

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2016-256

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.05.2016**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **29.11.2017**
(Věstník č. 48/2017)

A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

- (71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ
- (72) Původce:
Gregor Sedmak, 1291 Skofljica, SI
- (74) Zástupce:
Rott, Růžicka & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

- (54) Název přihlášky vynálezu:
**Pevná farmaceutická léčivá forma
obsahující gefitinib**

- (57) Anotace:
Řešení se týká kompozice tablety obsahující N-(3-chloro-4-fluorofenyl)-7-methoxy-6-[3-(morfolin-4-yl)propoxy]chinazolin-4-amin, známý také jako gefitinib a omezovač srážení, přičemž omezovač srážení je obsažen v jádru tablety.

CZ 2016 - 256 A3

Pevná farmaceutická léková forma obsahující gefitinib

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká pevné farmaceutické lékové formy obsahující N-(3-chloro-4-fluorofenyl)-7-methoxy-6-[3-(morfolin-4-yl)propoxy]chinazolin-4-amin, známý také jako gefitinib, a způsob přípravy farmaceutické lékové formy podle tohoto vynálezu.

Dosavadní stav techniky

Gefitinib je slabě zásaditá látka se dvěma zásaditými skupinami, jejichž hodnoty pKa činí 5,3 a 7,2. Vzhledem k této povaze vykazuje dobrou rozpustnost v kyselém médiu a slabou rozpustnost v alkalickém médiu. To může představovat problém s biodostupností gefitinibu, protože se účinná látka může rozpouštět v žaludku, ale srážet v tenkém střevu.

Dokument EP1480679 popisuje, že když se vytvoří formulace gefitinibu s éterem celulózy rozpustným ve vodě nebo s esterem éteru celulózy rozpustného ve vodě, pomáhá to snížit srážení gefitinibu v alkalických podmínkách. Podle tohoto patentu se éter celulózy volí z hydroxyethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulózy a ze soli karboxymethylcelulózy rozpustné ve vodě a ester éteru celulózy rozpustného ve vodě je ester hydroxypropylmethylcelulózy nebo hydroxypropylcelulózy, který nese jednu nebo více esterových skupin zvolených z acetátu, jantaranu, ftalátu, isoftalátu, tereftalátu a trimelitátu. V příkladech tohoto patentu je ester éteru celulózy rozpustného ve vodě nebo éter celulózy rozpustný ve vodě přítomen v potahu tablet.

Podrobný popis vynálezu

Podle jednoho aspektu předkládaného vynálezu je vytvořena farmaceutická kompozice obsahující gefitinib a omezovač srážení, kde je omezovač srážení přítomen v jádru tablety.

Po rozsáhlé práci bylo zjištěno, že omezovač srážení může být obsažen v jádru tablety a nemusí být obsažen v potahu tablety. V takovém případě, když je omezovač srážení obsažen v jádru tablety, to vede k mnohem jednodušší výrobě farmaceutické lékové formy, protože se může vynechat celý krok potahování.

Podle dalšího aspektu předkládaného vynálezu může být omezovač srážení, který může být obsažen v jádru tablety, zvolený z následujících polymerů: Roubovaný kopolymer polyetylenglykolu, etylenglykolu a vinylalkoholu, alginát sodný, jota-karagenan, kappa-karagenan, lambda-karagenan, poly(butyl methakrylát, (2-dimethylaminoethyl) methakrylát, methyl methakrylát) 1 : 2 : 1, poly(methakrylová kyselina, methylmethakrylát) 1 : 1, galaktomanan guar, akácie, rohovník, Povidon K90, škrob předželatinovaný, škrob modifikovaný, pullulan, tragakant a xantanová guma nebo jejich kombinace. Výhodné omezovače srážení, které mohou být obsaženy v jádru tablety, jsou poly(butyl methakrylát, (2-dimethylaminoethyl) methakrylát, methylmethakrylát) 1 : 2 : 1 a Povidon K90.

Kompozice obsahující gefitinib a omezovač srážení může dále obsahovat plnivo, rozvolňovadlo, pojivo, povrchově aktivní činidlo, lubrikant, kluzný přípravek, barvivo, změkčovadlo nebo libovolnou jinou další vhodnou pomocnou látku. Kompozice podle předkládaného vynálezu může být dále opatřena potahem. Příklady možných potahových přípravků, které se používají v kompozici obsahující gefitinib a omezovač srážení, jsou ricinový olej hydrogenovaný, chitosan, polyvinylacetát, polyvinylalkohol, polydextróza a karnaubský vosk.

Příklad 1

Příklady formulací jsou připraveny za použití běžné vysokosmykové granulace. Gefitinib plnivo, omezovač srážení a rozvolňovadlo se předem smíchají ve vhodném vysokosmykovém granulátoru. Pojivo a povrchově aktivní činidlo se rozpustí ve vhodném množství vody, aby se získal granulační roztok. Získaný granulační roztok se použije ke granulaci směsi vytvořené předběžným smícháním. Získané granule se vysuší na sušičce s fluidním ložem a přesejí přes síto. Přesáté granule se míchají 3 minuty s lubrikantem ve vhodné bubnové míchačce, čímž se získá směs připravená k tabletování. Směs připravená k tabletování se tabletuje na vysokorychlostním tabletovacím stroji a tím se vytvoří tablety obsahující gefitinib a omezovač srážení, v nichž je omezovač srážení obsažen v jádru tablety.

Volitelně se tablety obsahující gefitinib a omezovač srážení, v nichž je omezovač srážení obsažen v jádru tablety, mohou potáhnout. Potahovací roztok může obsahovat polyvinylalkohol (potahovací látku), polyetylenglykol (změkčovadlo) a oxid železitý červený (barvivo), rozpuštěné ve vhodném množství vody. Získané tablety se potahují ve standardním potahovacím stroji tak, že se na tabletu nanáší 3 % hmotn. potahovací látky (vztaženo na suchou hmotu).



		1A	1B	1C	1D
Gefitinib	Účinná látka	250,0 0	250,0 0	250,0 0	250,0 0
Laktóza monohydrát	Plnivo	138,5 0	153,5 0	138,5 0	153,5 0
Mikrokrytalická celulóza	Plnivo	50,00	50,00	50,00	50,00
Kroskarmelóza sodná	Rozvolňovadlo	20,00	20,00	20,00	20,00
Poly(butylmethakrylát, dimethylaminoethyl) methakrylát, methylmethakrylát) 1 : 2 : 1	(2- Omezovač srážení	25,00	10,00		
Povidon K90	Omezovač srážení			25,00	10,00
Povidon K30	Pojivo	10,00	10,00	10,00	10,00
Laurylsulfát sodný	Povrchově aktivní čínidlo	1,50	1,50	1,50	1,50
Stearan hořečnatý	Lubrikant	5,00	5,00	5,00	5,00
Tableta celkem		500,0 0	500,0 0	500,0 0	500,0 0



Patentové nároky

1. Kompozice tablety obsahující gefitinib a omezovač srážení, vyznačující se tím, že omezovač srážení je obsažen v jádru tablety.
2. Kompozice tablety podle nároku 1, vyznačující se tím, že omezovač srážení je zvolen z následujících polymerů: roubovaný kopolymer polyetylénglykolu, etylénglykolu a vinylalkoholu, alginát sodný, jota-karagenan, kappa-karagenan, lambda-karagenan, poly(butyl methakrylát, (2-dimethylaminoethyl) methakrylát, methyl methakrylát) 1 : 2 : 1, poly(methakrylová kyselina, methylmethakrylát) 1 : 1, galaktomanan guar, akácie, rohovník, Povidon K90, škrob předželatinovaný, škrob modifikovaný, pullulan, tragakant a xantanová guma nebo jejich kombinace.
3. Kompozice tablety podle nároku 1 až 2, vyznačující se tím, že omezovač je výhodně zvolen z látek poly(butylmethakrylát, (2-dimethylaminoethyl) methakrylát, methylmethakrylát) 1 : 2 : 1 a Povidon K90.
4. Kompozice tablety podle nároku 1 až 3, vyznačující se tím, že množství omezovače je 1 až 20 % hmotn. vztaženo k celkové hmotnosti tablety.
5. Kompozice tablety podle nároku 4, vyznačující se tím, že množství omezovače je 2 až 5 % hmotn. vztaženo k celkové hmotnosti tablety.