(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 951300 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 951300

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 31/505
A61K 9/52
A61K 9/22
A61K 31/50 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.03.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.03.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.09.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

21.03.1994 FR 9403257

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sanofi-Synthélabo, 174 Avenue de France, 75013 Paris, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Andrieu, Veronique, France, RANSKA, (FR)
2 • Montel, Jean, France, RANSKA, (FR)
3 • Wick, Alexander, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Alfutsosiinihydrokloridin hitaan vapautumisen galeenisia muotoja
Galeniska former av alfuzosinhydroklorid med fördröjd frigöring

Alfutsosiinihydrokloridin hitaan vapautumisen galeenisia muotoja

Esillä oleva keksintö koskee alfutsosiinihydrokloridin kohdennetun vapautumisen farmaseuttisia muotoja ja niiden käyttöä hitaan vapautumisen galeenisten muotojen valmistuksessa, jotka ovat käyttökelpoisia annettaviksi kerran päivässä.

Alfutsosiinihydrokloridi, jota käytetään suun kautta eturauhasen benignin liikakasvun symptomaattisessa hoidossa, osoittaa absorptiota, jonka intensiteetti laskee ruoansulatuskanavan pituudella absorption ollessa heikkoa sykkyräsuolessa ja paksusuolessa.

Tavanomaisessa oraalisessa muodossa tätä yhdistettä on siis annettava useaan kertaan päivässä.

Alfutsosiinihydrokloridille hitaan vapautumisen oraalisen muodon, joka tekee mahdolliseksi saada vakio- ja riittävä pitoisuus plasmassa 24 tunniksi, tulee taata sen vapautuminen ja sen absorptio pääasiassa ruoansulatuskanavan matalissa osissa.

Esillä olevan keksinnön mukaiset uudet galeeniset muodot tekevät mahdolliseksi kohdentaa alfutsosiinihydroklorin vapautuminen ruoansulatuskanavassa, ja ne soveltuvat annettaviksi kerran päivässä tuottaen samalla hyvän varmuuden kaikkea liian nopeaa vapautumista vastaan.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset muodot käsittävät ytimen: tabletin, joka vapautuu välittömästi tai vapautuu hitaasti, tai alfutsosiinihydrokloridin mikrorakeita, jotka vapautuvat välittömästi, ja on päällystetty membraanilla, joka luonne ja paksuus tekevät mahdolliseksi kontrolloida vaikuttavan aineen vapautumista pH:n ja ajan funktiona.

Vaikuttavan aineen välittömästi tai hitaasti vapauttavat tabletit, joiden kaikki mitat ovat alle 10 mm, sisältävät 3 - 10 paino-% alfutsosiinihydrokloridia.

Ensinmainitut valmistetaan vesigranulaatiolla lähtien vaikuttavasta aineesta ja täyteaineista, kuten laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, polyvinyylipyrrolidoni, natriumkarboksimetyylitärkkelys ja magnesiumstearaatti, viimemainitut valmistetaan vesi- tai fuusiogranulaatiolla liittämällä vaikuttava aine lipidimatriisiin, joka koostuu esimerkiksi mikrokiteisestä selluloosasta, dihydratoidusta dikalsiunfosfaatista, hydratusta risiiniöljystä, polyvinyylipyrrolidonista ja magnesiumstearaatista.

Vaikuttavan aineen välittömästi vapauttavat mikrorakeet sisältävät 3 - 15 paino-% alfutsosiinihydrokloridia ja ovat kooltaan 0,50 - 1,25 mm. Ne valmistetaan vesigranulaatiolla lähtien vaikuttavasta aineesta, mannitolista ja polyvinyylipyrrolidonista.

Tabletit ja mikrorakeet ympäröidään sitten päällystämiskalvolla pulveroimalla päällystämisliuosta fluidisaatioilmapetilaitteessa tai missä tahansa muussa tyydyttävässä laitteessa.

Päällys sisältää polymeerin, jonka liukeneminen on pH-riippuvainen, esimerkiksi Eudragit S^R (metakryylihappokopolymeeri), joka tekee mahdolliseksi saada päällystämiskalvo, joka liukenee pH:ssa yli 7, mikä täten takaa vaikuttavan aineen vapautumisen paksusuolessa.

Päällystämiskalvon paksuudella on mahdollista moduloida vaikuttavan aineen vapautumisen latenssiaikaa pH:ssa 7.

Mikrorakeiden tapauksessa päällys voi lisäksi sisältää polymeerin, jonka liukoisuus on pH-riippuvainen, ja läpäisemättömän polymeerin, ja se voi koostua esimerkiksi Eudragit S^R -valmisteen ja etyyliselluloosan yhdistelmästä, jolloin on mahdollista moduloida vaikuttavan aineen vapautumisnopeutta ja taata kuten edellisessä tapauksessa vaikuttavan aineen pH- ja aikariippuvainen vapautuminen polymeerin läsnäololla, joka on liukoinen tietyssä pH:ssa, sekä päällystämiskalvon paksuudella.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset muodot voivat sisältää 3 - 20 mg alfutsosiinihydrokloridia.

Niitä voidaan käyttää alfutsosiinihydrokloridin hitaan vapautumisen galeenisten muotojen valmistamiseksi annettaviksi kerran päivässä.

Nämä galeeniset muodot käsittävät yhden tai useamman farmaseuttisen muodon, jonka ydin on päällystetty, kuten edellä on määritelty, ja mahdollisesti yhden tai useamman muun farmaseuttisen muodon, jonka ydin on päällystetty tai ei.

Näiden eri muotojen seoksella on mahdollista moduloida vaikuttavan aineen vapautumista ruoansulatuskanavan koko pituudella.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä:

Esimerkki 1

Tabletteja paksusuolivektorisaatioon

Tabletit	**Paino-%**
alfutsosiinihydrokloridi	3,3
laktoosi	69,4
mikrokiteinen selluloosa	17,8
polyvinyylipyrrolidoni	5,0
natriumkarboksimetyylitärkkelys	4,0
magnesiumstearaatti	0,5
Päällys	
metakryylihappokopolymeeri	75,7
diasetyloituja monoglyseridejä	7,5
talkki	16,8

Esimerkki 2

Mikrokiteitä paksusuolivektorisaatioon

Mikrorakeet	**Paino-%**
alfutsosiinihydrokloridi	7,0
mannitoli	32,0
mikrokiteinen selluloosa	56,0
polyvinyylipyrrolidoni	5,0

Päällys	
metakryylihappokopolymeeri	65,0
etyyliselluloosa	35,0
diasetyloituja monoglyseridejä	9,0

Esimerkki 3

Tabletit gelatiinikapselissa annettaviksi oraalisesti kerran päivässä

Tabletti nro 1	**Paino-%**
alfutsosiinihydrokloridi	3,3
mikrokiteinen selluloosa	30,0
dihydratoitu dikalsiumfosfaatti	42,7
hydrattu risiiniöljy	18,0
polyvinyylipyrrolidoni	5,0
magnesiumstearaatti	1,0
Tabletti nro 2	
alfutsosiinihydrokloridi	3,3
laktoosi	69,4
mikrokiteinen selluloosa	17,8
polyvinyylipyrrolidoni	5,0
natriumkarboksimetyylitärkkelys	4,0
magnesiumstearaatti	0,5
Tabletin nro 2 päällys	
metakryylihappokopolymeeri	75,7
diasetyloituja monoglyseridejä	7,5
talkki	16,8

Näiden eri farmaseuttisten muotojen liukoisuuskokeet suoritettiin pH:ssa 2 ja pH:ssa 7. Saatiin seuraavat tulokset:

Esimerkin 1 mukainen koostumus, jossa päällys edustaa 11 paino-% tabletista ja sen paksuus on 100 µm

	Liukenemis-%			
Aika (tuntia)	**0,5**	**1,0**	**2,0**	**3,0**
pH = 2	0	0	0	0
pH = 7	0	0	30	100

Tämä koostumus, jolle alfutsosiinihydrokloridin vapautuminen on nolla happamassa pH:ssa ja täydellinen 3 tunnissa pH:ssa 7 latenssiajan ollessa 1 tunti, tekee mahdolliseksi taata vaikuttavan aineen vapautuminen paksusuolessa.

Vaihtelemalla päällystämiskalvon paksuutta voidaan moduloida vaikuttavan aineen vapautumisen latenssiaikaa pH:ssa 7.

Esimerkin 2 mukainen koostumus, jossa päällys edustaa 14 paino-% mikrorakeista

	Liukenemis-%						
Aika (tuntia)	**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

Tämä koostumus, jolle alfutsosiinihydrokloridin vapautuminen vaihtelee pH:n funktiona, tekee mahdolliseksi taata vaikuttavan aineen vapautumisnopeus, joka vaihtelee ruoansulatuskanavan koko pituudella.

Esimerkin 3 mukainen koostumus, jossa tabletin nro 2 päällys edustaa 11 paino-% tämän tabletin painosta

	Liukenemis-%						
Aika (tuntia)	**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

Tämä koostumus, joka yhdistää kahden tyyppisiä tabletteja samaan gelatiinikapseliin, takaa alfutsosiinihydrokloridin vapautumisen, joka vaihtelee pH:n funktiona, ja siten vaikuttavan aineen vapautumisnopeuden, joka vaihtelee ruoansulatuskanavan koko pituudella.

Lisäämällä paksusuolivektorisaation tablettien lukumäärää gelatiinikapselissa lisätään paksusuolessa vapautuneen vaikuttavan aineen määrää.

Keksinnön mukaisten farmaseuttisten muotojen plasmakinetiikkaa on myös tutkittu.

Esimerkin 1 koostumuksen mukaisten paksusuolivektorisaatiotablettien plasmakinetiikka määritettiin 12 terveellä vapaaehtoisella yksittäisen oraalisen annon jälkeen.

Saadut tulokset osoittivat, että alfutsosiinihydrokloriditabletti saapuu keskimäärin 5. tunnin alkaessa paksusuoleen, ja että vaikuttava aine vapautuu maksimiajassa 11 tuntia. Tämän koostumuksen näennäinen puoliintumisaika on 9 tuntia.

Toisaalta tutkittiin esimerkin 3 koostumuksen mukaisten alfutsosiinihydrokloriditabletteja sisältävien gelatiinikapselien plasmakinetiikkaa.

Tulokset, jotka saatiin kolmen tyyppisillä gelatiinikapseleilla, jotka sisälsivät vaihtelevia osuuksia kahden tyyppisiä tabletteja, esitetään kaaviossa 1.

Neliöllä merkitty kuvaaja edustaa plasmakinetiikkaa gelatiinikapselille, joka sisältää 1 tabletin nro 1, joka ei ole päällystetty ja sisältää 3 mg alfutsosiinihydrokloridia, ja 3 päällystettyä tablettia nro 2, jotka sisältävät kukin 3 mg alfutsosiinihydrokloridia.

Ympyrällä merkitty kuvaaja edustaa plasmakinetiikkaa gelatiinikapselille, joka sisältää yhden ei-päällystetyn tabletin nro 1, joka sisältää 5 mg alfutsosiinihydrokloridia, ja 2 päällystettyä tablettia nro 2, joissa annostus on sama kuin edellisen kohdan tableteille nro 2.

Kolmiolla merkitty kuvaaja edustaa plasmakinetiikkaa gelatiinikapselille, joka sisältää yhden ei-päällystetyn tabletin nro 1, joka sisältää 3 mg alfutsosiinihydrokloridia, ja 2 päällystettyä tablettia nro 2, joissa annostus on sama kuin edeltävien kohtien tableteille nro 2.

Tulokset osoittavat, että tämä koostumus, joka tekee mahdolliseksi moduloida alfutsosiinihydrokloridin vapautumista ruoansulatuskanavan koko pituudella, ja modifioida täten plasmakinetiikkaa, sopii annettavaksi kerran päivässä, jolloin saadaan aika- ja pH-riippuvuuden yhdistelmän ansiosta suuri varmuus kaiken nopeamman vapautumisen välttämiseksi.

45

Patenttivaatimukset

1. Alfutsosiinihydrokloridin kohdennetun vapautumisen farmaseuttinen muoto, t u n n e t t u siitä, että se käsittää ytimen, joka käsittää vaikuttavaa ainetta, päällystettynä päällyksellä, joka sisältää polymeeriä, jonka liukeneminen on pH-riippuvaista.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen muoto, t u n n e t t u siitä, että ydin on tabletti, joka koostuu vaikuttavasta aineesta ja täyteaineista.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen farmaseuttinen muoto, t u n n e t t u siitä, että ydin on tabletti, joka koostuu vaikuttavan aineen sisältävästä matriisista.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen muoto, t u n n e t t u siitä, että ydin koostuu mikrorakeista.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen farmaseuttinen muoto, t u n n e t t u siitä, että polymeeri, jonka liukoisuus on pH-riippuvaista, on metakryylihappokopolymeeri, jonka luonne ja paksuus tekevät mahdolliseksi taata vaikuttavan aineen ajasta ja pH:sta riippuvainen vapautuminen.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen farmaseuttinen muoto, t u n n e t t u siitä, että päällys sisältää etyyliselluloosaa.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen farmaseuttinen muoto, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 3 - 20 mg alfutsosiinihydrokloridia.

8. Alfutsosiinihydrokloridin hitaan vapautumisen galeeninen muoto, t u n n e t t u siitä, että se käsittää yhtä tai useampaa päällystettyä, jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 mukaista ydinmuotoa ja mahdollisesti yhtä tai useampaa muuta ydinmuotoa, joka on tai ei ole päällystetty, ja sisältää alfutsosiinihydrokloridia.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen galeeninen muoto, t u n n e t t u siitä, että eri muodot on sisällytetty yhteen gelatiinikapseliin.