

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 21300 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **200200242**

(22) Datum prijave: **08.10.2002**

(51) MPK: **A61K 9/22**, A61K 9/52,
A61K 31/7048, A61K 31/715,
A61K 47/36

(45) Datum objave: **30.04.2004**

(72) Izumitelji: **Pišek Robert, 1000 Ljubljana, SI;**
Kramar Andrejka, 8000 Novo mesto, SI;
Vrečer Franc, 8351 Straža, SI;
Kinci Maja, 8000 Novo mesto, SI;
Breznik Marjanca, 1000 Ljubljana, SI

(73) Imetnik: **KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto,**
Šmarješka c. 6, 8501 Novo mesto, SI

(54) FARMACEVTSKE FORMULACIJE Z ALGINATI

(57) Podana je farmacevtska formulacija z nadzorovanim sproščanjem, ki ima specifično razmerje natrijevega alginata in natrijevega-kalcijevega algi-

nata, ki je primerna za enkrat dnevno dajanje zdravil s težko topno učinkovino.

SI 21300 A

FARMACEVTSKE FORMULACIJE Z ALGINATI

PODROČJE IZUMA

Predloženi izum se nanaša na farmacevtske formulacije, ki vsebujejo alginat in ki so sposobne sproščati učinkovino na nadzorovan, toda dovolj hiter način. Še zlasti so formulacije takšne, da nudijo enkrat dnevni odmerni režim zdravila s težko topno učinkovino pacientu, ki ga potrebuje.

Izum se nanaša tudi na postopek za pripravo takih formulacij.

OZADJE IZUMA

Formulacije z nadzorovanim sproščanjem omogočajo možnost zmanjšanja odmernih režimov za zdravila, še zlasti tista, ki se jih daje pacientom peroralno. Prednosti zmanjšanih odmernih režimov za paciente so udobnost, boljše zagotavljanje compliance, zmanjšanje resnosti in pogostosti stranskih učinkov, saj vzdržujejo v bistvu konstantne krvne nivoje in preprečujejo fluktuacije, ki so povezane s konvencionalnimi formulacijami s takojšnjim sproščanjem, ki se jih daje več kot enkrat dnevno.

Nadzorovano sproščanje lahko splošno dosežemo z uporabo specifičnih materialov, kot so sredstva za tvorbo ogrodnega sistema ali sredstva za oblaganje, v farmacevtski obliki. Uporaba alginatov, še zlasti kot tvornikov ogrodnega sistema, za takšno zadrževanje sproščanja zdravila je že bila opisana v stanju tehnike.

EP-A-0 188 040 (Abbott) opisuje trdne farmacevtske oblike z nadzorovanim sproščanjem, ki imajo ogrodni sistem iz natrijevega in natrijevega-kalcijevega alginata. Natrijev alginat je običajno prisoten v količinah, ki so višje od tistih za manj topen natrijev-kalcijev alginat. Nadalje je opisano, da se in vitro hitrost raztapljanja zmanjša,

kadar se poveča količina natrijevega-kalcijevega alginata, medtem ko se vzdržuje količina natrijevega alginata konstantna.

WO 97/22335 (Abbott) opisuje ogrodne formulacije z nadzorovanim sproščanjem slabo topnih bazičnih učinkovin. Formulacije obsegajo v vodi topno alginatno sol, kompleksno sol alginske kisline in učinkovito količino organske karboksilne kisline. Ponazorjene formulacije obsegajo natrijev alginat in natrijev-kalcijev alginat v masnem razmerju 8:1. Organska karboksilna kislina služi za lažje raztapljanje učinkovin pri višjem pH. Formulacije brez organske kisline imajo za posledico počasno sproščanje težko topnih bazičnih učinkovin.

WO 02/17885 (Ranbaxy) opisuje enkrat dnevne formulacije z nadzorovanim sproščanjem za eritromicinske derivate. Formulacija vsebuje polimere, ki nadzorujejo hitrost sproščanja, kot so ogljikohidratni gumiji, soli poliuronske kisline, kot natrijev alginat, celulozni etri ali polimeri akrilne kisline v količini 0,1 do 4 % kot sredstvo za tvorbo ogrodnega sistema. Formulacija lahko nadalje obsega komponente, ki generirajo plin, same ali v kombinaciji z organsko kislino, sredstva za nabrekanje, maziva in polnila. Uporaba majhnih količin polimerov, ki nadzorujejo hitrost sproščanja, zagotavlja, da je celokupna masa formulacij nizka.

Vendar pa imajo konvencionalne formulacije, opisane v patentu EP-A-0 188 040, pomanjkljivost počasnega sproščanja iz alginatnega ogrodnega sistema in slabo biološko razpoložljivost še zlasti v vodi težko topnih bazičnih učinkovin, kot so eritromicinski derivati. Eritromicinski derivati, še zlasti klaritromicin, kažejo slabo topnost v spodnjem delu prebavnega trakta, kjer prevladuje pH 6 do 8.

V formulacijah drugih dveh patentov so uporabili karboksilne kisline kot snovi, ki izboljšajo topnost klaritromicina v spodnjem delu prebavnega trakta. Vendar pa je klaritromicin občutljiv na kislo okolje. Z namenom, da bi odpravili problem

nestabilnosti eritromicinskega derivata v farmacevtskih oblikah, smo razvili formulacije brez kislin.

PODROBEN OPIS IZUMA

V smislu predloženega izuma smo te probleme rešili s farmacevtsko formulacijo z nadzorovanim sproščanjem, ki obsega

- (a) vsaj eno učinkovino,
- (b) natrijev alginat in
- (c) natrijev-kalcijev alginat,

in kjer je masno razmerje natrijevega alginata (b) proti natrijevemu-kalcijevemu alginatu (c) vsaj 1:1,1. Prednostno je, da je masno razmerje natrijevega alginata (b) proti natrijevemu-kalcijevemu alginatu (c) vsaj 1:1,1 in do 1:10 in še bolj prednostno je masno razmerje natrijevega alginata (b) proti natrijevemu-kalcijevemu alginatu (c) od 1:1,1 do 1:2.

Presenetljivo smo ugotovili, da lahko pomanjkljivosti konvencionalnih formulacij odpravimo z uporabo gornjega razmerja natrijevega alginata in natrijevega-kalcijevega alginata, ki zagotavlja višjo količino natrijevega alginata v primerjavi z natrijevim-kalcijevim alginatom. Zelo presenetljivo je, da smo še zlasti problem počasnega sproščanja učinkovine rešili z uporabo višjih količin natrijevega-kalcijevega alginata, saj je za ta alginat v stanju tehnike znano, da je odgovoren za zadrževanje sproščanja učinkovine iz farmacevtske oblike in se zaradi tega splošno uporablja v manjši količini v primerjavi z bolj topnim natrijevim alginatom.

Učinkovina (a) formulacije v smislu izuma je na splošno bazična učinkovina, ki kaže nizko topnost v vodi z manj kot 1 masnim delom v 30 masih delih vode. Prednostno je, da je učinkovina eritromicinski derivat in še zlasti klaritromicin.

Formulacija običajno obsega 1 do 75 mas.% in prednostno 30 do 60 mas.% in še bolj prednostno 45 do 55 mas.% učinkovine.

Formulacija v smislu izuma vključuje tudi natrijev alginat (b) in natrijev-kalcijev alginat (c) v zgoraj omenjenem masnem razmerju.

Prednostno je, da formulacija obsega 5 do 15 mas.% natrijevega alginata in/ali da obsega 5,5 do 20 mas.% natrijevega-kalcijevega alginata.

Še zlasti prednostno formulacije v smislu izuma vsebujejo okoli 7 do 10 % m/m natrijevega alginata in 8 do 12 % m/m natrijevega-kalcijevega alginata.

Ugotovili smo tudi, da še zlasti prednostna formulacija nadalje obsega (d) vsaj eno površinsko aktivno snov. Izkazalo se je, da takšne formulacije kažejo zelo želeno sproščanje učinkovine.

Površinsko aktivne snovi lahko izberemo med neionskimi in ionskimi površinsko aktivnimi snovmi ali njihovimi zmesmi. Primerne neionske površinsko aktivne snovi so izbrane iz skupine alkilglukozidov, alkilmaltozidov, alkiltioglukozidov, lavril makrogolgliceridov, polioksietilen alkilfenolov, polioksietilen alkiletrov, makrogolnih estrov maščobnih kislin, makrogolglicerolnih estrov maščobnih kislin, polioksietilen sorbitan estrov maščobnih kislin, polioksietilen-polioksiopipilen blok kopolimerov, poliglicerilnih estrov maščobnih kislin, polioksietilen gliceridov, polioksietilen rastlinskih olj, polioksietilen hidrogeniranih rastlinskih olj, sterolov in njihovih zmesi. Prednostne neionske površinsko aktivne snovi so polioksietilen sorbitan estri maščobnih kislin, ki se prodajajo pod tržnimi imeni polisorbat ali Tween. Specifična primera sta polisorbat 80 ali polisorbat 20.

Primerne ionske površinsko aktivne snovi so izbrane iz skupine soli maščobnih kislin, žolčnih soli, fosfolipidov, estrov fosforne kisline, karboksilatov, sulfatov, sulfonatov in njihovih zmesi. Specifični primer je natrijev lavril sulfat.

Farmacevtska formulacija v smislu izuma običajno obsega 0,5 do 10 mas.% in prednostno 1 do 3 mas.% površinsko aktivne snovi.

Formulacija z nadzorovanim sproščanjem v smislu izuma lahko vključuje tudi nadaljnje farmacevtsko sprejemljive pomožne snovi. Primerne pomožne snovi so polnila, npr. laktoza ali mikrokristalna celuloza; veziva, npr. polivinilpirolidon, hidroksipropilceluloza ali hidroksipropilmetilceluloza; maziva, npr. smukec, stearinska kislina ali magnezijev stearat; barvila in modifikatorji pH.

Formulacijo v smislu izuma prednostno proizvedemo z uporabo običajnega postopka suhe ali vlažne granulacije in je v obliki trdne peroralne farmacevtske oblike, pri čemer so tablete prednostne. Možno je tudi, da je formulacija v obliki granul ali pelet, ki jih lahko polnimo v kapsulo.

Katerokoli primerno peroralno farmacevtsko obliko lahko dodatno obložimo z običajnimi snovmi za oblaganje, kot so polimeri. Takšna obloga lahko zagotavlja dodaten ali prirejen vpliv na nadzorovano sproščanje ali lahko služi za maskiranje okusa ali vonja ali za izboljšanje stabilnosti farmacevtske oblike.

Nazadnje se izum nanaša tudi na postopek za pripravo formulacije, ki obsega pripravo zmesi natrijevega alginata (a) in natrijevega-kalcijevega alginata (b) in združevanje te zmesi z učinkovino (a) in možnostno s površinsko aktivno snovjo (d).

Farmacevtska formulacija v smislu izuma je še zlasti primerna za enkrat dnevno dajanje eritromicinskih derivatov, kot je klaritromicin, saj kaže primerno sproščanje

za takšen namen in je boljša od konvencionalnih formulacij, ki temeljijo na alginatih, zaradi večje hitrosti sproščanja brez dodanih karboksilnih kislin.

Izum je v nadaljevanju nadalje ponazorjen s primeri.

PRIMERI

Primeri 1 do 7

POSTOPEK IZDELAVE TABLET

Tablete smo pripravili z uporabo sestavin, kot so podane v tabeli 1 spodaj.

Za ta namen smo presejali klaritromicin in druge pomožne snovi, razen površinsko aktivne snovi polisorbitat 80. Presejane materiale, razen maziv, smo suhe pomešali in granulirali z vodo ali vodno raztopino površinsko aktivne snovi. Dobljen vlažen granulat smo sušili, dokler ni granulat imel vsebnosti vlage manjše od 3 mas.% (m/m) vode. Posušene granule smo presejali in pomešali z mazivi, t.j. stearinsko kislino, magnezijevim stearatom ali smukcem. Nastalo zmes smo nato stisnili z uporabo tabletirke - rotirke, da smo dobili tablete, ki smo jih naknadno obložili z disperzijo hidroksipropilmetilceluloze, da smo preprečili neprijeten okus klaritromicina.

Tabela 1: Sestave različnih formulacij tablet klaritromicina z nadzorovanim sproščanjem

Primer	1	2	3	4	5	6	7
Sestavina	mg/tab	mg/tab	mg/tab	mg/tab	mg/tab	mg/tab	mg/tab
klaritromicin	500	500	500	500	500	500	500
natrijev alginat	80	80	80	80	80	80	80

natrijev-kalcijev alginat	30	30	30	90	90	120	60
laktoza	289	269	259	229	199	169	229
polivinilpirolidon	30	30	30	30	30	30	30
polisorbat 80	-	20	30	-	30	30	30
stearinska kislina	21	21	21	21	21	21	21
magnezijev stearat	30	30	30	30	30	30	30
smukec	30	30	30	30	30	30	30

TESTI RAZTAPLJANJA

Tablete po primerih 1 in 4 in Klacid UNO (Ch. Nr. 81198TF02)(Abbott) smo testirali s testom raztapljanja. Test raztapljanja smo izvedli v 900 ml acetatnega pufra (USP), ki ima pH 5,0, z uporabo USP aparature II pri 50 vrt/min.

Formulacija/čas (h)	1	4	Klacid UNO (Ch. Nr.:81198TF02)
0	0	0	0
2	7	11	8
4	16	22	20
6	25	35	32
8	32	48	43
12	44	67	60
24	69	93	88

V primeru 1, kjer je formulacija takšna, kot je navedena in je zanjo zahtevana zaščita v WO 97/22335, vendar brez citronske kisline, je raztopljena količina klaritromicina po 12 urah manjša od 50 %. V primeru 4 je raztopljenega več kot 50 % klaritromicina po 12 urah in profil sproščanja je zelo podoben profilu sproščanja za Klacid UNO, ki vsebuje citronsko kislino.

PATENTNI ZAHTEVKI

1. Farmacevtska formulacija z nadzorovanim sproščanjem, ki obsega
 - (a) vsaj eno učinkovino,
 - (b) natrijev alginat in
 - (c) natrijev-kalcijev alginat,kjer je masno razmerje natrijevega alginata (b) proti natrijevemu-kalcijevemu alginatu (c) vsaj 1:1,1.
2. Farmacevtska formulacija po zahtevku 1, kjer je masno razmerje natrijevega alginata (b) proti natrijevemu-kalcijevemu alginatu (c) vsaj 1:1,1 in do 1:10.
3. Farmacevtska formulacija po zahtevku 1 ali 2, kjer je masno razmerje natrijevega alginata (b) proti natrijevemu-kalcijevemu alginatu (c) od 1:1,1 do 1:2.
4. Farmacevtska formulacija po kateremkoli od zahtevkov 1 do 3, kjer je učinkovina (a) eritromicinski derivat.
5. Farmacevtska formulacija po zahtevku 4, kjer je eritromicinski derivat klaritromicin.
6. Farmacevtska formulacija po kateremkoli od zahtevkov 1 do 5, ki obsega
 - (a) 1 do 75 mas.% in prednostno 30 do 60 mas.% in še bolj prednostno 45 do 55 mas.% učinkovine.

7. Farmaceutvska formulacija po kateremkoli od zahtevkov 1 do 6, ki obsega
 - (b) 5 do 15 mas.% natrijevega alginata, prednostno 7 do 10 mas.% natrijevega alginata.
8. Farmaceutvska formulacija po kateremkoli od zahtevkov 1 do 7, ki obsega
 - (c) 5,5 do 20 mas.% natrijevega-kalcijevega alginata, prednostno 8 do 12 mas.% natrijevega-kalcijevega alginata.
9. Farmaceutvska formulacija po kateremkoli od zahtevkov 1 do 8, ki obsega
 - (d) vsaj eno površinsko aktivno snov.
10. Farmaceutvska formulacija po zahtevku 9, kjer je površinsko aktivna snov polioksietilensorbitan ester maščobnih kislin in prednostno polisorbat 80.
11. Farmaceutvska formulacija po zahtevku 9 ali 10, ki obsega
 - (d) 0,5 do 10 mas.% in prednostno 1 do 3 mas.% površinsko aktivne snovi.
12. Postopek za pripravo formulacije po kateremkoli od zahtevkov 1 do 11, ki obsega zagotavljanje zmesi natrijevega alginata (b) in natrijevega-kalcijevega alginata (c) in združevanje te zmesi z učinkovino (a) in možnostno s površinsko aktivno snovjo (d).