

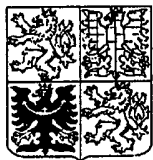
UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

8935

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **9560-99**

(22) Přihlášeno: **17. 06. 99**

(47) Zapsáno: **26. 07. 99**

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/505

A 61 K 9/48

(73) Majitel:
KOVALČÍK Vladimír Ing. Mgr., Hlohovec, SK;

(72) Původce:
Kovalčík Vladimír Ing. Mgr., Hlohovec, SK;

(74) Zástupce:
**Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;**

(54) Název užitého vzoru:
Dávkovací forma sildenafilu

CZ 8935 U1

Dávkovací forma sildenafil-citrátuOblast techniky

5 Technické řešení se týká vhodné dávkovací formy 5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu (generickým názvem sildenafil) ve formě citrátu.

Dosavadní stav techniky

10 Účinná látka sildenafil a její farmaceuticky upotřebitelná sůl sildenafil-citrát se aplikují při poruchách zejména mužské erekce a impotence. Zmíněná účinná látka se dosud aplikuje ve formě potahovaných tablet (viz například WO 98/30209). Důraz se klade na takové složení potahované tablety, které by maskovalo nepříjemnou chuť účinné látky. Hořká chuť mnohých farmaceutických přípravků totiž způsobuje řadu problémů při jejich orální aplikaci. Nejčastěji se vyskytují problémy při polykání těchto přípravků, které pak vedou až k vývoji negativního postoje pacienta k podávanému preparátu.

15 Dalším problémem je rychlost uvolňování účinné látky z dávkovací formy, která úzce souvisí s rychlostí nástupu účinku. U potahovaných tablet s obsahem sildenafil-citrátu jako účinné látky je v průměru registrován nástup účinku až po jedné hodině po požití tablety. Protože pacienti často nejsou ochotni na účinek dlouho vyčkávat nebo mají pocit, že požitá dávka účinné látky byla nízká, dochází často k předávkování.

20 Dosud používané potahované tablety umožňují pouze orální podávání sildenafil-citrátu. V literatuře se začínají objevovat zmínky o vývoji nasálního spreje, kde nástup účinku by měl být rychlejší. Souhrnně je možno říci, že běžně používané potahované tablety trpí shora uvedenými nevýhodami a uvažované nasální spreje jsou technologicky komplikované a tedy i ekonomicky náročné. Existuje proto stále potřeba vhodných dávkovacích forem pro podávání sildenafil-citrátu, které by byly ekonomicky přijatelné a neměly shora uvedené nevýhody.

25 Podstata technického řešení

Nevýhody dosavadního stavu do značné míry odstraňuje popisovaná dávkovací forma pro aplikaci sildenafil-citrátu, již je želatinová tobolka, ve které je účinná látka obsažena v určitém poměru k želatině, z níž je tobolka vytvořena.

30 Je známo, že řada účinných látek se dnes aplikuje ve formě tobolek, v nichž je účinná látka obvykle obsažena v nosiči. Jako vhodné nosiče jsou často používány různé olejovité látky nebo/a směsi polymerů, jak je například popsáno v patentu US 4690823.

35 V případě sildenafil-citrátu však tato léková forma nebyla dosud použita. S překvapením bylo však nyní zjištěno, že forma tobolky je mimořádně vhodná v případě, že hmotnostní poměr sildenafil-citrátu obsaženého v tobolce k želatině, ze které je tobolka vytvořena, se pohybuje od 1 : 0,2 do 1 : 9,5, s výhodou od 1 : 0,6 do 1 : 5,2. Aplikace takovýchto tobolek přináší výrazné výhody, jak bude ještě uvedeno dále.

40 Sildenafil-citrát může být v tobolce přítomen jako takový, obvykle se však dává přednost suspenzi této účinné látky v tekuté nebo polotekuté směsi obsahující různé kombinace polyvinylpyrrolidonů, polyalkylenglykolů, jejich monomerů a rostlinných olejů. Dále mohou být přítomny i různé pomocné a konzervační látky jako glycerol, sorbitol, voda, methylparaben, ethylparaben, propylparaben, jakož i lubrikátory a vitaminy. Zmíněná tobolka může být buď tvrdá nebo měkká.

Dávkovací forma podle navrhovaného řešení má oproti stávajícím lékovým formám celou řadu předností. Předně je prakticky úplně překryta nepříjemná hořká chuť účinné látky a je zaručeno,

že nedojde k předčasnému uvolnění sildenafilu v ústní dutině. Podstatnou předností popisované lékové formy je však skutečnost, že k uvolňování účinné látky dochází již během 5 minut, k úplnému uvolnění celé dávky účinné látky pak nejdéle do 30 minut, což má za následek mnohem rychlejší nástup účinku, čímž se do značné míry eliminuje shora popsané nežádoucí a mnohdy nebezpečné předávkování účinné látky. Výroba tobolek podle navrhovaného řešení je technologicky i ekonomicky nenáročná a ve farmaceutickém oboru již dostatečně dobře zvládnutá. V neposlední míře rozšiřuje tato dávkovací forma možnosti aplikace i o rektální, popřípadě vaginální podání.

Složení dávkovacích forem podle navrhovaného řešení je popsáno v následujících příkladech provedení. Tyto příklady uvádějí hmotnosti jednotlivých komponent, z nichž je celá léková forma vytvořena, tzn. jak komponent tvořících tobolek, tak komponent směsi tvořící obsah tobolek a to proto, aby byly okamžitě patrné poměry účinné látky a želatiny. Rozlišení jednotlivých komponent nebude průměrnému odborníkovi činit žádné potíže.

Příklady provedení

15 Příklad 1

složka	obsah
sildenafil-citrát	25 mg
želatina	44 mg
glycerol	15 mg
20 sorbitol	5 mg
propylenglykol	70 mg
voda	18 mg

Příklad 2

složka	obsah
25 sildenafil-citrát	30 mg
želatina	80 mg
glycerol	12 mg
sorbitol	6 mg
polyvinylpyrrolidon	9 mg
30 voda	18 mg

Příklad 3

složka	obsah
sildenafil-citrát	30 mg
želatina	40 mg
35 glycerol	17 mg
sorbitol	9 mg
propylenglykol	10 mg
polyethylenglykol	70 mg
ethylparaben Na	0,2 mg
40 žluté barvivo (E 110)	0,1 mg
voda	5 mg

Příklad 4

	složka	obsah
	sildenafil-citrát	50 mg
	želatina	35 mg
5	glycerol	13 mg
	sorbitol	5 mg
	polyvinylpyrrolidon	5 mg
	polyethylenglykol	70 mg
	propylparaben Na	0,2 mg
10	barvivo "Orange"	0,1 mg
	voda	12 mg

Příklad 5

	složka	obsah
	sildenafil-citrát	20 mg
15	želatina	125 mg
	glycerol	20 mg
	sorbitol	8 mg
	polyethylenglykol	70 mg
	propylparaben Na	0,2 mg
20	ethylparaben Na	0,2 mg
	oxid titaničitý	0,5 mg

Příklad 6

	složka	obsah
	sildenafil-citrát	50 mg
25	želatina	155 mg
	glycerol	20 mg
	sorbitol	6 mg
	polyvinylpyrrolidon	70 mg
	olivový olej	15 mg
30	vitamin E	5 mg
	methylparaben Na	0,2 mg
	voda	9 mg

Příklad 7

	složka	obsah
	sildenafil-citrát	40 mg
35	želatina	38 mg
	glycerol	10 mg
	sorbitol	4 mg
	polyethylenglykol	120 mg
40	olivový olej	15 mg
	vitamin E	5 mg
	methylparaben Na	0,2 mg
	voda	7 mg

Příklad 8

	složka	obsah
	sildenafil-citrát	40 mg
	želatina	85 mg
5	glycerol	10 mg
	sorbitol	4 mg
	polyethylenglykol	120 mg
	olivový olej	15 mg
	vitamin E	5 mg
10	propylparaben Na	0,2 mg
	voda	9 mg

Příklad 9

	složka	obsah
	sildenafil-citrát	30 mg
15	želatina	90 mg
	glycerol	16 mg
	sorbitol	7 mg
	polyvinylpyrrolidon	80 mg
	olivový olej	22 mg
20	vitamin E	15 mg
	propylparaben Na	0,2 mg
	voda	10 mg.

Průmyslová využitelnost

25 Dávkovací forma podle technického řešení je vhodná pro průmyslovou výrobu léčiva ke klinické i ambulantní aplikaci.

NÁROKY NA OCHRANU

1. Dávkovací forma sildenafil-citrátu, **vyznačující se tím**, že je tvořena želatínovou tobolkou s obsahem sildenafil-citrátu v hmotnostním poměru sildenafil-citrát : želatina od 1 : 0,2 do 1 : 9,5.
- 30 2. Dávkovací forma podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr sildenafil-citrátu k želatině se pohybuje od 1 : 0,6 do 1 : 5,2.
3. Dávkovací forma podle nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že tobolka obsahuje suspenzi sildenafil-citrátu v tekuté nebo polotekuté směsi obsahující jednu nebo několik látek vybraných ze skupiny zahrnující polyvinylpyrrolidony, polyalkylenglykoly, monomery těchto
35 látek a přírodní rostlinné oleje.
4. Dávkovací forma podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že tobolka obsahuje pomocné a konzervační látky vybrané ze skupiny zahrnující glycerol, sorbitol, vodu, methylparaben, ethylparaben, propylparaben, lubrikátory a vitaminy.

5. Dávkovací forma podle nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je tvořena tvrdou želatinovou tobolkou.

6. Dávkovací forma podle nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je tvořena měkkou želatinovou tobolkou.

5

10

Konec dokumentu
