

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003-2984

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A 61 K 31/41

A 61 K 9/20

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.11.2003**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2005**
(Věstník č. 1/2005)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, a.s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Vladovičová Beáta PharmDr., Hlohovec, SK

Lehocký Mikuláš PharmDr., Hlohovec, SK

(74) Zástupce:

Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Tableta s obsahem valsartanu vyrobená přímým
tabletováním**

(57) Anotace:

Léčivý přípravek obsahující valsartan, popřípadě kombinaci valsartanu s hydrochlorthiazidem, ve formě tablety získané přímým tabletováním, obsahující 40 až 70 % hmotnostních valsartanu, popřípadě 3 až 12 % hydrochlorthiazidu, a mikrokrytalickou celulózu o velikosti částic 10 až 1000 µm, s výhodou 90 µm, v množství nad 25 a do 40 hmotn. %, vztaženo na celkovou hmotnost přípravku.

CZ 2003 - 2984 A3

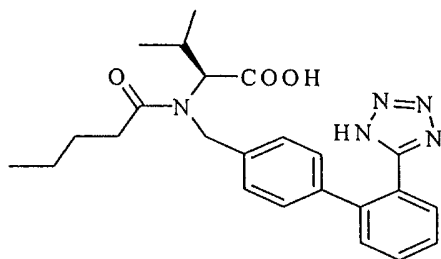
Tableta s obsahem valsartanu vyrobená přímým tabletováním

Oblast techniky

Vynález se týká tablety s obsahem účinné látky valsartanu, popřípadě valsartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem, připravené přímým tabletováním.

Dosavadní stav techniky

Valsartan, látka s chemickým názvem N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifeny]-4-yl]methyl]-L-valin, vzorce I



(I)

patří do skupiny léků, které blokují receptory angiotensinu II, čímž způsobují pokles krevního tlaku. Jsou využívány pro léčbu hypertenze a léčbu chronického selhání srdce.

Valsartan a příbuzné sloučeniny, které vykazují afinitu k receptorům angiotensinu II, byly popsány v patentu US 5 399 578., Léková forma popsaná v tomto patentu obsahuje:

Účinná látka	100 mg
Laktóza	100 mg
Kukuřičný škrob	70 mg
Talek	8,5 mg
Stearát vápenatý	1,5 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza	2,36 mg
Šelak	0,64 mg



Směs aktivní látky, laktózy a částí kukuřičného škrobu byla granulována vlhkou granulací a po usušení smíchána se zbytkem škrobu a stearátem vápenatým a talkem a poté tabletována.

V mezinárodní patentové přihlášce WO 95/24901 je v příkladu 1 popsána léková forma kapsle následujícího složení:

valsartan	80 mg
Mikrokrystalická celulóza	110 mg
Polyvidon K30	45,2 mg
Laurylsulfát sodný	1,2 mg
Crospovidon	26 mg
Stearát hořečnatý	2,6 mg

Prvé dvě komponenty jsou granulovány vlhkou granulací roztokem třetí a čtvrté komponenty ve vodě. Komponenty 5 a 6 jsou přidány k suchému granulátu a směs naplněna do kapslí.

Avšak, jak je uvedeno v přihlášce WO 97/49394, tyto dříve publikované metody nebyly dobře reprodukovatelné, zejména při jejich komprimaci do formy tablet. Tato přihláška aplikuje pro výrobu tablet valsartanu metodu suché granulace. Známa kompozice z přihlášky WO 95/24901 je mírně modifikována:

valsartan	80 mg
Hydrochlorothiazid	12,5 mg
Koloidní silika AEROSIL	1,5 mg
Mikrokrystalická celulóza	31,5 mg
Crospovidon	20 mg
Stearát hořečnatý	4,5 mg

1. až 5. komponenta jsou smíchány a kompakovány ^{stlačen} při tlaku 25 až 65 kN. Kompakovaný materiál je dále protlačen přes síto. Takto vytvořený granulát je smíchán se stearátem hořečnatým a směs tabletována.

Za mimořádnou výhodu způsobu výroby podle popisované přihlášky je považována skutečnost, že lze pro každou konkrétní formulaci najít v rozmezí kompaktačních tlaků 25 až 65 kN, minimální nutný tlak^{on H₁₀₀} kompaktace, čímž se získá tableta s asi 6 krát rychlejším rozpadem než při kompaktaci běžným způsobem (tedy použitím vyššího tlaku).

Rychlejší rozpad takto připravené tablety vede k rychlejšímu uvolnění účinné látky, její rychlejší absorpci do organismu a v konečném důsledku ke zlepšení biologické dostupnosti přípravku. Tento fakt byl ověřen v patentové přihlášce WO 01/97805, kde byla srovnávána biologická dostupnost takto vyrobených tablet a kapslí s obdobným složením.

Nyní se však překvapivě ukázalo, že malá změna v kompozici přípravku na bázi valsartanu umožní zcela odbourat kompaktaci. Tím se nejen sníží pracnost výroby lékové formy, ale je tak spolehlivěji zajištěna odpovídající rychlost rozpadu tablety, aniž by bylo nutno hledat optimální tlak.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je příprava tabletoviny, která obsahuje valsartan, účinnou látku používanou v terapii hypertenze, popřípadě valsartan v kombinaci s hydrochlorothiazidem. Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum, působící diuretický a antihypertenzivně a v kombinaci s valsartanem dochází k zesílení antihypertenzivního účinku. Podstata způsobu výroby spočívá v přípravě tabletoviny mícháním za sucha. Takto připravená tabletovina se může použít k lisování jader a/nebo tablet.

Příprava tabletoviny je technologicky jednoduchá, omezuje se jen na energeticky a časově nenáročné technologické kroky. Příprava tabletoviny nezahrnuje stresové postupy, jakými jsou vnášení vlhkosti^{dv} do směsi účinné látky a pomocných látek a suchá granulace kompaktováním směsi účinné látky a pomocných látek pro přípravu tabletoviny.

Lisování tabletoviny připravené mícháním za sucha umožňuje přípravu jader a/nebo tablet vyhovujících parametrů a uvedený způsob přípravy a volba pomocných látek podle vynálezu taktéž zabezpečují dobrou stabilitu přípravku a požadované fyzikální vlastnosti lékové formy.

Technika přímého tabletování je nejen jednoduchá, ale především nejšetnější ze všech postupů. Představuje tedy další pokrok proti dříve popsaným technikám suché granulace, které jsou spojeny s kompaktací a s ní s nutností použít vysoké tlaky, které pak mohou způsobit problémy s uvolňováním léčiva do organismu pacienta. Na základě takových problémů může dojít k tomu, že podstatná část léčiva není vůbec využita.

Pro aplikaci přímého tabletování je však nutno nalézt takovou směs účinné látky a pomocných látek, kterou by bylo možno tabletovat bez jakékoli úpravy, přičemž by vznikla tableta odpovídající všem požadavkům. Tableta léčivého přípravku musí být dostatečně tvrdá, aby odolala různým typům zátěže při transportu. Dále se však při styku s vodou musí dostatečně rychle rozpadnout, aby mohla uvolnit účinnou látku do roztoku, dříve než projde horní částí trávicího traktu pacienta. Hodnota tvrdosti tablety a uvolnění (disoluce) účinné látky jsou tedy dvě veličiny, které více méně jdou proti sobě a podmínky je vždy nutno optimalizovat.

Pro techniku přímého tabletování jsou voleny takové pomocné látky, které mají speciálně dobré tabletovací vlastnosti. Je to především laktózový granulát nebo mikrokrystalická celulóza. Taková látka je pak míchána s účinnou látkou v několikanásobném přebytku, aby její pozitivní tabletovací vlastnosti ve směsi převládly. Ne vždy je možno takový přebytek zajistit. V případě jako valsartan, kde je nejvyšší dávka 160 mg, by při takovém postupu vznikaly velké těžko polykatelné tablety s hmotností vyšší než 1 g.

V patentové přihlášce WO 97/49394^{eu} poukazuje na fakt, že je možno vyrobit 300 mg tablety s obsahem 160 mg valsartanu kompaktací jako na překvapivou možnost. Podstatně větším úspěchem je však takovouto tabletu vyrobit, aniž by bylo použito jakékoliv granulace.

Přímo tabletovatelná směs, nebo tableta vyrobená touto technikou tedy s výhodou obsahuje 40 až 70 % valsartanu.

Ve vynálezu popsaná tabletovina obsahuje kromě účinné látky valsartan, popřípadě valsartan v kombinaci s hydrochlorothiazidem, další pomocné látky jako mikrokrystalická celulóza - jako plnivo - a látky upravující tokové vlastnosti tabletoviny, antiadhezivní látky usnadňující proces tabletování a látky napomáhající dezintegraci tablet.

Léková forma podle vynálezu je založena na využití mikrokrystalické celulózy. Má dobré tokové vlastnosti. Tablety mají vyhovující pevnost a rozpadavost z toho důvodu, že mikrokrystalická celulóza ve výlisku zabezpečuje udržení kapilárních otvorů, kterými proniká voda inhibující účinnost vazebních sil. Zabezpečují přípravku velmi dobrou stabilitu. Pro formulaci podle vynálezu je podstatná kvalita zvolené mikrokrystalické celulózy. Velikost částic komerčně dostupné celulózy pro farmaceutické účely se pohybuje od asi 1 do 1000 μm . Z této škály se pro formulaci jeví jako maximálně výhodná velikost 90 μm .

Ve zvláště výhodném provedení podle vynálezu se množství této mikrokrystalické celulózy pohybuje v rozmezí 25 až 40 hmotn. %.

V jiném provedení podle vynálezu obsahuje tableta 3 až 10 % rozvolňovadla, z nichž nejvýhodnější se jeví sodná sůl karboxymethylškrobu. Tato látka ještě zlepší rozpadavost tablety a umožní dosáhnout výborné rychlosti uvolňování účinné látky.

V dalším provedení obsahuje tabletovací směs látky zlepšující její tokové vlastnosti. Nejvýhodnější látkou pro popsanou směs je koloidní silika (silica colloidalis anhydrica) s výhodou v množství 0,1 až 10 %, zvláště výhodně 0,5 až 4 %. Tyto látky jsou významné pro zamezení kolísání hmotnosti tablety způsobené nevhodným tokem tuhé směsi násypkou do vysoce výkonné tabletovačky.

Z uvedených směsí je možné připravit tabletovinu, resp. tablety suchou cestou, smísením za sucha a přímým tabletováním.

Takto připravené tablety podle vynálezu zaručují reprodukovatelnost výrobního procesu.

Výhodou je energetická a časová nenáročnost přípravy tabletoviny.

Uvedený postup výroby tabletoviny a pevných lékových forem s obsahem valsartanu přímým tabletováním mícháním za sucha a volba pomocných látek podle vynálezu umožňují připravit tabletovinu a pevné lékové formy s vynikajícími fyzikálními parametry.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Valsartan 160 mg obalené tablety

Výchozí látky	hmotnost v g
Valsartanum	0,16000 g
Cellulosum microcrystallinum, velikost 90 µm	0,11700 g
Carboxymethylamylum natricum	0,01600 g
Silicii dioxidum colloidalé	0,00600 g
Magnesii stearas	0,00600 g
Celková hmotnost jádra v g	0,30500 g
Sepifilm 3084 Orange	0,00150 g
Sepifilm 3048 Yellow	0,01350 g
Aqua purificata	0,07000 g
Celková hmotnost obal. tbl. v g	0,32000 g

Popis technologie přípravy tabletoviny (suchá cesta, přímé tabletování):

1. Míchání I: účinná látka, mikrokrystalická celulóza a carboxymethylamylum natricum se míchají v homogenizačním zařízení po dobu 15 minut.
2. Míchání II: přidá se konečná úprava - silicii dioxidum colloidalé a magnesii stearas a míchá se v homogenizačním zařízení 15 minut.
3. Tabletování

U takto připravených tablet byly stanoveny dvě důležité veličiny. Jednalo se o odolnost proti lomu, která je nezbytná pro zachování tablet vcelku během transportu a rychlost uvolňování účinné látky do disolučního média, jejichž hodnota ukazuje na dostupnost léku pro organismus pacienta. Obě veličiny byl měřeny standardními postupy.

Tablety takto vyrobené vykazaly odolnost proti lomu minimálně 70N, což ukazuje, že při běžném transportu nebudou poškozeny.

Při testu na uvolňování účinné látky došlo za 45 minut k uvolnění minimálně 75% celkového obsahu. Tento výsledek byl ve velmi dobré shodě s již registrovaným a prodávaným přípravkem firmy Novartis Diovan.

Ukazuje se tedy, že tablety vyrobené tímto novým postup^{em} jsou svými vlastnostmi shodné s výrobky získanými známými, standardními postupy.

Příklad 2

Stejným postupem byl získán valsartan 80 mg a 40 mg.

Složení:

Valsartan 80 mg obalené tablety

Výchozí látky	hmotnost v g
Valsartanum	0,08000 g
Cellulosum microcrystallinum, velikost 90 µm	0,05850 g
Carboxymethylamylum natricum	0,00800 g
Silicii dioxidum colloidalé	0,00300 g
Magnesii stearas	0,00300 g
Celková hmotnost jádra v g	0,15250 g
Sepifilm 3084 Orange	0,00075 g
Sepifilm 3048 Yellow	0,00675 g
Aqua purificata	0,03500 g
Celková hmotnost obal. tbl. v g :	0,16000 g

Valsartan 40 mg obalené tablety

Výchozí látky	hmotnost v g
Valsartanum	0,040000 g
Cellulosum microcrystallinum, velikost 90 µm	0,029250 g
Carboxymethylamylum natricum	0,004000 g
Silicii dioxidum colloidalé	0,001500 g



Magnesii stearas	0,001500 g
Celková hmotnost jádra v g	0,076250 g
Sepifilm 3084 Orange	0,000375 g
Sepifilm 3048 Yellow	0,003375 g
Aqua purificata	0,017500 g
Celková hmotnost obal. tbl. v g :	0,080000 g

Příklad 3

Složení s hydrochlóthiazidem - přípravek vyroben stejným postupem jako v příkladu 1.

Valsartan HCT 80/12,5 mg obalené tablety

Výchozí látky	hmotnost v g
Valsartanum	0,08000 g
Hydrochlorothiazidum	0,01250 g
Cellulosum microcrastallinum, velikost 90 µm	0,05850 g
Carboxymethylamylum natricum	0,00800 g
Silicii dioxidum colloidalé	0,00300 g
Magnesii stearas	0,00300 g
Celková hmotnost jádra v g :	0,16500 g
Sepifilm 3084 Orange	0,00075 g
Sepifilm 3048 Yellow	0,00675 g
Aqua purificata	0,03500 g
Celková hmotnost obal. tbl. v g :	0,20750 g

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Léčivý přípravek obsahující valsartan, popřípadě kombinaci valsartanu s hydrochlorothiazidem, ve formě tablety získané přímým tabletováním, **vyznačující se tím**, že obsahuje 40 až 70 % hmotnostních valsartanu, popřípadě 3 až 12 % hydrochlorothiazidu, a mikrokrystalickou celulózu o velikosti částic 10 až 1000 μm , s výhodou 90 μm , v množství nad 25 a do 40 hmotn. %, vztaženo na celkovou hmotnost přípravku.
2. Léčivý přípravek obsahující valsartan podle nároku 2 **vyznačující se tím**, že obsahuje rovněž rozvolňovadlo, látku upravující tokové vlastnosti tabletoviny a antiadhezivní látku.
3. Léčivý přípravek podle kteréhokoli z předcházejících nároků **vyznačující se tím**, že obsahuje 3 až 10 % rozvolňovadla, s výhodou sodné soli karboxymethylškrobu.
4. Léčivý přípravek podle kteréhokoli z předcházejících nároků **vyznačující se tím**, že obsahuje 0,1 až 10 %, s výhodou 0,5 až 2 % látky upravující tokové vlastnosti tabletoviny, s výhodou koloidního oxidu křemičitého.
5. Léčivý přípravek podle kteréhokoli z předcházejících nároků **vyznačující se tím**, že obsahuje 0,1 až 10 %, s výhodou 0,5 až 4 % antiadhezivní látky, s výhodou stearátu hořečnatého.
6. Léčivý přípravek podle kteréhokoli z předcházejících nároků **vyznačující se tím**, že obsahuje 160 mg valsartanu, 80 až 140 mg mikrokrystalické celulózy a 10 až 20 mg sodné soli karboxymethylškrobu.
7. Léčivý přípravek podle kteréhokoli z nároků **vyznačující se tím**, že obsahuje 80 mg valsartanu, 40 až 70 mg mikrokrystalické celulózy a 5 až 10 mg sodné soli karboxymethylškrobu.
8. Léčivý přípravek podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 **vyznačující se tím**, že obsahuje 40 mg valsartanu, 20 až 35 mg mikrokrystalické celulózy a 2,5 až 5 mg sodné soli karboxymethylškrobu.

9. Léčivý přípravek podle kteréhokoli z nároků 1 až 8 **vyznačující se tím**, že obsahuje 80 mg valsartanu, 12,5 mg hydrochlorothiazidu, 58,5 mg mikrokrystalické celulózy a 8 mg sodné soli karboxymethylškrobu.
10. Způsob výroby tablety podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, **vyznačující se tím**, že se směs valsartanu, mikrokrystalické celulózy a rozvolňovačů promíchá v homogenizačním zařízení, popřípadě se v dalším kroku se přidá koloidní oxid křemičitý spolu se stearátem hořečnatým a po homogenizaci se směs tabletuje.