



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 50721

(13) C2

(51) B A61K9/22,31/4468

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

120(54) КОМПОЗИЦІЯ З ПОДОВЖЕНОЮ ДІЄЮ, ЩО МІСТИТЬ ЦИЗАПРИД-(L)-ТАРТРАТ

1

2

(21) 97052122

(22) 25 10 1995

(24) 15 11 2002

(86) PCT/EP95/04198, 25 10 1995

(31) EP 94203184 0

(32) 02 11 1994

(33) EP

(46) 15 11 2002, Бюл №11, 2002 р

(72) Жанс Ежен Марі, BE, Піліс Поль Марі, BE

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н В, BE

(56) EP, 0076530, A, 13 04 1983,

WO, 93/18755, A, 30 09 1993

(57) 1 Композиция с продолженным действием, содержащая цисаприд-(L)-тарtrat, смесь оксипропилметилцеллюлозы и другого полимера вязкой целлюлозы, как средство для введения орально

2 Композиция с продолженным действием по п. 1, отличающаяся тем, что содержит смесь оксипропилметилцеллюлозы и оксипропилцеллюлозы

3 Композиция с продолженным действием по п. 1, отличающаяся тем, что ядро композиции содер-

жит в себе от 15 % до 35 % смеси оксипропилметилцеллюлозы и другого полимера вязкой целлюлозы

4 Композиция с продолженным действием по п. 3, отличающаяся тем, что отношение веса оксипропилметилцеллюлозы к весу оксипропилцеллюлозы находится в пределах от 0,33 до 3

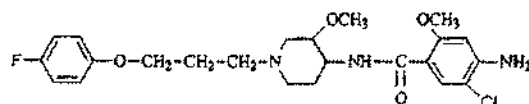
5 Композиция с продолженным действием по п. 4, отличающаяся тем, что величина отношения веса оксипропилметилцеллюлозы к весу оксипропилцеллюлозы равна 1

6 Композиция с продолженным действием по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что содержит

цисаприд-(L)-тарtrat	9% по весу
лактозу	61% по весу
оксипропилметилцеллюлозу	от 5,5% до 18%
оксипропилцеллюлозу	от 5,5% до 18%
смазочные вещества	6,5% по весу
общее весовое процентное содержание производных целлюлозы	23,5%

Настоящее изобретение относится к рецептурам с продолженным действием, содержащим цисаприд L-тарtrat, конкретно для введения орально, и использованию его в качестве лекарства, особенно для лечения гастро-кишечных расстройств

Европейский патент № 0,076,530 раскрывает гастрокинетический агент цисаприд и его классические композиции. Цисаприд имеет следующую структурную формулу



Систематическое химическое наименование цисаприда cis-4-амино-5-хлоро N-[1-[3-(4-фторофенокси) пропил -3 метокси-4-пиперидинил]-2-метоксибензамид. Цисаприд является рацемической смесью двух энантиомеров. Цисаприд имеет прекрасные характеристики сти-

мулирования подвижности желудка и кишечника и о нем сообщают как о не проявляющим антидопаминергетическую активность. Неоднократно сообщалось об его применении при различных желудочно-кишечных расстройствах

Полезные рецептуры с продолженным действием для орального введения должны высвобождать активный ингредиент, например, цисаприд, в течение длительного периода, от 15 до 24 часов, т.е. через весь желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) с переменными значениями pH. Однако растворимость цисаприда во многом зависит от pH окружающей среды. Растворимость цисаприда является наивысшей в высококислотной среде при pH от 1 до 2, такой, например, как желудочный сок. Растворимость быстро уменьшается, когда pH (физиологической) среды возрастает, например, в кишечнике. Эффективные рецептуры цисаприда с отложенным действием должны поэтому действовать не только в высококислотной, но и в менее кислой или нейтральной среде. Более того, рецеп-

(13) C2

(11) 50721

(19) UA

туры с продолженным действием должны высвобождать активный ингредиент, как только вводят состав, и должны высвобождать активный ингредиент постоянным образом, предпочтительно следуя кинетике от нулевого до первого порядка. Этот профиль желателен, поскольку он приносит облегчение пациенту очень скоро после введения и позволяет избежать передозировки при введении в последовательные промежутки времени.

Решение этой проблемы было найдено путем использования (+)-cis 4-амино-5-хлоро-N-[1-[3-(4-фторофенокси)пропил]-3-метокси-4-пиперидинил]-2-метоксибензамид[R(R*,R*)]-1-2, 3-дигидроксиэтиладикарбонат (1:1) ниже именуемый как цисаприд-1 тартрат в матричной системе, как дано ниже. Цисаприд-1 тартрат является солью рацемического цисаприда с (+)-L-винной кислотой и пример дан в Европейском патенте № 0,076,530 как соединение 241.

Дополнительным аспектом изобретения является Факт, что способ производства настоящей рецептуры с продолженным действием очень прост, как и показано в примерах, показанных ниже. В этом отличие от способов производства, известных в данной области для препаратов с продолженным действием.

Но сравнению с другими солями цисаприда солевая форма [R(R*,R*)]-2, 3-дигидроксиэтиладикарбоновой кислотой, т.е. (+)-L-винной кислотой (естественной формой виннокаменной кислоты) показывает заметно хорошую растворимость в воде. Поскольку цисаприд является рацемической смесью, а L-винная кислота одним единственным энантиомером, полученная в результате солевая форма является в принципе смесью двух диастереомерных солей (+)-цисаприда L-тартрата и (-)-цисаприда (L)-тартрата.

Неожиданно было обнаружено, что соль цисаприда (L) является смесью диастереомеров [(3R,4S)(2R,3R)] и [(3S,4R)(2R,3R)], которая кристаллизуется как двойная соль в отношении 1:1 (Это подтверждается рентгеном) (3R,4S) и (3S,4R) относятся к соответствующим энантиомерам цисаприда, а (2R,3R) относятся к оптически чистому L-тартрату.

Неожиданно было обнаружено, что рецептура, включающая L-тартрат освободила цисаприд в рацемической форме, т.е. равные количества (+)-цисаприда и (-)-цисаприда или другими словами диастереомерные соляные образования (+)-цисаприд (L) тартрат и (-)-цисаприд-(L)-тартрат непредвиденно имеют равные скорости растворения.

Более того, было обнаружено, что во время приготовления цисаприда-(L)-тартрата не было зафиксировано никаких обогащений одного или двух диастереомерных соляных образований.

Композиции, в соответствии с настоящим изобретением, включают в себе фармацевтически подходящие носители и наполнители, такие как наполнители, например, лактоза, сахароза, манитол, кукурузный крахмал, предпочтительно лактоза, смазки, такие как стеариновая кислота, стеарат магния, тальк или силикагель, или их смеси, предпочтительно смесь стеарата магния, талька с коллоидной двуокисью силикона (Aerosil®). А также могут присутствовать фармацевтически приемле-

мые добавки, такие как красители или вкусовые добавки, или подобное.

"Отложенный" эффект или эффект "продолженного действия" имеет место благодаря тому, что цисаприд (L-тартрат вводится в смесь двух вязких полимеров. Следовательно, рецептура состоит из высоковязкого гидрофильного полимера и вязкого гидрофильного полимера, который постепенно освобождает активный ингредиент из рецептуры. Для настоящего активного ингредиента, цисаприд (L-тартрата, это может быть легко достигнуто применяя смесь гидроксипропилметилцеллюлозы и другого вязкого производного целлюлозы вещества такого как гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза предпочтительно гидроксипропилцеллюлоза.

Эти два гидрофильных полимера разбухают при контакте с водой, образуя тем самым пористую матрицу, из которой может постепенно выделяться цисаприд. Указанные полимеры также сами медленно растворяются в водной среде. Следовательно, поверхность рецептуры также постоянно растворяется и поэтому водная среда может глубже проникнуть в смесь полимеров, что, в свою очередь, начинает процесс набухания и выделения активных ингредиентов, обеспечивая тем самым непрерывное выделение активного ингредиента, следуя кинетике от нулевого до первого порядка.

Гидроксипропилметилцеллюлоза, используемая в вышеизложенной смеси, чаще всего имеет вязкость около 15000 мПа·с, например гипромеллоза 2208.

Гидроксипропилцеллюлоза, используемая в вышеизложенной смеси, обладает вязкостью от 150 до 700 мПа·с, предпочтительно от 200 до 600 мПа·с, например Klucel EF®.

Относительное количество указанной смеси полимеров вязкой гидрофильной целлюлозы в составе предпочтительно колеблется в пределах между 15% и 35% от общего веса состава. Относительное количество смеси полимеров вязкой гидрофильной целлюлозы находится в соответствии с периодом, в течение которого выделяется активный ингредиент. Нижний предел, т.е. 15%, обеспечивает приемлемый период продолженного действия около 900 минут. Верхний предел, т.е. 35%, ведет к более продолжительным периодам действия, при этом все еще выделяются присутствующие в рецептуре активные ингредиенты. Предполагается, что при относительном количестве указанной смеси выше 35% может иметь место неполное высвобождение активного ингредиента.

Соотношение веса гидроксипропилметилцеллюлозы к весу другого полимера целлюлозы находится в пределах от 0,33 до 3. В частности, соотношение весов гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы лежит в пределах от 0,33 до 3. Предпочтительное соотношение равно 1, т.е. в смеси присутствуют равные количества гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

Предпочтительной формой настоящего изо-

бретения при оральном введении является таблетка

Указанные таблетки могут быть разной формы, например продолговатой или круглой. Форма таблетки влияет на период действия рецептуры, вследствие того, что разные формы имеют разные соотношения поверхности к объему

Специалист в этой области должен оценить тот факт, что объем таблетки является функцией других ее параметров, таких как действительный состав смеси, форма, предполагаемый период действия и предполагаемая доза. В качестве примера приводятся смеси для таблетки правильной круглой формы диаметром около 11,5 мм и высотой около 5,2 мм

Указанные таблетки могут иметь линии или рубцы надлома или могут нести на себе знак или другие метки

Указанные таблетки выборочно могут быть
цисаприд- (L) -тарtrat
наполнитель

смесь гидрофильных полимеров
смазочные вещества

Композиции ядра, представляющие интерес

цисаприд- (L) -тарtrat
наполнитель

смесь гидрофильных полимеров
смазочные вещества

Композиции ядра, представляющие наибольший интерес

цисаприд- (L) -тарtrat
наполнитель

смесь гидрофильных полимеров
смазочные вещества

Конкретные композиции ядра

цисаприд- (L) -тарtrat
наполнитель

смесь гидрофильных полимеров
смазочные вещества

Предпочтительные композиции ядра

цисаприд- (L) -тарtrat
наполнитель

лактоза

смесь гидрофильных полимеров
смазочные вещества

(*) общее количество производных целлюлозы в весовом процентном отношении составляет около 23,5%

С точки зрения характеристик цисаприда по стимулированию подвижности кишечника и желудка, настоящее изобретение обеспечивает применение данной рецептуры в качестве лекарства, в частности при лечении желудочно-кишечных расстройств

Экспериментальная часть

Пример 1

К перемешиваемому раствору цис-4-амино-5-хлоро-N[1-[3-(4-фторо-фенокси)пропил]-3-метокси-4-пиперидинил]-2-метоксибензамид (4г) в этаноле (81мл) добавляли раствор [R(R*,R*)]-2,3-бутандикислоты (1,4г) в этаноле (20мл) и по-

Ингредиент

Цисаприд- (L) -тарtrat

Лактоза

Гидроксипропилметилцеллюлоза 2208

Klucel EF

Вода (*)

количество

52,92г

346,08г

66г

67,95г

60г

в % от веса таблетки

9,3%

80,7%

11,6%

11,9%

покрыты известными смесями для защитных покрытий. Таблетки с покрытием являются предпочтительной рецептурой в этом изобретении. Вышеуказанные ингредиенты и их отношения применимы к ядру-рецептуре" в общем, "ядру-таблетке" в частности. Составы указанных "ядер-рецептур" далее будут называться ядро-композиции

Приемлемые рецептуры для покрытия включают в себе пленкообразующий полимер такой, как например гидроксипропилметилцеллюлоза, к примеру гипромелоза 2910 (5мПа с), пластификатор, такой как, например, глицерин, к примеру, пропиленгликоль, вещество, делающее материал непрозрачным, такое как двуокись титана, вещество, сглаживающее пленку, такое как тальк. В качестве растворителя добавляется вода

Приемлемые композиции ядра

от 2 до 15% по весу
от 50 до 70% по весу
от 15 до 35% по весу
от 0,5 до 10% по весу

от 2 до 15% по весу
от 50 до 70% по весу
от 15 до 35% по весу
от 0,5 до 10% по весу

от 8 до 12% по весу
от 55 до 65% по весу
от 20 до 25% по весу
от 2,5 до 8% по весу

около 9% по весу
около 61% по весу
около 23,5% по весу
около 6,5% по весу

около 9% по весу
около 61% по весу
от 5,5% до 18% по весу(*)
от 5,5% до 18% по весу(*)
около 6,5% по весу

лученному продукту дали возможность кристаллизоваться. Продукт отфильтровали и высушивали, получая 4,8г (89%) (+)-цис-4-амино-5-хлоро-N-[1-[3-(4-фторофенокси)пропил]-3-метокси-4-пиперидинил]-2-метоксибензамид [R(R*,R*)] 2,3-дигидроксипропандиоата (1:1), т.е. цисаприд-(L)-тарtrat

Температура плавления 197,1°C и $[\alpha]_D^{20}$ равна 6,7 (с=0,1% метанола)

Пример 2

Ингредиенты для приготовления 1000 таблеток (570мг)

рецептуры 1

Изопропанол (*)	140г
Стеарат магния	2,85г
Aerosil®	5,7г
Тальк	28,5г

0,5%
1,0%
5,0%

(*) эти ингредиенты не включены в конечный состав таблетки

Приготовление

Приведенные выше количества цисаприд-(L)-тартрата, лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, Klucel EF® просеивали над ситом из нержавеющей стали (отверстия сита 0,95мм) и перемешивали в течение 5 минут в порошковой планетарной мешалке. Смесь смачивали изопропанолом и водой. Смоченную смесь снова просеивали над ситом (отверстия сита 1,8мм), Смесь просушивалась всю ночь при температуре 45°C. Просушенные гранулы просеивали над си-

том (отверстия сита 0,95мм). Просушенные и просеянные гранулы перемешивали с просеянным стеаратом магния, Aerosil® и тальком в течение 5 минут в порошковой планетарной мешалке.

Приготовление таблеток

Из приведенной смеси было спрессовано 1000 таблеток

Пример 3

Ингредиенты для приготовления 1000 таблеток (570мг) рецептуры 2

Ингредиент	количество	в % от веса таблетки
Цисаприд (L) тарtrat	52,92г	9,3%
Лактоза	346,08г	60,7%
Гипромеллоза 2208	40г	7,0%
Klucel EF®	93,95г	16,5%
Вода (*)	45г	
Изопропанол (*)	105г	
Стеарат магния	2,85г	0,5%
Aerosil®	5,7г	1,0%
Тальк	28,5г	5,0%

(*) эти ингредиенты не включены в конечный состав таблетки

Приготовление полностью аналогично описанному для рецептуры 1

Пример 4

Ингредиенты для приготовления 1000 таблеток (570мг) рецептуры 2

Ингредиент	количество
Цисаприд- (L) -тарtrat	52,92мг
моногидрат лактозы	346,08мг
Гипромеллоза 2208 15000мПа с	66мг
Гидроксипропилцеллюлоза	67,95мг
Вода (*)	
Изопропанол (*)	
Стеарат магнeзии	2,85мг
Aerosil	5,7мг
Тальк	28,5мг
Состав покрытия	
Гипромеллоза 2910 5 мПа с	12мг
Пропиленгликоль	3мг
Двуокись титана	3мг
Тальк	2мг
Вода	120мг

Приготовление

Цисаприд-(L) тарtrat, лактоза, гипромеллоза и Klucel® смешивают в грануляторе с высококачественным уровнем смешивания и смачивалась смесью изопропанола и воды. Образованные таким образом гранулы высушивают нагревом в вакууме. После калибровки высушенных гранул добавляют Aerosil, тальк и стеарат магния и перемешивают до получения однородной смеси

Обоюдодовыпуклые таблетки диаметром 11,5мм и весом около 570мг получают методом прессования

Таблетки покрывают соответствующей оболочкой в виде суспензии, состоящей из гипромеллозы (5мПа с), пропиленгликоля, двуокиси титана, талька и воды

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71