



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75072 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/66

A61K 47/10

A61K 9/14

A61K 9/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ТВЕРДА ОРАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ПОХІДНУ БІСФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ, ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2002118915

(22) 10.05.2001

(24) 15.03.2006

(86) PCT/PL01/00039, 10.05.2001

(31) P.340087

(32) 11.05.2000

(33) PL

(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.

(72) Адамські Станіслав, PL, Заремба Анджей, PL, Щелєєвські Веслав, PL, Мархлєвська-Целя Зофія, PL, Беркан Катажина, PL

(73) ІНСТИТУТ ФАРМАЦЕВТИЧНИ, PL

(56) WO A1 9529679 09.11.1995

EP A1 0421921 10.04.1991

(57) 1. Тверда оральна фармацевтична композиція, що містить похідну бісфосфонової кислоти, яка **відрізняється** тим, що вона містить ядра на основі карбогідратного спирту, рівномірно дисперговані в гомогенній суміші активного інгредієнта і експієнтів.2. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що як карбогідрат спирту містить манітол.3. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що має форму сухого порошку.4. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що сформована у одиничну дозовану форму.5. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що має форму таблеток.6. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що як похідну бісфосфонової кислоти містить

тригідрат мононатрієвої солі алендронової кислоти.

7. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що згадані включені ядра містять приблизно 50-80% манітолу, приблизно 1,5-5,0% поперечно-зшитого полівінілпіролідону і 1,5-3,0% полівінілпіролідону щодо загальної ваги композиції, і згадані ядра оточені гомогенною сумішшю 3,0-60,0% тригідрату мононатрієвої солі алендронової кислоти, 3,0-20,0% крохмалю і 1,0-4,0% лаурилсульфату натрію щодо загальної ваги композиції.

8. Спосіб виготовлення твердої оральної фармацевтичної композиції, що містить похідну бісфосфонової кислоти, який включає стадію утворення ядер, що містять карбогідратний спирт з дезінтегрантом і зв'язуючим, і об'єднання згаданих ядер з похідною бісфосфонової кислоти, лубрикантами і, необов'язково, наповнювачами, зв'язуючими та/або дезінтегрантами.

9. Спосіб за пунктом 8, що включає утворення ядер способом вологої грануляції.

10. Спосіб за пунктом 8, в якому як карбогідратний спирт використовується манітол.

11. Спосіб за пунктом 8, в якому як похідна бісфосфонової кислоти використовується похідна алендронової кислоти.

12. Спосіб за пунктом 8, в якому як похідна бісфосфонової кислоти використовується тригідрат мононатрієвої солі алендронової кислоти.

Представлений винахід забезпечує тверду оральну фармацевтичну композицію, що включає похідну бісфосфонової кислоти і спосіб її виготовлення.

Похідні бісфосфонової кислоти, такі як клодронова, памідронова, алендроновна, ризедронова кислоти і її солі, як відомо, є активними при розладах, опосередкованих метаболізмом кальцію і фо-

сфату. Алендроновна кислота, тобто (4-аміно-1-гідроксибутиліден) бісфосфоновна кислота, розкрита в описі до [патенту Німеччини №3.016.289 (Henkel AG)]. Алендроновна кислота у вигляді тригідрату мононатрієвої солі - активний компонент фармацевтичної оральної дозованої форми, відомої як фозамакс, призначена лікування і профілактики остеопорозу. Крім активної речовини ця ком-

(13) C2

(11) 75072

(19) UA

позиція включає наступні неактивні екціпієнти: мікрокристалічна целюлоза, безводна лактоза, натрій-кроскармелоза і стеарат магнію.

[Європейський патент з номером публікації EP 0 336 851] розкриває фармацевтичні композиції, що містять похідну бісфосфонової кислоти для орального введення, такі як таблетки, капсули, пілюлі, порошки і дисперсії, але не обмежуються ними. Згадані композиції включають наступні екціпієнти: мікрокристалічна лактоза і лаурил сульфат натрію, поперечношита карбоксиетилцелюлоза і стеарат магнію поряд з активним інгредієнтом.

Тверді оральні дозовані форми бісфосфонових кислот також розкриті в описі [до патенту Франції номер FR 2.703.590 і в Міжнародній заявці на патент з номером публікації WO 96/39410]. Згадані форми також містять лактозу.

Лактоза взагалі використовується, як наповнювач для твердих лікарських форм через її чудову здатність до пресування, високу чистоту і стабільність. Однак, відомо, що ця речовина може робити композицію несумісною з первинною або вторинною аміногрупою сполук, що містяться в композиції. Несумісність спричиняється реакцією між відновлювальною альдегідною групою лактози і аміногрупою активного інгредієнта, відома як реакція Мейларда (Maillard). В результаті розпаду зменшується терапевтична цінність препарату. Утворення згаданих продуктів підтверджено коричневим забарвленням заключних форм препарату. Присутність води збільшує процес розпаду. [Див. наприклад Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed., 1994, p.257 (ISBN 091730 60 8)]. Останнім часом D.D. Wirth et al. показали на прикладі флуоксетину, що реакція Мейларда (Maillard) відбувається також між лактозою і вторинними амінами [J. Pharm. Sci. 87, 1, p.31-39].

Молекула алендронової кислоти містить первинну аміногрупу.

Проблема коричневого забарвлення лактози, що входить до складу твердої дозованої форми з алендроновою кислотою та іншими похідними бісфосфонових кислот з первинними або вторинними аміногрупами була розкрита в [Міжнародній заявці на патент з номером публікації WO 94/12200]. [WO 94/12200] пропонує метод запобігання взаємодії похідних бісфосфонової кислоти, що містять аміногрупу в молекулі лактози, забезпечуючи суху композицію активного інгредієнта і екціпієнтів і спосіб її виготовлення, що включає пряме змішування згаданої сухої суміші без гранулювання або додавання води перед компресією. Однак, спосіб не може вирішити проблему нестабільності фармацевтичних препаратів протягом тривалого зберігання, особливо в теплі. Ціль даного винаходу - забезпечення твердої оральної фармацевтичної композиції бісфосфонової кислоти, особливо алендронової кислоти або її солі, що характеризується бажаними фізіохімічними властивостями, адекватною швидкістю вивільнення активного інгредієнта і стабільністю при зберіганні без будь-якого розпаду бісфосфонату і без утворення продуктів розпаду.

Ціль досягається використанням у якості наповнювача карбогідрату спирту, переважно D-манітолу, і також, шляхом розвитку внутрішньої

структури композиції, що забезпечує однорідність дози, необхідну швидкість вивільнення активного інгредієнта з одичної дозованої форми і високу стабільність кінцевого продукту.

Один аспект винаходу - тверда оральна фармацевтична композиція, що містить похідну бісфосфонової кислоти, що характеризується тим, що включає ядра на основі карбогідрату спирту, переважно ядра на основі манітолу, однорідно розподілені в суміші похідної бісфосфонової кислоти і екціпієнтів.

Другий аспект даного винаходу - спосіб виготовлення твердої оральної фармацевтичної композиції, що складається із стадії утворення ядер, що містять карбогідрат спирту з додаванням дезінтегранта і зв'язуючого, і змішування ядер з похідною бісфосфонової кислоти, лубрикантом і необов'язково з наповнювачами, зв'язуючими та/або дезінтегрантами.

У переважному варіанті реалізації винаходу ядра, що містять у якості карбогідрату спирту манітол, одержують способом вологого гранулювання.

Манітол використовується для виготовлення багатьох різних фармацевтичних дозованих форм, включаючи також тверді оральні дозовані форми, де він служить насамперед як наповнювач. Манітол, або 1,2,3,4,5,6-гексагексанол є гексагідроксидом карбогідрату спирту, похідний маннози без відновлювальної альдегідної групи в молекулі, і тому не реагує з аміногрупою сполук, що її містять. Фізіохімічні властивості речовини, і головним чином суха і водна стабільність також як і негігроскопічність, дозволяє їх використовувати для виготовлення сухих фармацевтичних композицій сухим і вологим способами гранулювання.

Замість манітолу, тверда оральна фармацевтична композиція винаходу може включати деякий інший невідновлювальний цукор, наприклад сорбітол.

Тверда оральна фармацевтична композиція винаходу може також включати інші неактивні інгредієнти для покращення способу виготовлення, і надання дозованої формі необхідних фізичних і механічних властивостей, такі як інші розчинники, серед яких целюлоза і її похідні, дезінтегранти, такі як крохмаль і його похідні, кроскармелоза, поперечношитий полівінілпіролідон, натрій крохмаль гліколят або інший засіб на основі поперечношитого полімера, зв'язуючих, таких як полівінілпіролідон, желатин, смоли природного і синтетичного походження, похідні целюлози, наприклад гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, лубриканти, наприклад лаурил сульфат натрію, стеарат магнію, також як гідро-соліюльні або -інсоліюльні барвники.

Якщо бажано, таблетки можуть бути захищені оболонкою, як вказано [в Pharmaceutical Dosage Forms (vol.3), Ed. H.A. Liebermann, L.Lachmann, J.B. Schwartz (1990), Marcel Dekker Inc. New York and Basel, p.93-125].

Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції винаходу включає виготовлення ядер, що містять карбогідрат спирту і необов'язково дезінтегранти і зв'язуючі, змішування ядер з похідною

бісфосфонової кислоти і екціпієнти, такі як зв'язуючі, дезінтегранти, лубриканти і виготовлення заключної дозованої форми.

У переважному варіанті реалізації винаходу, ядра отримують вологим гранулюванням манітолу з додаванням дезінтегранту, такого як поперечно-зшитий полівінілпіролідон, і зв'язуючого, такого як полівінілпіролідон, дроблять, протирають через відібране решето розміром переважно 1мм, висушують і при перемішуванні з похідною бісфосфонової кислоти, типу алендронату, додають лубриканти, такі як лаурил сульфат натрію, стеарат магнію і інші екціпієнти.

Приготовлену таким чином суміш пресують для одержання твердих форм, таких як таблетки, оболонкові таблетки, драже або наповнених твердих желатинових капсул. Тверді оральні дозовані форми, отримані з вищезгаданої суміші характеризуються внутрішньою структурою, в якій гомогенна маса активного інгредієнта і наповнювачів, зв'язуючих і необов'язково інших екціпієнтів, включають однорідно розподілені основні частинки переважно з діаметром, що дорівнює або менше 1мм. Дезінтегрант, що міститься в ядрах спричиняє розпад одиниці дозованої форми у водному середовищі (у шлунковому соку).

Завдяки розвитку вищезгаданої внутрішньої структури фармацевтичної композиції винаходу, стало можливим досягнення бажаних властивостей розпаду заключної твердої дозованої форми і належної кінетики вивільнення похідної бісфосфонової кислоти, як показано в таблиці 1.

У переважному втіленні, фармацевтична композиція винаходу містить від 3 до 60% по масі похідної бісфосфонової кислоти, від 50 до 80% по масі манітолу, від 1.5 до 5.0% по масі поперечно-зшитого полівінілпіролідону, від 1.5 до 3.0% по масі полівінілпіролідону, від 1.0 до 4.0% по масі лаурил сульфат натрію і від 3.0 до 20.0% по масі картопляного крохмалю.

Вивчення фізіологічних властивостей і стабільності.

Таблетки, що містять 13.05мг тригідрату мононатрієвої солі алендронової кислоти (еквівалент

10мг вільної алендронової кислоти на таблетку) зберігались в умовах прискореного старіння, в кімнатах при температурі 25°C і відносній вологості 60% і в кімнатах при температурі 40°C і відносній вологості 70% протягом 12 місяців. Кожні 3 місяці зразки контролювались на предмет фізіологічних властивостей і стабільності.

Обмірювані параметри: зовнішній вигляд таблеток, чистота, вміст алендронової кислоти і вивільнення активної речовини.

Аналітичні методи

Визначення чистоти:

Чистоту твердої дозованої форми оцінювали, визначаючи зміст головної домішки, тобто 4-амінобутирової кислоти.

Визначення проводили тонкошаровою хроматографією (TLC), з наступною мобільною фазою: хлороформ/метанол/17% аміак (2:2:1, v/v/v) та з немобільною фазою Merck скляних тарілках, вкритих силікагелем G з 0.25мм товщиною. У якості проявника використовувалося бутаноловий розчин нінгідрину з додаванням оцтової кислоти. Оцінювали розмір і інтенсивність плями при Rf 0.5.

Визначення вивільнення активного інгредієнта з таблеток:

Вивчення проводили на апараті для вивільнення, обладнаного лопатевою мішалкою згідно з описом Польської Фармакопеї V, р.63. Визначення проводили при 37°C при швидкості обертання мішалки 50 обертань на хвилину.

Визначення вмісту активного інгредієнта на основі алендронової кислоти: Визначення проводили високоефективною рідинною хроматографією (HPLC) на рідинному хроматографі з довжиною колонки 250мм і внутрішнім діаметром 4.1, упакованої PRP-1 10µm HAMILTON гранулятом. Як мобільна фаза використовувався фосфатний буфер (рН8.0)/ацетонітрил/метанол (75:20:5, v/v/v) зі швидкістю потоку мобільної фази 1.0мл/хв. Результати дослідження для таблеток, визначених безпосередньо після виготовлення і після 12 місяців зберігання в умовах прискореного старіння показані в Таблиці 1.

Таблиця 1

Результати дослідження для таблеток з алендронатом натрію (10мг активного інгредієнта на основі вільної алендронової кислоти) безпосередньо після виготовлення та після 12 місяців зберігання в умовах прискореного старіння

	Безпосередньо після виготовлення	Після 3-х місяців		Після 6-ти місяців			Після 9-ти місяців		Після 12-ти місяців		
		25°C 60% В/В	40°C 75% В/В	RT	25°C 60% В/В	40°C 75% В/В	25°C 60% В/В	40°C 75% В/В	RT	25°C 60% В/В	40°C 75% В/В
Зовнішній вигляд	білий, однорідний	без змін	без змін	без змін	без змін	без змін	без змін	без змін	без змін	без змін	без змін
Чистота: 4-амінобутирова кислота менше 0.1%	менше 0.1%	менше 0.1%	менше 0.1%	менше 0.1%	менше 0.1%	менше 0.1%	менше 0.1%	менше 0.1%	менше 0.1%	менше 0.1%	менше 0.1%
Вміст алендронової кислоти	9.50	9.52	9.60	9.66	9.73	9.42	9.37	9.69	9.22	9.89	9.33
Вивільнення активного інгредієнта в %	102.0	-	100	96.0	93.6	94.0	96.3	97.0	94.6	86.3	91.8

Винахід далі ілюструється наступними прикладами без обмеження можливостей винаходу.

Приклад

Таблетки з аледронатом натрію 5мг

Пропис Таблетки:

Тригідрат мононатрію аледронату	6.525мг
Стеарат магнію	1.500мг
Манітол	79.125мг
Поперечноштитий полівінілпіролідон	2.930мг
Полівінілпіролідон	2.920мг
Лаурил сульфат натрію	2.000мг
Картопляний крохмаль	5.000мг

Спосіб для виготовлення таблетки

Після ретельного змішування, манітол, поперечноштитий полівінілпіролідон і полівінілпіролідон зволожували водою і відібрану вологу масу протирали через решето розміром 1мм. Гранулят висушували при 28С° до втрати при висушуванні приблизно 1.5-2.0%. При безперервному перемішуванні до грануляту додавали активний інгредієнт, лаурил сульфат натрію, крохмаль і стеарат магнію. Після повного змішування масу піддавали таблетуванню з увігнутим перфоратором діаметром 6мм.