

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2964

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.02.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.02.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9900039**

(33) Země priority: **SI**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.01.2002**
(Věstník č. 1/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/SI00/00002**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/48607**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

A 61 K 31/70

A 61 K 9/20

A 61 K 9/28

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

**LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMIČNIH
IZDELKOV D. D., Ljubljana, SI;**

(72) Původce:

**Ferčej Temeljotov Darja, Ljubljana, SI;
Mohar Milojka, Domžale, SI;
Salobir Mateja, Ljubljana, SI;
Rebič Ljubomira Barbara, Ljubljana, SI;
Opresnik Marko, Ljubljana, SI;**

(74) Zástupce:

**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Přímo stlačitelná matrice pro řízené uvolňování
jednotlivých denních dávek klaritromycinu**

(57) Anotace:

Řešení se týká zlepšeného farmaceutického prostředku pro řízené uvolňování klaritromycinu nebo jeho derivátů. Zlepšení je umožněno novou kombinovanou maticí skládající se z tukové a hydrofilní složky, k nimž může být přidán také surfaktant a pH-modulátor, pokud je třeba dodatečně ovlivnit uvolnit uvolňovací profil aktivní látky.

Přímo stlačitelná matrice pro řízené uvolňování jednotlivých denních dávek klaritromycinu

Oblast techniky

Předkládaný vynález náleží do oboru farmaceutické techniky a zabývá se makrolidovým antibiotikem klaritromycinem a jeho deriváty.

V užším smyslu se předkládaný vynález zabývá novým perorálním prostředkem pro řízené uvolňování klaritromycinu nebo jeho derivátů. Toto uvolňování je umožněno novou kombinovanou maticí skládající se z lipofilní a hydrofilní složky, a pokud je žádoucí další ovlivnění uvolňovacího profilu aktivní látky, může být k této matici přidán surfaktant a pH modulátor.

Dosavadní stav techniky

Klaritromycin je mírně alkalické, ve vodě prakticky nerozpustné a vůči kyselinám citlivé makrolidové antibiotikum. Jeho rozpustnost klesá s rostoucí teplotou a rostoucím pH. Denní dávka dosahující hodnoty 500 mg musí být vložena do relativně malé matrice, protože tableta by neměla být příliš velká pro polykání. To ponechává relativně malý prostor pro optimalizaci biofarmaceutických a fyzikálně-technických vlastností prostředku. Důsledkem je, že při přípravě tablety pro 24 hodin jsme postaveni před problém podávání velké dávky špatně rozpustné aktivní látky při současné nutnosti zajistit opakovatelné a na pH nezávislé uvolňování klaritromycinu podle zvoleného konkrétního optimálního časového rozvrhu.

Komerčně dostupný perorální klaritromycinový prostředek s prodlouženým uvolňováním obsahuje alginátovou matici, o které je známo, že způsob, jakým uvolňuje aktivní látku, silně závisí na pH. Technologie přípravy tohoto prostředku zahrnuje mimo jiné časově náročné a drahé procesy granulace za vlhka, sušení a prosívání, a často způsobuje rozdíly v rozpouštěcích profilech mezi jednotlivými várkami a zpomalování rozpouštění při stárnutí.

Předkládaný vynález je tedy řešením potřeby jednoduchého, účinného a na pH nezávislého prostředku, který reprodukovatelně uvolňuje klaritromycin během 24 hodin, čímž se minimalizují subjektivní vlivy u každého jednotlivého pacienta. Rychlost uvolňování musí zajistit optimální koncentrace aktivní látky v krvi tak, aby se dosáhlo léčebných účinků v delším časovém období.

Klaritromycin je semisyntetické antibiotikum vzniklé methylací erytromycinu v laktonové poloze C6. Jeho syntéza byla popsána v patentech USA č. 4,331,803 a 4,672,109. Působí na grampozitivní bakterie a používá se klinicky pro své široké spektrum antimikrobiální aktivity. Prodává se ve formě potahovaných tablet, suspenze a tablet s prodlouženým uvolňováním.

Různé (per)orální prostředky s klaritromycinem jsou popsány také v následující patentové literatuře:

Patent JP č. 85/163,823 popisuje orální léčivo obsahující klaritromycin, kyselinu citronovou, která zvyšuje absorpci antibiotika v trávicím traktu, desintegrační činidla, nosiče a lubrikanty.

Stažená patentová přihláška EP č. 277,042 popisuje orální farmaceutický prostředek se zlepšenou chutí, s potahem vyrobeným ze zvláštních polymerů (zejména polyvinylacetal-diethylaminoacetátu, AEA), které jsou rozpustné v trávicích šťávách a mají střední průměr částic menší než 60 μm .

Patent USA č. 4,808,411 popisuje prostředek s erytromycinem nebo jeho deriváty a karbomerem, případně ve formě částic iontového komplexu, potažený polymerem, přičemž částice mohou být suspendovány v kapalném nosiči.

Patent JP č. 89/42,625 popisuje přípravu filmem potažených mikrogranulí léčiva se zpožděným účinkem, které obsahuje vedle klaritromycinu také AEA a vodu.

Stažená patentová přihláška EP č. 302,370 a patentová přihláška WO č. 90/08,537 popisují zlepšené (per)orální prostředky (olejovité roztoky, suspenze, emulze) erytromycinu a jeho derivátů určených pro plnění do jemných želatinových tobolek s *N*-methylpyrrolidonem.

Patent EP č. 420,992 popisuje proces výroby chuťově maskovaných orálních prostředků, který zahrnuje sprejování suspenze léčiva do chladného vodného roztoku AEA.

Patent USA č. 5,017,383 popisuje způsob výroby jemně potaženého farmaceutického prostředku, přičemž tento způsob zahrnuje míšení zmrazených částic kapalného média s léčivem a potahování formou jemného prášku lnoucího k povrchu částic.

Patenty USA č. 5,599,556 a 5,609,909 popisují chuťové maskování enkapsulovaných klaritromycinových částic s prolaminovými potahy, prováděné před přípravou suspenze.

Patentová přihláška WO č. 96/34,628 popisuje prostředek s maskovanou chutí pro orální podávání (zejména suchý sirup), který obsahuje nepříjemně chutnající léčivo, vysokomolekulární polymer rozpustný v žaludku (přednostně AEA nebo Eudragid E) a monoglycerid mající nízký bod tání (přednostně glycerylmonostearát) ve stabilní β -krystalické formě (přeměna

z metastabilní α -formy probíhá třepáním při zvýšené teplotě), a také popisuje způsob maskování chuti.

Patentová přihláška WO č. 97/16,174 popisuje proces vodní granulace makrolidového antibiotika s karbomerem (akrylovým polymerem).

Patent USA č. 5,705,190 popisuje pevný orální farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním obsahující léčivo špatně rozpustné ve vodě, vodorozpustnou alginátovou sůl, komplexní sůl kyseliny alginové s kovovým kationtem a organickou karboxylovou kyselinu usnadňující rozpouštění léčiva.

Patent USA č. 5,707,646 popisuje prostředek pro orální podávání (zejména suchý sirup), který obsahuje nepříjemně chutnající léčivo, funkční polymer (s výhodou AEA a/nebo Eudragit E) v látce mající bod tání 40 až 120 °C, cukerný alkohol (například sorbitol) a bazický oxid (s výhodou MgO).

Patentová přihláška WO č. 98/46,239 popisuje farmaceutický prostředek s prodlouženým účinkem obsahující derivát erytromycinu a hydrofilní, ve vodě rozpustný polymer, a mající při orálním podávání zlepšený chuťový profil a méně gastrointestinálních vedlejších účinků ve srovnání s obvyklými prostředky. Technologie přípravy zahrnuje, mezi jiným, procesů granulace za vlhka, sušení, prosívání a mletí.

V patentové i jiné literatuře lze tedy nalézt četné publikace popisující prostředky a přípravu různých formulací s klaritromycinem, ale nebyl nalezen žádný literární zdroj, který by popisoval takto jednoduchý způsob přípravy klaritromycinové formulace s řízeným uvolňováním, umožňující zvolit na pH-nezávislý uvolňovací profil aktivní látky po dobu 24 hodin.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je nová matrice pro řízené uvolňování klaritromycinu a jeho derivátů, která obsahuje směs tukových, ve vodě nerozpustných složek, které jsou hlavním nosičem pro prodloužené uvolňování, a hydrofilní složky, která ve vodném prostředí bobtná, geluje nebo houstne, čímž vytváří viskózní vrstvu, skrze niž difunduje aktivní látka, a ovlivňuje tak strukturu a konsistenci celé matrice.

K této základní matrici může být přidáno zvlhčovaadlo, surfaktant, který změkčuje matrici, spojuje oba typy složek a přispívá k snadnější solubilizaci aktivní látky. Výsledkem je matricový

systém, který pomocí kombinovaného mechanismu tabletové eroze a difúze uvolňuje solubilizovanou a/nebo rozpuštěnou aktivní látku přes viskózní vrstvu.

Aby bylo možno dodatečně ovlivnit uvolňovací profil aktivní látky, může být k matrici případně přidán pH modulátor, což je alkalická látka, například fosfátový pufr, ovlivňující podíl uvolněné aktivní látky v žaludku vzhledem ke střevu, nebo snižující vliv okamžité úrovně kyselosti v kterékoliv konkrétní části zažívacího traktu.

Mezi vhodné tukové složky, které mají být použity v provedeních předkládaného vynálezu, patří triglyceridy vyšších nasycených mastných kyselin, jako je palmitová, stearová a behenová, s výhodou glycerylbehenát, hydrogenované oleje (například rostlinné oleje nebo ricinový olej), karnaubský vosk a podobně. Obsah těchto tukových složek matrice činí 10 až 36 hmot. % tablety.

Glycerylbehenát je lipidová látka, nejčastěji používaná jako lubrikant, s tou další příznivou vlastností, že ve vyšších koncentracích prodlužuje uvolňování aktivních látek. Chemicky je to směs glycerylesterů kyseliny behenové/dokosanové (C_{22}) s nízkým obsahem monobehenátu a bodem tání 69 až 74 °C.

Jako hydrofilní složky byly vybrány látky, které zvyšují viskozitu mikroprostředí, jsou suspendovatelné, stabilizují právě přítomnou viskózní vrstvu a mohou mít také schopnost změkčit tukové složky matrice. Vhodnými látkami jsou alkylem substituované ethery celulosy, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC), přednostně HPMC s nízkou viskozitou, mastné alkoholy (například cetyl-, stearyl- či cetostearylalkohol), polysacharidy (například xantánová guma, guarová guma, akácie), adsorbenty s velkým specifickým povrchem (například Mg/Al silikáty) apod. Obsah hydrofilní složky matrice činí přibližně 5 až 18 hmot. % tablety.

HPMC je ether celulosy, obvykle užívaný pro zvýšení viskozity prostředí, který však také současně ovlivňuje rychlost uvolňování aktivních látek. Použity byly nízkoviskózní typy HPMC, mající viskozity (nominálně pro 2% vodný roztok při 20 °C) do 40 cP a číselný průměr relativní molekulové hmotnosti M_n do 20 000 (stanovený metodou osmotického tlaku).

Bylo zjištěno, že kombinací glycerylbehenátu a HPMC se získá matrice výjimečně účinná pro prodloužení a řízení uvolňování aktivní látky, jelikož tato matrice v kontaktu s vodným prostředím (také v žaludku) nabobtná, tím uvolní lipidovou (glycerylbehenátovou) strukturu a umožní uvolnění klaritromycinu difúzí přes viskózní vrstvu při současné erozi matrice, tj. tablety. Poměr mezi lipofilními a hydrofilními složkami může být 2:1 až 10:1.

Ze surfaktantů mohou být použity aniontové, například dokusát sodný či laurylsulfát sodný a neiontové. Obsah surfaktantu činí 0,5 až 3 hmot. % tablety.

Dokusát sodný je aniontový surfaktant, který v dané kombinaci přispívá ke stejnoměrnějšímu zvlhčování lipidové struktury a tím usnadňuje hydrataci a bobtnání matrice a umožňuje opakovatelnou difúzi klaritromycinu z matrice.

Tablety s klaritromycinem mohou být také potahovány, například suspenzí ze směsi HPMC a hydroxypropylcelulosity (HPC), pomocí běžných procesů, anebo se uvolňovací profil klaritromycinu moduluje užitím kyselinovzdorných povlaků, jako je HPMC-ftalát.

Vynikající vlastností formulace podle předkládaného vynálezu ve srovnání s dosavadním stavem techniky je jednoduchá technologie přípravy, protože všechny přísady se při laboratorní teplotě pouze homogenně smíchají, prosijí a přímo stlačí do tablet, takže není nutná voda ani jakákoliv jiná rozpouštědla.

Důležitou technologickou výhodou formulace podle předkládaného vynálezu je také skutečnost, že není třeba přidávat další lubrikanty, jelikož samotný glycerylbehenát, používaný jako nosič pro řízené uvolňování, má dobré lubrikační vlastnosti.

Rychlosti rozpouštění klaritromycinu *in vitro* ze dvou vzorků matrice s řízeným uvolňováním po dobu 24 hodin byly měřeny při teplotě 37 °C, a to během první hodiny při pH = 3,0 a během dalších 23 hodin při pH = 6,8. Výsledky jsou uvedeny na obr. 1 a 2.

Následující příklady ilustrují vynález, ale neomezují jej.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Složení jedné tablety: klaritromycin	500 mg
glycerylbehenát (Compritol 888)	350 mg
HPMC (E50-LV P)	150 mg
laktosa	150 mg

Rozpouštěcí test: rozpouštěcí profil je znázorněn na obr. 1.

Příklad 2

Složení bylo stejné jako v příkladu 1, jen s tím rozdílem, že místo 34,5 g laktosy bylo použito stejné množství dokusátu sodného.

Příklad 3

Složení jedné tablety: klaritromycin	500 mg
glycerylbehenát (Compritol 888)	350 mg
HPMC (E50-LV P)	150 mg
laktosa	131,905 mg
NaH ₂ PO ₄	49,538 mg
Na ₂ HPO ₄	2,607 mg
dokusát sodný	5,95 mg

Rozpouštěcí test: rozpouštěcí profil je znázorněn na obr. 2.

Příklad 4

Složení jedné tablety: klaritromycin	500 mg
glycerylbehenát (Compritol 888)	350 mg
HPMC (E15-LV P)	150 mg
polyvinylpyrrolidon (K 25)	60 mg
mikrokrystalická celulóza	40 mg
kyselina stearová	15 mg
SiO ₂ (Aerosil 200)	5 mg
talek	5 mg
stearát vápenatý	25 mg

Příklad 5

Složení jedné tablety: klaritromycin	500 mg
glycerylbehenát (Compritol 888)	350 mg
HPMC (E50-LV P)	150 mg
polyvinylpyrrolidon (K 25)	60 mg
mikrokrystalická celulóza	40 mg
kyselina stearová	15 mg
SiO ₂ (Aerosil 200)	5 mg
talek	5 mg
stearát vápenatý	25 mg

Příklad 6

Složení tablety bylo stejné jako v příkladech 1-5, pouze s tím rozdílem, že na tabletě je také kyselinovzdorný potah s následujícím složením:

HPMC-ftalát	28,75 mg
triethylcitrát	2,875 mg
žlutý pigment (Fe-oxid)	0,822 mg
TiO ₂	0,514 mg
talek	4,039 mg

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek pro jednorázovou perorální denní dávku, vyznačující se tím, že obsahuje klaritromycin nebo jeho deriváty a směs tukové a hydrofilní složky.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že vedle uvedených složek obsahuje surfaktant.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že vedle uvedených složek obsahuje pH modulátor.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že vedle uvedených složek obsahuje jiné farmaceuticky snášenlivé přísady.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že tukovou složkou je glycerylbehenát.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že hydrofilní složkou je hydroxypropylmethylcelulosa s nízkou viskozitou.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, vyznačující se tím, že hydroxypropylmethylcelulosa má viskozitu přibližně 15 cP.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, vyznačující se tím, že surfaktantem je dokusát sodný.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, vyznačující se tím, že pH modulátorem je fosfátový pufr.

10. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že je ve formě tablety.

11. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, vyznačující se tím, že tableta je potažena.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, vyznačující se tím, že na tabletu se aplikuje kyselinovzdorný povlak.

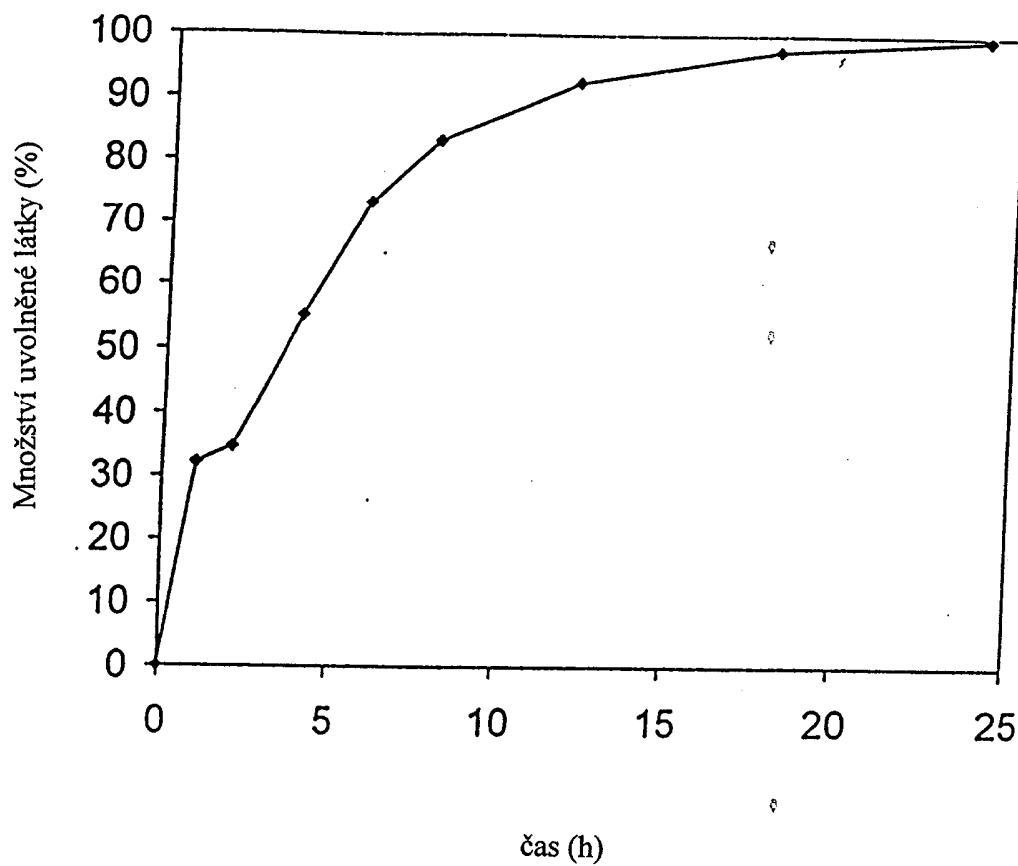
13. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 1, vyznačující se tím, že se skládá z homogenního míšení, prosívání a přímého stlačování do tablet bez použití rozpouštědel.

14. Farmaceutický prostředek pro jednorázovou perorální denní dávku, vyznačující se tím, že je připraven způsobem podle nároku 13.

15. Použití farmaceutického prostředku podle nároků 1 až 12 pro léčbu a profylaxi bakteriálních infekcí.

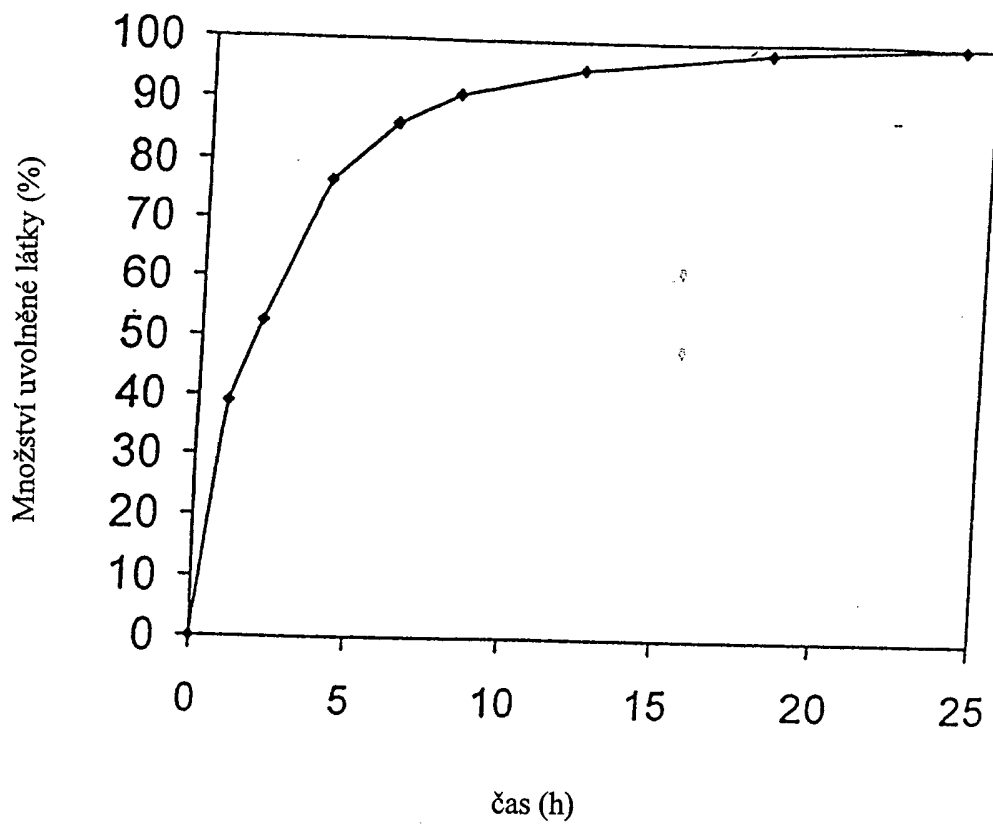
25.10.01

2001-2964



Obr. 1

2001-2964
25.10.01



Obr. 2