Hmotnosť povlaku je 14 %, vztiahnuté na hmotnosť mikrozŕn.

	Rozpúšťaný podiel (%)						
Doba (h)	0,5	1	2	3	4	6	8
pH = 2	0,6	2	7	12	17	26	35
pH = 7	1	5	23	47	64	83	91

Táto formulácia, v ktorej sa uvoľňovanie alfuzosín-hydrochloridu mení v závislosti na pH, umožňuje zabezpečiť rýchlosť uvoľňovania účinnej látky meniacej sa pozdĺž tráviacej trubice.

Formulácia podľa príkladu 3

Hmotnosť povlaku tablety č.2 je 11 %, vztiahnuté na hmotnosť tejto tablety.

	Rozpúšťaný podiel (%)						
Doba (h)	0,5	1	2	3	4	6	8
pH = 2	4	8	13	17	19	22	24
pH = 7	0,4	4	11	64	89	94	98

Táto formulácia, ktorá predstavuje kombináciu dvoch typov tabliet v rovnakej tobolke, zabezpečuje uvoľňovanie alfuzosín-hydrochloridu meniaci sa v závislosti na pH a teda rýchlosť uvoľňovania účinnej látky meniacej sa pozdĺž tráviacej trubice. Ak sa zväčší počet tabliet určených na uvoľňovanie účinnej látky v tračníku v tobolke, potom sa zvýši množstvo účinnej látky uvoľnenej v tračníku.

Skúmala sa tiež plazmatická kinetika farmaceutických foriem podľa vynálezu.

Plazmatická kinetika tabliet určených na uvoľňovanie účinnej látky v tračníku za použitia formulácie z príkladu 1 sa stanovila u dvanástich zdravých dobrovoľníkov po jedinom perorálnom podaní. Získané výsledky ukazujú, že tableta alfuzosín-hydrochloridu v priemere prichádza po piatich hodinách do tračníka, pričom k uvoľňovaniu účinnej látky príde maximálne v priebehu 11 hodín. Polčas tejto formulácie je rovný 9 hodinám.

Okrem toho sa tiež študovala plazmatická kinetika tobolieek obsahujúcich tablety alfuzosín-hydrochloridu za použitia formulácie z príkladu 3. Výsledky získané pre tri typy tobolieek obsahujúcich rozličné množstvá oboch typov tabliet sú graficky znázornené na pripojenom obrázku.

Na tomto obrázku krivka vyznačená symbolmi —□— znamená plazmatickú kinetiku tobolky obsahujúcej 1 nezapuzdrenú tabletu č.1 obsahujúcu 3 mg alfuzosín-hydrochloridu a 3 zapuzdrené tablety č.2, pričom každá z týchto tabliet obsahuje 3 mg alfuzosín-hydrochloridu.

Krivka vyznačená symbolmi —○— predstavuje plazmatickú kinetiku tobolky obsahujúcej 1 nezapuzdrenú tabletu č.1 obsahujúcu 5 mg alfuzosín-hydrochloridu a 2 zapuzdrené tablety s rovnakým obsahom účinnej látky, aký majú tablety č.2 z predchádzajúceho prípadu.

Krivka vyznačená symbolmi —△— predstavuje plazmatickú

kinetiku tobolky obsahujúcej 1 nezapuzdrenú tabletu č.1 obsahujúcu 3 mg alfuzosín-hydrochloridu a 2 zapuzdrené tablety č.2, ktoré majú rovnaký obsah účinnej látky ako tablety č.2 v predchádzajúcich príkladoch.

Získané výsledky ukazujú, že táto formulácia, ktorá umožňuje regulovať uvoľňovanie alfuzosín-hydrochloridu úplne pozdĺž tráviacej trubice a modifikovať takto plazmatickú kinetiku, je vhodná na podanie raz denne, pričom v dôsledku kombinácie závislosti na čase a na pH eliminuje riziko akéhokoľvek rýchlejšieho uvoľňovania účinnej látky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická forma s cieleným uvoľňovaním alfuzosín-hydrochloridu, v y z n a č e n á t ý m, že je tvorená jadrom obsahujúcim účinnú látku, ktoré je zapuzdrené povlakom obsahujúcim polymér, ktorého rozpustnosť je závislá na pH.

2. Farmaceutická forma podľa nároku 1, v y z n a č e n á t ý m, že jadrom je tableta tvorená účinnou látkou a pomocnými látkami.

3. Farmaceutická forma podľa nároku 2, v y z n a č e n á t ý m, že jadrom je tableta tvorená matricou obsahujúcou účinnú látku.

4. Farmaceutická forma podľa nároku 1, v y z n a č e n á t ý m, že jadro tvoria mikrozrná.

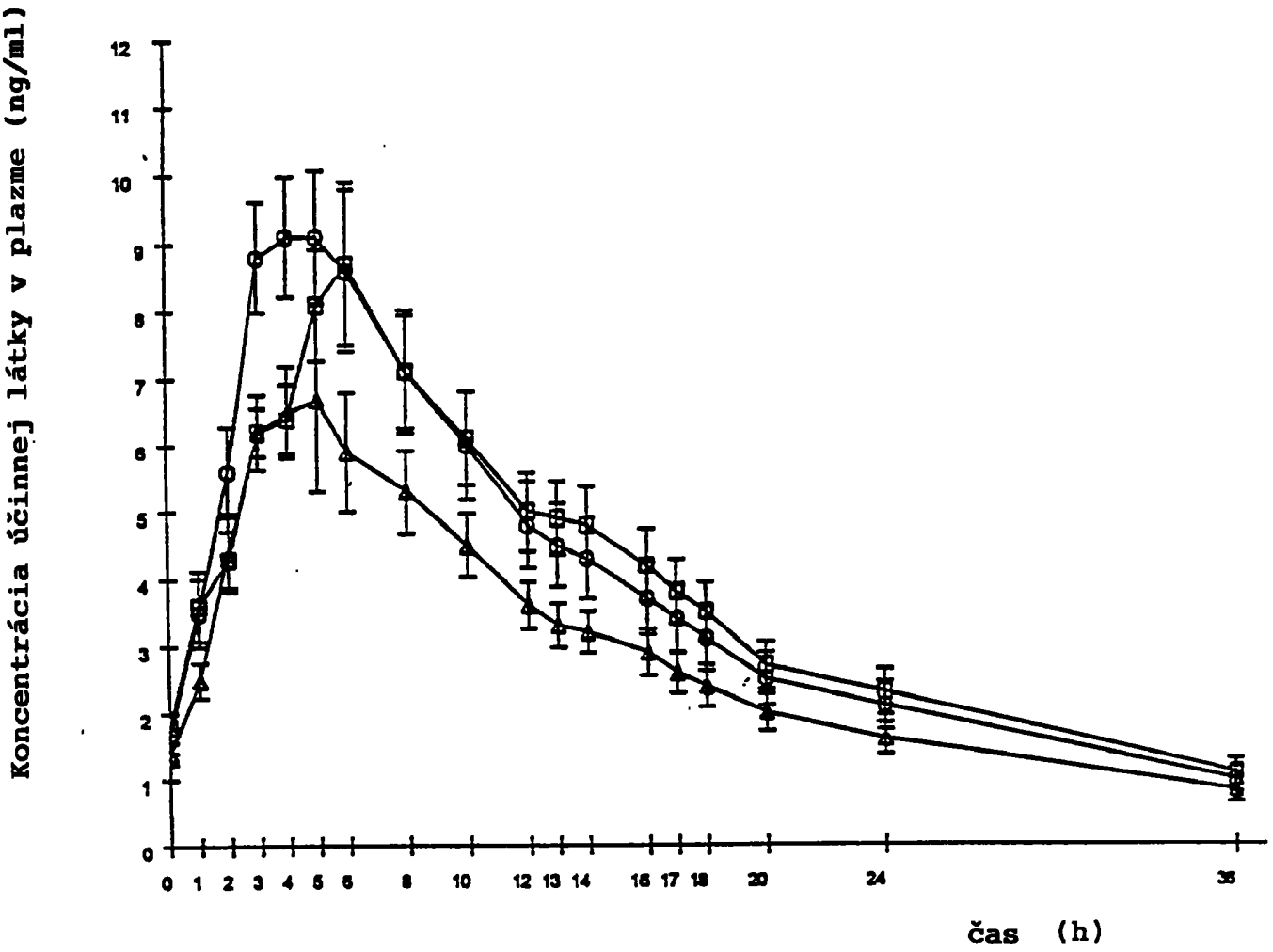
5. Farmaceutická forma podľa niektorého z nárokov 1 až 4, v y z n a č e n á t ý m, že polymérom, ktorého rozpustnosť je závislá na pH, je kopolymér kyseliny metakrylovej, ktorého charakter a hrúbka umožňuje zabezpečiť uvoľňovanie účinnej látky v závislosti na čase a na pH.

6. Farmaceutická forma podľa nároku 4, v y z n a č e n á t ý m, že povlak obsahuje etylcelulózu.

7. Farmaceutická forma podľa niektorého z nárokov 1 až 6, v y z n a č e n á t ý m, že obsahuje 3 až 20 mg alfuzosín-hydrochloridu.

8. Galenická forma s prolongovaným uvoľňovaním alfuzosín-hydrochloridu, v y z n a č e n á t ý m, že zahrňuje jednu alebo niekoľko foriem so zapuzdrenými jadrami podľa niektorého z nárokov 1 až 7 a prípadne jednu alebo niekoľko ďalších foriem so zapuzdrenými a nezapuzdrenými jadrami obsahujúcich alfuzosín-hydrochlorid.

9. Galenická forma podľa nároku 8, v y z n a č e n á t ý m, že uvedené odlišné formy sú obsiahnuté v jedinej tobolke.


Koncentrácia účinnej látky v plazme (ng/ml)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
0 1 2 3 4 5 6 8 10 12 13 14 16 17 18 20 24 36
čas (h)