

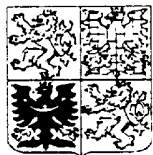
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 871

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2614-94**

(22) Přihlášeno: **21. 04. 93**

(30) Právo přednosti:
24. 04. 92 SE 92/9201299

(40) Zveřejněno: **15. 02. 95**
(Věstník č. 2/95)

(47) Uděleno: **09. 09. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **12. 11. 97**
(Věstník č. 11/97)

(86) PCT číslo: **PCT/FI93/00166**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/21907**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/30
A 61 K 31/66

(73) Majitel patentu:

LEIRAS Oy, Turku, FI;

(72) Původce vynálezu:

Posti Juhani, Turku, FI;

Katila Kirsi, Turku, FI;

Rantala Pertti, Littoinen, FI;

(74) Zástupce:

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

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický přípravek pro orální
používání**

(57) Anotace:

Farmaceutický přípravek obsahuje jako účinnou látku farmakologicky přijatelnou sůl dichlormethylenbisfosfonové kyseliny. Je ve formě uvolňující účinnou látku, potažené enterosolventním filmem, který se rozpouští při pH 5 až 7,2. Filmotvorná látka se volí ze skupiny zahrnující ftalacetát celulózy, acetátsukcinát hydroxypropylmethylcelulózy, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy, polyvinylacetátftalát, acetátrimelitát a deriváty kyseliny methakrylové.

CZ 282 871 B6

Farmaceutický přípravek pro orální používáníOblast techniky

5

Vynález se týká farmaceutického přípravku pro orální používání, obsahujícího jako účinnou látku farmakologicky přijatelnou sůl dichlormethylenbisfosfonové kyseliny, tj. clodronát, zejména clodronát sodný. Nejčastější formou farmaceutického přípravku jsou zejména tablety.

10

Dosavadní stav techniky

Dichlormethylenbisfosfonová kyselina, zvláště ve formě soli, jako je dvojsodná sůl, je známým léčivem například pro léčení onemocnění týkajících se metabolismu vápníku a skeletálního systému, jako je metabolismus kostí, například osteoporosy.

15

Clodronát se dříve podával orálně ve formě lisovaných tablet nebo tobolek. Taková tableta nebo tobolka se rozpadá (desintegruje) v žaludku pacienta, při čemž se uvolňuje účinná složka, která se v kyselém prostředí žaludku převádí na volnou kyselinu. Jelikož se kyselina clodronová špatně absorbuje, biologická dostupnost účinného činidla bude nízká a musí se tedy zvýšit potřebná množství dávek. To je nevýhodné, protože se musí používat velká tableta, která je pro pacienta nevýhodná a která snižuje pohodu pacienta. Vysoká dávka také zvyšuje riziko vedlejších účinků.

20

Autoři tohoto vynálezu objevili, že je možné dosáhnout podstatného zlepšení biologické dostupnosti, jestliže se zabrání tomu, aby účinné činidlo bylo převedeno na formu kyseliny, to znamená, jestliže se nechá projít oblastí žaludku do dolního zažívacího traktu v neuvolněné formě tak, aby se uvolnilo v místě, které je z hlediska absorpce účinného činidla optimální.

25

Podstata vynálezu

30

Předmětem vynálezu je farmaceutický přípravek pro orální používání, obsahující jako účinnou látku farmakologicky přijatelnou sůl dichlormethylenbisfosfonové kyseliny. Podstata vynálezu je v tom, že farmaceutický přípravek pro orální používání je ve formě uvolňující účinnou látku, potažené enterosolventním filmem, který se rozpouští při pH 5 až 7,2, vybraným ze skupiny zahrnující ftalacetát celulozy, acetátsukcinát hydroxypropylmethylcelulozy, ftalát hydroxypropylmethylcelulozy, polyvinylacetátftalát, acetáttrimelitát celulozy a deriváty kyseliny methakrylové, s výhodou ftalát hydroxypropylmethylcelulozy.

35

S výhodou je farmaceutický přípravek podle vynálezu ve formě uvolňující účinnou látku, potažené enterosolventním filmem, který se rozpouští při pH 5,0 až 6,5.

40

Jako sůl dichlormethylenbisfosfonové kyseliny obsahuje farmaceutický přípravek podle tohoto vynálezu s výhodou její dvojsodnou sůl.

45

Existují četná činidla, která vytvářejí film a která jsou vhodná pro účel podle tohoto vynálezu. Z hlediska tohoto vynálezu je důležité, aby se použité činidlo rozpouštělo při uvedeném pH, tj. při pH 5 až 7,2. Tato činidla jsou známa sama o sobě a existují jako četné komerčně dostupné látky. Z těchto činidel lze uvést mimo jiné šelak, ftalátacetát celulozy (CAP) (např. Aquateric^(R) od FMC Corporation), acetátsukcinát hydroxypropylmethylcelulozy (HMPCAS, např. Aqoat^(R) od ShinEtsu), ftalát hydroxypropylmethylcelulozy (HPMCP, HP 50 a HP 55 od ShinEtsu), ftalát polyvinylacetátu (PVAP), acetáttrimelitát celulozy (CAT od např. Eastman Fine Chemicals) a také různé deriváty kyseliny metakrylové (Eudragits od RöhmPharma).

50

Činidla, která tvoří film, se používají rozpuštěná buď ve vhodných organických rozpouštědlech (např. alkoholech, chlorovaných uhlovodících, acetonu atd.), nebo ve vodě, popřípadě ve směsi s organickým rozpouštědlem a případně se používají změkčovadla známá odborníkům, např. estery kyseliny ftalové, estery kyseliny citronové, triacetin (glyceryltriacetát).

5

Výhodným činidlem, které tvoří film a které se používá v tomto vynálezu, je ftalát hydroxypropylmethylcelulosy, který je např. komerčně dostupný ve formách, které se rozpouštějí při pH 5 nebo 5,5.

10

Farmaceutický prostředek může mít jakýkoliv tvar a formu vhodnou pro enterosolventní potah. Reprezentativními příklady jsou tableta, granule, peleta, tobolka nebo podobné.

15

Autory tohoto vynálezu bylo překvapivě objeveno, že množství absorbovaného clodronátu z lékové formy, která je enterosolventně potažena činidlem, které tvoří film a které se rozpouští při shora uvedeném pH 5,0 až 7,2, je více než dvakrát vyšší než v případě takové lékové formy, která není potažena, a dokonce 4 až 5krát lepší než absorbce z tablety suspendované ve vodě nebo ze sáčku. To je zřejmé z testů absorpce a níže uvedených výsledků.

20

Při přípravě podle tohoto vynálezu se clodronát s výhodou používá jako dvojsodná sůl, buď jako bezvodý, nebo jako hydrát (tetrahydrát); hydrát tvoří krystalky ve tvaru jehliček o velikosti menší než 100 μm . Přípravek podle vynálezu může vedle účinného činidla obsahovat přísady, jako jsou nosiče, ředidla, plnidla, mazadla, desintegrační činidla atd. Tyto přísady jsou známy odborníkům. Množství clodronátu v přípravku se může pohybovat v širokém rozmezí, např. od 10 do 95 % hmot., typicky se pohybuje v rozmezí od 50 do 90 % hmot. Film představuje obvykle 2 až 10 % hmot. z celkové hmotnosti přípravku, typicky od 3 do 5 % hmot. Přesné množství a tloušťka filmu nejsou rozhodující, pokud je film neporušený.

25

30

Při způsobu výroby shora uvedeného orálního přípravku se farmakologicky přijatelná dichlormethylenbisfosfonová kyselina smíchá s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo jinými přísadami, načež se ze získané směsi vyrobí léková forma a ta se potáhne. Vytvoří se tak film, který se rozpouští při pH od 5 do 7,2.

35

Příprava se tedy provádí tak, že se míchá účinná složka se známým nosičem a dalšími přísadami a pomocnými činidly. Jako plnidlo se může použít například laktosa, mikrokrytalická celulóza (např. Emcocel 90 M), manitol a kukuřičný škrob. Také se může používat desintegrační látka, jako je sodná sůl kroscarmelosy (Ac-Di-Sol), vazebné činidlo, jako je polyvidon (např. Kollidon K 30) a kyselina stearová, posledně uvedená látka může působit také jako mazadlo stejně jako stearat hořečnatý. Jako mazadlo se může používat také talek a koloidní oxid křemičitý (např. Aerosil 200). Při výrobě přípravku se používá voda a/nebo ethanol, typicky jako rozpouštědla vazebného činidla při granulaci. Tato příprava se provádí známými způsoby tabletování, granulování nebo peletování.

40

45

Takto připravená jádra se pak potahují. Pro tento účel se může použít jakékoliv zařízení vhodné pro potahování filmem, jako je přístroj typu Accela-Cota (Manestyl) nebo přístroje založené na suspendování vzduchem, např. Aeromatic nebo Glatt.

50

Pro tento účel se činidlo tvořící film rozpustí, podle typu činidla, buď ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol, methylenchlorid, nebo aceton, nebo ve vodě nebo např. ve směsi vody s alkoholem, při čemž jako alkohol se typicky používá např. methanol, ethanol nebo isopropanol.

Vynález je ilustrován následujícími příklady, kterými není v žádném směru omezen.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5

Při přípravě tablety podle vynálezu se pro jádro tablety použijí následující složky:

	anhydrát clodronátu sodného	800,00 mg
	polyvidon	30,00 mg
10	sodná sůl kroscarmelosy	29,40 mg
	mikrokrystalická celulóza	38,70 mg
	laktosa	119,91 mg
	kyselina stearová	18,75 mg
	koloidní bezvodý oxid křemičitý	20,00 mg
15	talek	34,00 mg
	stearát hořečnatý	9,24 mg

V prvním stupni přípravy tablety se ve směsi vody s ethanolem granulují clodronát s polyvidonem. Léčivo se granulují za vlhka a prosije se 1,5 mm sítem. Vlhká hmota granulí se vysuší při 40 °C na vhodnou celkovou vlhkost přibližně 19 % hmot. Vysušené granule se pak prosijí 1,25 mm sítem. Potom se granule clodronátu a polyvidonu smíchají s koloidním oxidem křemičitým, sodnou solí kroscarmelosy a mikrokrystalickou celulosou. Tato směs se zvlhčí roztokem kyseliny starové a ethanolu, za vlhka se prosije a vysuší se při +30 °C na přibližný obsah vlhkosti 18 % hmot. Potom se tato hmota za sucha prosije 1,5 mm sítem. Pak se za míchání přidá zbývající koloidní oxid křemičitý, talek, stearát hořečnatý a laktosa. Potom se ze směsi na tabletovacím zařízení vyrobí tablety o velikosti 9 x 21 mm a střední hmotnosti 1,3 g (± 5 % hmot.).

Vyrobené tablety se pak potáhnou potahovacím roztokem, jehož složení (na jednu tabletu) je:

30

ftalát hydroxypropymethylcelulosy (HP 55)	52,00 mg
diethylftalát	7,80 mg
ethanol	516,60 mg
vyčištěná voda	135,70 mg

35

Diethylftalát je změkčovadlo a ethanol s vodou tvoří odpařovací část systému. Obsah "pevných látek" HPMCP-roztoku byl asi 9 % hmot.

Potahování se provádí v přístroji typu Accela Cota za následujících podmínek.

40

24"-potahovací přístroj Accela Cota (rozprašovací pistole Ecco 40 DA; peristaltická pumpa Watson-Marlow):

	jádra	9 kg
45	teplota přívodu vzduchu	přibližně + 50 °C
	teplota vývodu vzduchu	přibližně + 35 °C
	teplota jádra	přibližně + 35 °C
	rychlost vstřikování	30 až 20 ot./min.
	dobu předehřívání	přibližně 10 min.
50	rychlost bubnu	přibližně 8 ot./min.
	tlak atomizujícího vzduchu	0,25 MPa

V následujícím testu jsou uvedeny výsledky pokusů, v nichž se srovnává biologická dostupnost enterosolventních tablet podle vynálezu (příklad 1) s nepotaženým, ale jinak identickým prostředkem clodronátové tablety, clodronátového sáčku a clodronátového roztoku.

5 Složení sáčku bylo následující:

	clodronát sodný	800,00 mg
	polyvidon	50,00 mg
	aspartam	50,00 mg
10	aromatická část	62,50 mg
	manitol	87,50 mg
	ethanol	q. s.
	vyčištěná voda	q. s.

15 Způsob

Panel sestával ze 6 zdravých dobrovolníků, 3 žen a 3 mužů, ve stáří od 24 do 28 let. Každý subjekt obdržel sáček s dávkou 800 mg clodronátu a jednu 800 mg enterosolventní tabletu clodronátu s 200 ml vody. Všechny 6 subjektů se zúčastnilo dřívější studie, při níž byla mimo jiné testována nepotažená tableta, a čtyři z nich obdrželi 800 mg clodronátovou tabletu suspendovanou ve 200 ml vody. Tato data byla použita jako historické kontroly současné studie. Interval mezi studiemi byl 6 měsíců. Tato studie byla vyrovnaná, náhodná, prováděná ve dvou obdobích navzájem zkřížená.

25 Během každého období studia se odebere čtrnáct (14) vzorků žilní krve (každý po 10 ml) podle následujícího schématu: 0 (před podáním léčiva), 0,25 (15 min.), 0,5 (30 min.), 0,75 (45 min.), 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0 a 24,0 hodin po podání léčiva.

30 Moč se sbírá následujícím způsobem: v dvouhodinových intervalech do 8 hodin (0,0 až 2,0 h, 2,0 až 4,0 h, 4,0 až 6,0 h a 6,0 až 8,0 h), ve čtyřhodinovém intervalu do 12,0 h (8,0 až 12,0 h) a ve dvanáctihodinovém intervalu do 24,0 h (12,0 až 24,0 h).

35 Analýza volného nemetabolisovaného clodronátu v séru se provádí plynovou chromatografií ve spojení hmotovou spektrometrií. Limit této detekce je 30 ng/ml, při čemž je lineární v rozmezí od 30 do 3000 ng/ml.

Detekce volného nemetabolisovaného clodronátu v moči se provádí plynovou chromatografií. Tento způsob je lineární v rozmezí od 5 do 250 µg/ml.

40 Statistická analýza byla prováděna pomocí programu Siphar.

Výsledky

V následující tabulce je uvedena AUC_{0-24h} (plocha pod křivkou) čtyř clodronátových přípravků:

5

forma podávání	AUC_{0-24h} (ng/ml.h)
enterosolventní tableta	
střed	2478,60
standardní odchylka (SD)	1787,18
tableta	
střed	1195,06
SD	930,45
sáček	
střed	679,03
SD	360,22
rozpuštěná tableta	
střed	564,78
SD	505,05

Z výsledků v tabulce je zřejmé, že hodnoty AUC_{0-24h} čtyř lékových forem clodronátových přípravků, tj. enterosolventní tablety, tablety, sáčku a rozpuštěné tablety, se významně liší. Biologická dostupnost z enterosolventní tablety je přibližně dvojnásobná než z obyčejné tablety. Biologická dostupnost z přípravků roztoků (sáček a rozpuštěná tableta) je asi poloviční ve srovnání s obyčejnou tabletou.

15

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický přípravek pro orální používání, obsahující jako účinnou látku farmakologicky přijatelnou sůl dichlormethylenbisfosfonové kyseliny, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě uvolňující účinnou látku, potažené enterosolventním filmem, který se rozpouští při pH 5 až 7,2, vybraným ze skupiny zahrnující ftalacetát celulozy, acetátsukcinát hydroxypropylmethylcelulozy, ftalát hydroxypropylmethylcelulozy, polyvinylacetátftalát, acetát-trimelitát celulozy, deriváty kyseliny methakrylové, s výhodou ftalát hydroxypropylmethylcelulozy.
2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě uvolňující účinnou látku, potažené enterosolventním filmem, který se rozpouští při pH 5,0 až 6,5.
3. Farmaceutický přípravek podle nároků 1 a 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako sůl dichlormethylenbisfosfonové kyseliny obsahuje dvojsodnou sůl.

35

Konec dokumentu