



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **315841**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

A 61 K 31/513, A 61 P 27/14

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19984035	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.02.28, PCT/FR97/00355
(22) Inng. dag	1998.09.02	(85) Videreføringsdag	1998.09.02
(24) Løpedag	1997.02.28	(30) Prioritet	1996.03.04, FR, 9602662
(41) Alm. tilgj.	1998.10.22		
(45) Meddelt dato	2003.11.03		
(71) Patenthaver	Sanofi-Synthélabo SA, 174, avenue de France, F-75013 Paris, FR		
(72) Oppfinner	Maryvonne Chariot, F-91620 La Ville-du-Bois, FR Gareth Lewis, F-91410 Dourdan, FR Jean Montel, F-78400 Chatou, FR		
(74) Fullmektig	J.K. Thorsens Patentbureau AS, 0134 Oslo		

(54) Benevnelse **Farmasøytiske formuleringer med forlenget frigivelse inneholdende mizolastin**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse inneholdende mizolastin som kjennetegnes ved at den omfatter en kjerne bestående av en tablett med forlenget frigivelse omfattende mizolastin kombinert med en fettmatriks og en organisk syre, idet den nevnte tablett er belagt.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører nye farmasøytiske formuleringer med forlenget frigivelse inneholdende 2-[[1-[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]piperid-4-yl]metylamino]-pyrimidin-4-ol eller 2-[[1-[1-[(4-fluor-
5 fenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]piperid-4-yl]metylamino]-pyrimidin-4-(1H)on, eller mizolastin, som aktivt prinsipp.

Mizolastin er beskrevet i Europeisk Patent EP 0 217 700.

10 Mizolastin binder til H_1 histaminreseptoren og inhiberer degranuleringen av mastocytter in vitro og in vivo. Det kan således anvendes for behandling av respiratoriske, kutane eller okkulære allergier og forskjellige allergiske manifestasjoner.

15 Under oral administrasjon av formuleringer med øyeblikkelig frigivelse inneholdende mizolastin, er det blitt observert uønskede sedative effekter som er assosiert med forekomsten av en høy topp i plasmaet.

20 Som en følge var det nødvendig å finne formuleringer for en oral administrasjon som har en profil for frigivelse av det aktive prinsipp slik at det er mulig å oppnå en lavere topp i plasmaet uten å redusere biotilgjengeligheten.

25 Søkeren har basert sin forskning med hensyn på slike formuleringer på undersøkelsen av kinetikken av oppløsning av mizolastin. Årsaken til dette er at mizolastin er en svak base (pK 5,6) som er tungt oppløselig i vann (13 mg/l ved
30 nøytral pH) men mye mer oppløselig ved sur pH (11 g/l ved pH 3). De første gelatinkapslene frigjorde 100% av mizolastinet i løpet av 30 minutter i et oppløsningsmedium ved pH 2 mens kun 40% ble oppløst ved pH 6,8.

35 Frigivelsen av mizolastin fra den farmasøytiske form med forlenget frigivelse i samsvar med oppfinnelsen behøvd dessuten ikke å påvirkes av forskjellene i pH i mage- og tarmkanalen.

Formålet for den foreliggende oppfinnelse er å foreslå formuleringer inneholdende mizolastin hvis oppløsningsprofil er som følger:

- omtrent 30 til 70% mizolastin oppløst i løpet av 1 t,
- 5 - 100% mizolastin oppløst i løpet av 3 til 5 t, og
- pH-uavhengig profil.

Søkeren har vist at tabletter inneholdende en kjerne dannet av en tablett med forlenget frigivelse inneholdende mizolastin kombinert med en fettmatriks og med en organisk syre, idet den nevnte tablett er belagt for å hindre nedbrytning av produktet p.g.a. lys, er fullt ut egnet.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således en farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse inneholdende mizolastin, som er kjennetegnet ved at den inneholder en kjerne dannet av en tablett med forlenget frigivelse inneholdende mizolastin kombinert med en fettmatriks, som er fremstilt med hydrogenert kastorolje eller med hydrogenerte lecitiner eller fettsyrer med lang kjede eller triglyserider som er forestret med fettsyrer med middels kjede, og med en organisk syre, som er valgt fra maleinsyre, vinsyre, eplesyre, fumarsyre, melkesyre, sitronsyre, adipinsyre og ravsyre i form av racemater eller isomerer, idet den nevnte tablett er belagt.

Tablettene i samsvar med oppfinnelsen inneholder fra 1 mg til 25 mg mizolastin. Disse dosene svarer til konsentrasjoner på fra 0,5 til 12 vekt% mizolastin.

Fettmatriksen er fremstilt med hydrogenert kastorolje eller med hydrogenerte lecitiner eller fettsyrer med lang kjede, f.eks. C₁₂-C₂₈ fettsyrer med lang kjede slik som behensyre, eller triglyserider som er forestret med fettsyrer med middels kjede, f.eks. C₈-C₁₈ fettsyrer.

Den organiske syren som foretrukket har en pK på 2 eller mer er valgt fra maleinsyre, vinsyre, eplesyre, fumarsyre, melkesyre, sitronsyre, adipinsyre og ravsyre i form av racemater

eller isomerer. I samsvar med oppfinnelsen er den særlig foretrukne syre L-vinsyre.

Vektforholdet mellom mizolastinet og den organiske syre bør
5 være mellom 0,3 og 1. Med L-vinsyre er dette forholdet foretrukket lik 0,5.

Tablettene fremstilles ved granulering ved anvendelse av det aktive prinsipp, midlet som utgjør fettmatriksen, den
10 organiske syren og andre eksepienser slik som f.eks. laktose, mannitol og sukkere eller lignende sukkeralkoholer, mikrokrystallinsk cellulose, stivelse, kalsiumfosfater og -sulfater, polyvidon, og substituerte celluloser slik som hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose eller
15 metylcellulose.

Granuleringen kan utføres i våt fase, f.eks. i nærvær av vann eller alkohol, eller kan utføres ved smelting eller ved komprimering. Granuleringstrinnet kan eventuelt utelates og
20 tablettene fremstilles ved direkte tablettfremstilling av blandingen av mizolastin og eksipiensene.

Vannfri kolloidal silika og magnesiumstearat tilsettes til de oppnådde granuler og tabletter fremstilles av blandingen.
25 Tablettene overtrekkes deretter med en beleggfilm ved å sprøyte dem med en belegningsoppløsning i en maskin med et fluidisert luftsjikt eller i en belegningsturbin.

De etterfølgende eksempler illustrerer oppfinnelsen:

30

Tablett

	% (vekt)
Mizolastin	4,8
Hydrogenert kastorolje	12,0
35 Laktose	60,0
Mikrokrystallinsk cellulose	9,6
L-vinsyre	9,6
Polyvidon	2,9
Vannfri kolloidal silika	0,2
40 Magnesiumstearat	0,9
Renset vann	Q.S.
Totalt	100,0

Belegg		
	Metylhydroksypropylcellulose	74,0
	Titandioksyd (E171)	18,5
	Propylenglykol	7,5
5	Renset vann	Q.S.
	Totalt	100,0

Oppløsningsprofilen oppnådd med en formulering i samsvar med oppfinnelsen er gitt i fig. 1.

10

Denne profilen gir omtrent 50% produkt oppløst i løpet av 1 time, 100% produkt oppløst i løpet av 3 til 5 timer, og den er uavhengig av pH.

- 15 Oppløsningsprofilen oppnådd med en formulering som er identisk med formuleringen i følge oppfinnelsen men som ikke inneholder noe L-vinsyre er gitt i fig. 2.

- 20 Plasmakinetikken av en farmasøytisk form i samsvar med oppfinnelsen inneholdende 10 mg mizolastin ble undersøkt i en frisk frivillig etter en enkelt oral administrasjon, sammenlignet med en standard gelatinkapsel med øyeblikkelig frigivelse inneholdende 10 mg mizolastin.

- 25 Tabell 1 fremviser kinetikkparameterne og fig. 3 kurvene for plasmakinetikken, oppnådd henholdsvis med hver formulering. Plasmakinetikken oppnådd med den farmasøytiske form i samsvar med oppfinnelsen gjør det mulig å hindre enhver topp i plasmaet uten å tape biotilgjengelighet.

30

Plasmakinetikken av en farmasøytisk form i samsvar med oppfinnelsen ble også undersøkt i sammenligning med den samme formuleringen uten L-vinsyre.

- 35 Undersøkelsen ble utført på 12 friske frivillige etter en enkelt oral administrasjon av en tablett i samsvar med oppfinnelsen inneholdende 10 mg mizolastin eller den samme tabletten uten L-vinsyre.

Tabell 2 viser at biotilgjengeligheten av formuleringen som ikke inneholder noe L-vinsyre representerer kun 43% av den som iakttas med formuleringen i samsvar med oppfinnelsen inneholdende L-vinsyre. Verdiene for C_{max} og AUC-verdiene (0-∞) er henholdsvis 1,5 og 2 ganger så høy for formuleringen 5 inneholdende L-vinsyre som for den som ikke inneholder noe.

For formuleringen med L-vinsyre er i tillegg min.-max. variasjonsindeksene mye lavere, hvilket antyder høy ensartethet i 10 frigivelsen.

Alt i alt viser resultatene at formuleringene i samsvar med oppfinnelsen har:

- en pH-uavhengig oppløsningsprofil,
- 15 - en in vivo frigivelse som hindrer enhver topp i plasmaet,
- en biotilgjengelighet som ikke reduseres i forhold til en formulering med umiddelbar frigivelse,
- lavere variabilitet av plasmakinetikkresultatene.

20

PATENTKRAV

1. Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse inneholdende mizolastin,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d at den inneholder en kjerne dannet av en tablett med forlenget frigivelse inneholdende mizolastin kombinert med en fettmatriks, som er fremstilt med hydrogenert kastorolje eller med hydrogenerte lecitiner eller fettsyrer med lang kjede eller triglyserider 30 som er forestret med fettsyrer med middels kjede, og med en organisk syre, som er valgt fra maleinsyre, vinsyre, eplesyre, fumarsyre, melkesyre, sitronsyre, adipinsyre og ravsyre i form av racemater eller isomerer, idet den nevnte tablett er belagt.

35

2. Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse i samsvar med krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at vektforholdet mellom mizolastinet og den organiske syre er mellom 0,3 og 1.

3. Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse som angitt i krav 1 eller 2, karakterisert ved at den organiske syren er L-vinsyre.

5

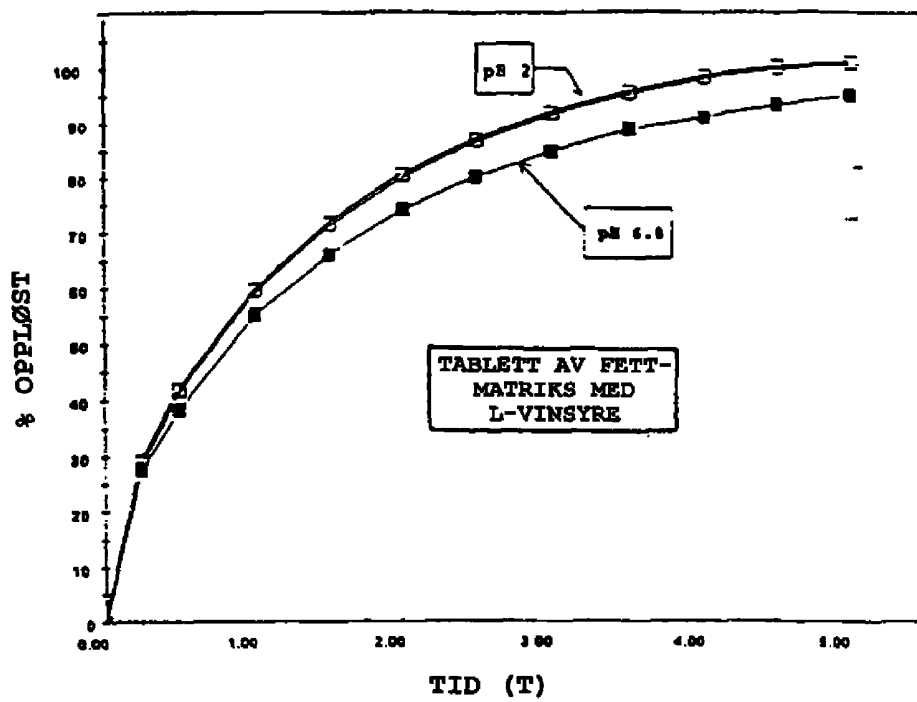
4. Farmasøytisk formulering med forlenget frigivelse som angitt i krav 3, karakterisert ved at forholdet mellom mizolastinet og L-vinsyren er 0,5.

10

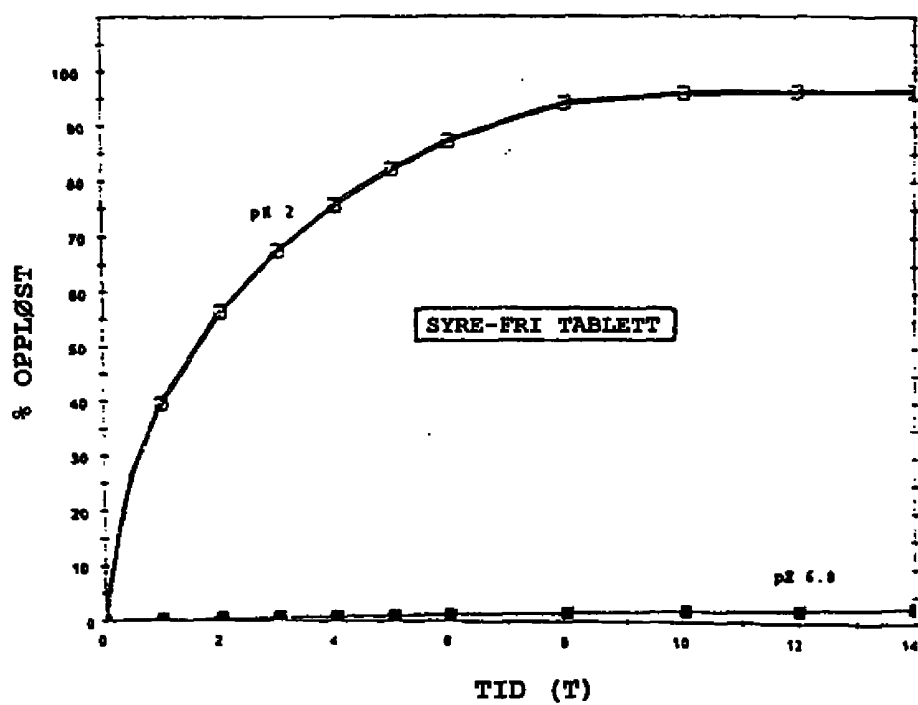
5. Formulering som angitt i ett eller flere av kravene 1-4, karakterisert ved at den inneholder fra 1 til 25 mg mizolastin.

1/4

Figur 1



Figur 2

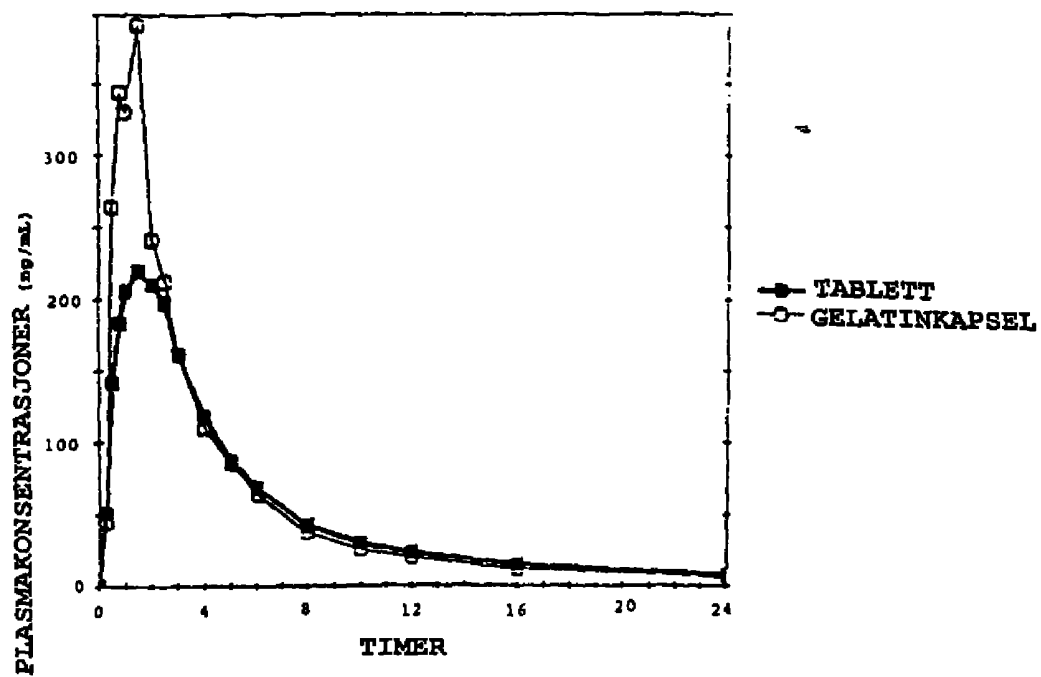


Tabell 1

Formulering	T _{max} (t)	C _{max} (ng/ml)	t _{1/2β} (t)	AUC(0-∞) (ng·ml ⁻¹ ·t)	F _{rel}
Gelatin- kapsel	0.9	398.4±22.7	14.8±1.5	1481±96	
Min-Max	0.5-1.5	202-529	6.7±33.1	1092-2717	
Tablett	1.4	234.2±13.7	14.5±1.2	1406.1±119	0.962
Min-Max	0.5-2.5	154-393	6.7-26.4	775-2458	
Statistisk sammenligning	NS	p<0.001	NS	NS	

3/4

Figur 3



Tabell 2

Formulering	T _{max} (t)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2β} (t)	AUC(0-t) ng·ml ⁻¹ ·t	AUC(0-∞) ng·ml ⁻¹ ·t	F _{rel}
Med L-vinsyre	1.00	243.7±12.7	13.1±1.2	1347±117	1444±125	
Min-Max	0.75-2.5	166.5-314.1	5.9±19.4	734-1878	773-2011	
Uten L-vinsyre	0.75	147.0±28.8	12.9±1.1	601±134	635±139	0.43±0.08
Min-Max	0.5-2.5	4.5-285.4	5.1-17.6	27-1347	38-1397	0.03-0.87
Statistisk sammenligning	NS	p<0.05	NS	p<0.01	p<0.01	