

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 1591

(13) Druh dokumentu: **A3**

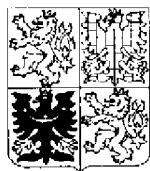
(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/506

A 61 K 9/20

A 61 P 15/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.05.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/085646**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)

(71) Přihlašovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Bell-Huff Cristi, West Bloomfield, MI, US;

Dolan Thomas Francis, Sandwich, GB;

Hausberger Angela Carol Gatlin, East Lyme,
CT, US;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický přípravek rozpadající se v
ústech a způsob léčení sexuální dysfunkce**

(57) Anotace:

Farmaceutický přípravek rozpadající se v ústech, který
obsahuje sildenafil ve formě volné báze spolu s farmaceuticky
vhodným nosičem.

01-917-99-Ho

Farmaceutický přípravek rozpadající se v ústech a způsob
léčení sexuální dysfunkce

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku obsahujícího sildenafil, zejména rychle rozpadavých orálních dávkovacích forem, které obsahují sildenafil ve formě volné báze.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina sildenafil (5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on] a jeho farmaceuticky vhodné soli jsou popsány a nárokovány v evropském patentu EP-B-0 463 756. Použití těchto sloučenin při léčení erektilní dysfunkce (impotence) u mužů a sexuálních poruch u žen je popsáno a nárokováno v mezinárodní patentové přihlášce WO 94/28902. Podobně jako u většiny sloučenin, které jsou vyvinuty pro použití v humánní medicíně, se dává přednost orálnímu podávání. Pro tento účel, aby se zajistila rychlá absorpce a dobrá biodostupnost, se zpočátku dávala přednost rozpustným solným formám. To vedlo k výběru citrátové soli, která je vysoce rozpustná a netoxická. Citrátová sůl byla podrobena klinickým zkouškám a v některých zemích na tuto sůl byla vydána oprávnění k jejímu tržnímu uplatnění.

Ačkoli se prokázalo, že tato sůl perfektně splňuje všechny podmínky pro podávání ve formě obvyklých tobolek nebo tablet, zjistilo se, že produkt má nepříjemnou hořkou chuť.

Pro určité aplikace je žádoucí, aby byl k dispozici prostředek, který se v ústech rychle rozpadá. Zvýšení rychlosti rozpadu v ústech usnadňuje podávání některým pacientům a může zlepšit rychlost absorpce účinné složky. Příklady tablet, které jsou porézní a rychle se rozpadají, jsou popsány v US patentech č. 3 885 026 a 4 134 943. Porézní a rychle dispergovatelné tablety se zvýšenou účinností jsou popsány v evropském patentu EP-B-0620728. Takové tablety se připravují za použití tavného pojiva, rozvolňovadla a volatilizovatelné složky, která se z tablety odstraní po slisování složek tablety za vzniku porézní tablety.

Jedním problémem u rychle dispergovatelných pevných dávkovacích forem popsaných výše je, že když se tato dávkovací forma rozpadne v ústech, pacient pocítí chuť farmaceuticky účinné látky. U některých farmaceuticky účinných látek, je jejich chuť, v případě, že je jen mírně nepříjemná, možno učinit přijatelnou tak, že se pro zakrytí chuti použije sladidel nebo aromatizačních činidel. Za použití těchto metod se však chuť citrátu sildenafilu nezakryje úplně. Jiným způsobem zakrývání chuti je mikrozapouzdření za použití polymerního povlaku, který chrání účinnou složku po dobu její přítomnosti v ústech. Tato technika je však složitá a nákladná a může být příčinou problémů s bioekvivalencí. Ve WO 96/13252 je popsán alterantivní přístup, při němž se využívá formy farmaceuticky účinné látky, která je méně rozpustná ve vodě. Tento přístup je však možný pouze teoreticky. V praxi je totiž často obtížné nalézt formu účinné složky, která je natolik nerozpustná v ústech, aby byla úplně bez chuti, protože jazyk rozpozná i jen malá množství látky, zejména v případě, kdy tyto látky mají silnou chuť. Kromě toho je nezbytné aby se nerozpustná forma produktu rozpustila, jakmile je rozžvýkána, aby se mohla absorbovat do krevního řečiště.

V souvislosti s tímto vynálezem bylo překvapivě zjištěno, že sildenafil ve formě volné báze, vykazuje extrémně nízkou rozpustnost ve vodě a ve slinách, což ho činí zvláště vhodným pro použití v prostředcích dispergovatelných v ústech, jelikož je prakticky bez chuti. Kromě toho bylo neočekávaně zjištěno, že přes svou nízkou rozpustnost je sildenafil ve formě volné báze z žaludku nebo gastrointestinálního traktu účinně absorbován a takové prostředky mohou poskytnout hladinu účinné složky v krevní plasmě, která je téměř shodná s hladinami, jichž se dosahuje za použití orálních roztoků citrátu sildenafilu nebo prostředků ve formě obvyklých tablet nebo tobolek s obsahem citrátu sildenafilu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je tedy farmaceutický prostředek rozpadající se v ústech, který obsahuje sildenafil ve formě volné báze spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

Zvláštní přednost se dává farmaceutickým prostředkům rozpadajícím se v ústech, které obsahují sildenafil ve formě volné báze spolu s farmaceuticky vhodným nosičem, který se rychle rozpadá v ústech.

Pod pojmem "rychlé rozpadání v ústech" se v souvislosti s orálními farmaceutickými prostředky v tomto textu rozumí tableta, oplatka nebo jiná pevná dávkovací forma, která se ve vodě o teplotě 37°C rozpadne během 60 nebo méně sekund, přednostně během 5 nebo 10 nebo méně sekund. Rozpádavost jakéhokoliv konkrétního prostředku je možno zkoušet za použití standardních farmaceutických postupů, například postupu popsaného ve WO 96/13252, který je podobný zkoušce "Disintegration Test for Tablets" podle britského lékopisu B.P. 1973 popsané v GB 1 548 022. Výše uvedené doku- menty

jsou zde citovány náhradou za přenesení celého jejich obsahu do tohoto textu.

Podle jednoho provedení tohoto vynálezu je orální pevnou dávkovací formu obsahující sildenafil, která se rychle rozpadá v ústech, možno připravit za použití vodorozpustného pojiva a volatilizovatelné složky, která se z tablet odstraní poté, co se složky tablety smísí a slisují. Tak se získají vysoce porézní tablety.

V tomto provedení se tablety připravují postupem popsáním v EP-B-0620728. Tento postup vyžaduje provedení následujících stupňů: (a) smísí se vodorozpustné tavné pojivo, alespoň jeden excipient a sildenafil ve formě volné báze a ze vzniklé směsi se vylisují tablety, (b) pojivo v tabletách se roztaví a (c) pojivo se nechá ztuhnout.

Vodorozpustné tavné pojivo, jehož se používá pro zvýšení pevnosti konečné tablety, má teplotu tání obvykle v rozmezí od 20 do 100°C, přednostně od 40 do 70°C. Teplota tání pojiva je obvykle vyšší než 20°C, jelikož mísení složek se obvykle provádí při této teplotě a pojivo by při teplotě mísení mělo být tuhé. Pokud se mísení provádí při nižších teplotách, je samozřejmě možno použít pojiva s nižší teplotou tání, které je při této teplotě tuhé.

Teplota tání pojiva obvykle není vyšší než 100°C, jelikož pojivo mělo tát při teplotě, která nemá nepříznivý vliv na účinnost farmaceuticky účinného činidla. Tavení pojiva by se například mělo provádět při teplotě nižší než je teplota rozkladu farmaceuticky účinného činidla i jakéhokoliv přítomného excipientu.

Množství vodorozpustného tavného pojiva v tabletě podle tohoto provedení vynálezu obvykle leží v rozmezí od

5 do 40 % hmotnostních, přednostně od 8 do 25 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost tablety. Použití nadměrného množství vodorozpustného tavného pojiva je třeba se vyhnout, protože během tavení může dojít k deformaci tablety. Použije-li se však nedostatečného množství, nemusí se dosáhnout požadované pevnosti.

Jako příklady vhodných vodorozpustných tavných pojiv je možno uvést polyethylenglykoly (PEG) o molekulové hmotnosti v rozmezí od asi 1500 do asi 20 000, jako PEG 3350 (teplota tání 58°C) a PEG 8000 (teplota tání 62°C), estery sacharosy, jako monostearát sacharosy (teplota tání 49 až 56°C) a monopalmitát sacharosy (teplota tání 40 až 48°C), ethoxylované mastné kyseliny, jako je polyoxyethylen(40)stearát (teplota tání 47°C) (Myrj-52S) a ethoxylované alkoholy, jako polyoxyethylen(23)laurylester. Tato tavná vodorozpustná pojiva umožňují připravit tablety se zvýšenou rychlostí rozpadu v ústech, například tablety, které se rozpadnou během méně než 10 sekund, i během 1 až 5 sekund.

Vodorozpustná tavná pojiva je možno mísit s excipientem nebo excipienty a farmaceuticky účinným činidlem v jakémkoliv pořadí. Pojivo lze mísit za sucha nebo ve vhodném rozpouštědla, jako alkoholu, isopropylalkoholu nebo vodě. Přídavkem rozpuštěného pojiva ke zbývajícím složkám tablety se získá vlhký granulát. Pokud je to žádoucí, přidává se sildenafil po vysušení vlhkého granulátu. Obvykle se smísené složky tablet rozemelou a smísí s tabletovacím lubrikantem a poté se suché granule slisují na tablety.

Excipienty pro tablety jsou v tomto oboru obecně známé, viz například Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vydání (1990), zejména str. 1633 až 1638. Excipienty tabletovým formulacím před tabletováním nebo dokončeným tabletám propůjčují žádoucí zpracovatelské a lisovací

vlastnosti. Jako příklady excipientů je možno uvést ředidla, pojiva, lubrikanty, aromatizační přísady a sladidla. Jako ředidla specifická pro účely tohoto vynálezu je možno uvést vodorozpustná ředidla, jako mannitol, xylitol, sacharosu, laktosu a chlorid sodný. Vhodná pojiva, jichž se kromě vodorozpustného tavného pojiva používá v prostředcích podle vynálezu, dodávají kohesivní vlastnosti. Jako příklady takových pojiv je možno uvést škrob, želatinu, mikrokrystallickou celulosu a cukry, jako sacharosu, glukosu, dextrosu a laktosu. Jak je zřejmé z výše uvedeného textu, je stejného excipientu možno použít ve stejné tabletové formulaci pro různé účely.

Za účelem zvýšení rychlosti rozpadu tablety po orálním požití mohou v ní být přítomny rozvolňovadla. Jako příklady rozvolňovadel lze uvést celulosu, jako karboxymethylcelulosu, škroby, jíl, alginy, přírodní pryskyřice a zesíťované polymery, jako je zesíťovaný polyvinylpyrrolidon (PVP-XL).

V jednom provedení tohoto aspektu vynálezu je v tabletovém přípravku přítomna volatilizovatelná složka. Po smísení a slisování tabletových složek se z tablet volatilizovatelná složka odstraní zahříváním za atmosférického nebo za sníženého tlaku za vzniku porézních tablet. Při přednostním způsobu se tablety zahřívají na 50 až 60°C pod nepřetržitým proudem dusíku, dokud se volatilizovatelná složka sublimací zcela neodstraní. Za těchto podmínek použití proudu dusíku napomáhá ochraně sildenafilu před degradací. Při teplotách 50 až 55°C je však možno použít proudu vzduchu. Jako vhodné volatilizovatelné složky je možno uvést sublimovatelné látky, jako mentol, kafr, močovinu a vanilin a látky, které se rozkládají při teplotě nižší nebo rovné teplotě tání tabletového pojiva. Takovou látkou je například hydrogenuhlíčan amonný. Množství

volatilizovatelné látky leží v rozmezí od 1 do 95 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost smísených složek tablety. Tak například v případě použití hydrogenuhličitanu amonného bude jeho množství obvykle 50 až 90 % hmotnostních a v případě použití mentolu bude jeho množství obvykle 30 až 55 % hmotnostních. Volatilizovatelná látka se přednostně odstraňuje během stupně tavení, kdy se vylisované tablety zahřívají nad teplotu tání tavného pojiva po dobu, která je dostatečná pro roztavení tavného pojiva a odstranění volatilizovatelné látky. V případě použití mentolu se jeho odstraňování provádí zahříváním na asi 40°C za sníženého tlaku. Odstraňování hydrogenuhličitanu amonného se provádí zahříváním za sníženého tlaku na 60°C.

Tablety připravené kterýmkoliv z těchto způsobů je možno potahovat tenkou vrstvou potahovací látky za účelem zlepšení celistvosti povrchu tablety. Jako vhodné potahovací látky je možno uvést disacharidy, jako sacharosu, polysacharidy, jako maltodextriny a pektin, a deriváty celulosy, jako hydroxypropylmethylcelulosu a hydroxypropylcelulosu. Jakýkoliv takový povlak by však měl být natolik tenký a vodorozpustný, aby neinterferoval se schopností tablety rychle se rozpadat v ústech.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Vysoce porézní tablety, které se rychle rozpadají v ústech, se připraví způsobem podle EP-B-0 620 728, popsáním dále:

Složky 2, 3, 4 a 5 se smísí a granulují za vlhka za použití ethanolu. Suché granule se namelou a smísí se složkami 1, 6, 7, 8, 9 a 10. Na závěr se se vzniklou směsí smísí složka 11. Výsledná směs se lisuje na tablety o průměru 12,7 mm. Tyto tablety se poté zahřívají na 50 až 60°C pod nepřetržitým proudem dusíku, dokud se hydrogenuhličitan amonný zcela nedostraní sublimací.

Složka	mg/tableta
1 Sildenafil (volná báze)	50,00
2 Hydrogenuhličitan amonný	308,00
3 Mannitol	44,7
4 Polyethylenglykol 3350	5,6
5 Hydroxypropylcelulosa	11,2
6 Sodná sůl sacharinu	3,6
7 Lisovatelný cukr	19,00
8 Oxid křemičitý	2,4
9 Banánové aroma	23,90
10 Stearyl fumarát sodný	4,8
11 Stearát hořečnatý	4,8

Poznámky:

- (2) Porotvorná látka, která v konečné dávkovací formě není přítomna.
- (4) PEG 3350, rozpustného polyethylenglykolu o teplotě tání 58°C, se v přípravku používá jako tavného pojiva
- (11) Tabletovací lubrikant

Tableta má vysoce porézní strukturu, která se při orálním podání rychle rozpadá v ústech a má přijatelnou chuť.

P ř í k l a d 2

Postupuje se podle příkladu 1, přičemž se použije excipientů v množstvích zvolených z následujících rozmezí:

Složka	mg/tableta
1 Sildenafil (volná báze)	50
2 Hydrogenuhličitan amonný	240 až 360
3 Mannitol	40 až 100
4 Polyethylenglykol 3350	5 až 20
5 Hydroxypropylcelulosa	0 až 15
6 Sodná sůl sacharinu	0 až 6
7 Lisovatelný cukr	0 až 40
8 Oxid křemičitý	0 až 5
9 Banánové aroma	0 až 50
10 Stearylfumarát sodný	2 až 7
11 Stearát hořečnatý	2 až 7

Získají se tablety s vysoce porézní strukturou, které se při orálním podání rychle rozpadají v ústech a mají přijatelnou chuť.

P ř í k l a d 3

Postupuje se podle příkladu 1, přičemž se použije excipientů v množstvích zvolených z následujících rozmezí:

Složka	mg/tableta
1 Sildenafil (volná báze)	50
2 Hydrogenuhličitan amonný	240 až 360
3 Mannitol	40 až 100
4 Polyethylenglykol 3350	5 až 20
5 Hydroxypropylcelulosa	0 až 15
6 Stearylfumarát sodný	2 až 7
7 Stearát hořečnatý	2 až 7

Získají se tablety s vysoce porézní strukturou, které se při orálním podání rychle rozpadají v ústech a mají přijatelnou chuť.

Měření rychlosti rozpadu

Přístroj

Trubka ze skla nebo vhodného plastu o délce 80 až 100 mm a vnitřním průměru asi 28 mm a vnějším průměru 30 až 31 mm, na spodním konci opatřená kotoučem nerezové drátěné sítky tak, že kotouč tvoří košíček, splňující požadavky na síto č. 1,70 (britský lékopis 1973, strana A136).

Skleněný válec s plochou podstavou a vnitřním průměrem asi 45 mm obsahující vodu o hloubce alespoň 15 cm o teplotě 36 až 38°C.

Košíček se centrálně zavěsí do válce tak, aby ho bylo možno opakovaně stejným způsobem zvedat a spouštět tak, aby v nejvyšší poloze síťka právě porušovala vodní hladinu a v nejnižší poloze aby nad vodou zůstal pouze horní okraj košíčku.

Postup

Do košíčku se umístí jedna dávkovací forma. Košíček se zvedá a spouští tak, že se úplný pohyb nahoru a dolů opakuje třicetkrát za minutu. Dávkovací forma je rozpadlá, když na síťce nezůstanou žádné částice.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický přípravek rozpadající se v ústech, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sildenafil ve formě volné báze spolu s farmaceuticky vhodným nosičem.

2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sildenafil ve formě volné báze spolu s farmaceuticky vhodným nosičem, který se rychle rozpadá v ústech.

3. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je připraven způsobem zahrnujícím stupně

(a) smísení vodorozpustného tavného pojiva, alespoň jednoho excipientu a volné báze sildenafilu a vylisování tablety ze vzniklé směsi,

(b) roztavení pojiva v tabletě a

(c) ztuhnutí pojiva.

4. Farmaceutický přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že pojivem je polyethylenglykol, ester sacharosy, ethoxylovaná mastná kyselina nebo ethoxylovaný alkohol.

5. Farmaceutický přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stupeň (a) zahrnuje přidání volatilizovatelné látky, která se odstraní po liso-
vacím stupni.

6. Farmaceutický přípravek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že volatilizovatelnou látkou je hydrogenuhličitan amonný.

7. Způsob léčení sexuální dysfunkce u člověka, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pacientovi podá farmaceutický přípravek rozpadající se v ústech podle nároku 1 a tento přípravek se nechá v ústech rozpadnout.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se farmaceutický přípravek podává impotentnímu muži.

9. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se farmaceutický přípravek podává ženě.

01-917-99-Ho