

(19)



(10) **LT 5379 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **5379** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 9/20**
A61K 31/4402
A61K 9/28
- (21) Paraiškos numeris: **2006 009**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2006 02 01**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2006 06 27**
- (45) Patent paskelbimo data: **2006 10 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP2004/006458**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2004 06 16**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2006 02 01**
- (30) Prioritetas: **03015172.4, 2003 07 04, EP**
- (72) Išradėjas:
Flavio FOSSATI, IT
Anna PERACHIOTTI, IT
Marco CARNAGHI, IT
Luciano MARCELLONI, IT
- (73) Patent savininkas:
FARMACEUTICI FORMENTI S. p. A., Via Correggio 43, I-20149 Milano, IT
- (74) Patentinis patikėtinis:
Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, Jasinskio g. 16B,
Biurų centras Victoria, LT-01112 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Reguliuojamo atpalaidavimo betahistino kompozicijos
- (57) Referatas:

Šis išradimas susijęs su reguliuojamo atpalaidavimo betahistino arba jo farmaciniu požiūriu priimtinių druskų kompozicija, apimančia: a) šerdį, apimančią betahistino, organinės arba neorganinės rūgšties ir hidrofilinio polimero arba hidrofilinių polimerų mišinių granuliata; b) pasirinktinai, pirmąjį dangos sluoksnį, apimantį hidrofilinį polimerą ir vandenyje netirpų užpildą; c) pasirinktinai, antrąjį dangos sluoksnį, apimantį hidrofilinius polimerus ir dažiklius.

Šis išradimas susijęs su reguliuojamo atpalaidavimo betahistino arba jo farmaciniu požiūriu priimtinių druskų kompozicija.

Betahistinas, arba N-metil-2-piridinetanaminas, yra geriamas aktyvus vazodilatatorius (kraujagysles plečiantis vaistas), vartojamas kaip toks arba hidrochlorido, dihidrochlorido, metansulfonato, fumarato arba citrato druskų formoje, galvos skausmo gydymui. Kitos betahistino druskos yra aprašytos IT 1229237 ir EP 0397025 dokumentuose.

Betahistinas buvo prieinamas jau prieš daugelį metų, bet pagrindinai greito atpalaidavimo tablečių formoje.

Labai didelis aktyviojo ingrediento tirpumas reikalauja ypatingų technologijų tam, kad sureguliuotų jo atpalaidavimą iš geriamųjų vaisto formų.

Įprastas betahistino dozavimas apima 2-4 skyrimus dienai, priklausomai nuo esamos farmacinės formos dozės ir aktyviojo ingrediento *pro die* bendrojo kiekio, paprastai kinta nuo 24 iki 48 mg.

Farmacinės formos preparatas, turintis tinkamą betahistino atpalaidavimo profilį būtų pažangus, jeigu jis tikėtų vartoti kartą dienoje, tuo pačiu išlaikydamas aktyviojo ingrediento patikimą koncentracijos kitimą terapiniame dozavime.

Betahistino ilgalaikio atpalaidavimo kompozicijos aprašytos, pavyzdžiui, EP 0502642, EP 0016890 ir EP 1158963 dokumentuose, tačiau vis dar išlieka būtinybė patobulinti vaisto formas, ypatingai atsižvelgiant į pramoninio gamybos būdo patikimumą, patogumą ir pastovumą, o taip pat ir į vaisto formos stabilumą ir atpalaidavimo charakteristikų tikslaus nustatymo ir suregulavimo galimybes.

Šiame išradime pateikiamos stabilios, pagerinto reguliuojamo atpalaidavimo betahistino tabletės, apimančios:

- a) nehidrofobinę šerdį, apimančią betahistiną, organinę arba neorganinę rūgštį ir hidrofilinį polimerą arba hidrofilinių polimerų mišinį;
- b) pirmąjį dangos sluoksnį (parengtinę dangą), apimantį hidrofilinį polimerą ir vandenyje netirpų užpildą;
- c) pasirinktinai, antrąjį dangos sluoksnį (galutinę, estetinę dangą), apimantį hidrofilinius polimerus ir dažiklius/drumstiklius.

Pirmasis išradimo įgyvendinimas, atitinkamai, pateikia reguliuojamo atpalaidavimo tabletes, kaip nurodyta aukščiau, apimančias šerdį a) ir dangos sluoksnį b) (parengtinę dangą).

Antrasis išradimo įgyvendinimas pateikia reguliuojamo atpalaidavimo tabletes, apimančias šerdį a) ir abu dangos sluoksnius b) ir c).

Priedo prie a), b) ir c), paprastai kompozicija taip pat apima, jeigu reikia, įprastus užpildus, kurie paprastai naudojami geriamų kietųjų farmacinių formų gamyboje.

Šių užpildų pavyzdžiai apima riebius, skiediklius, priešpučius, dažiklius ir panašiai.

Tinkamų hidrofilinių polimerų pavyzdžiai, kurie įjungiami į šerdį a) ir dangos sluoksnius b) ir, pasirinktinai, c), apima akrilo rūgšties polimerus arba kopolimerus, krakmolo polimerinius darinius, polietilenglikolius, alginatus, celiuliozę, ir darinius (eterius, esterius ir druskas).

Ypatingai pageidautina yra hidroksipropilceliuliozė.

Kiekviena tabletė paprastai turi 4-100 mg aktyviojo ingrediento, geriau, kai 8-64 mg betahistino dihidrochlorido.

Organinė arba neorganinė rūgštis, įjungta į šerdį, turi įprastą pKa reikšmę, kintančią nuo 0,5 iki 8, geriau, kai nuo 2 iki 6. Pageidautina citrinų rūgštis hidratuotoje formoje.

Rūgšties procentinė dalis tabletėje gali sudaryti iki 15 masės %, geriau, kai nuo 2 iki 5 masės %, skaičiuojant nuo tabletės masės.

Hidrofilinio polimero procentinė dalis šerdyje kinta nuo 5 iki 60 %, geriau, kai nuo 10 iki 40 masės %, skaičiuojant nuo tabletės galutinės masės.

Pagal šį išradimą, tabletės gali būti pagamintos būdu, apimančiu sekančias pakopas:

a) betahistino, hidrofilinio polimero(u) ir rūgšties priedo šlapiąjį granuliavimą ir po to einantį džiovinimą;

b) granuliato, gauto a) pakopoje, sumaišymą su hidrofiliniais junginiais ir su papildomais tinkamais užpildais;

c) mišinio, gauto b) pakopoje, suslėgimą;

d) tablečių, gautų c) pakopoje, padengimą polimeru tam, kad suteiktų geresnę aktyviojo ingrediento apsaugą ir gautų atpalaidavimo charakteristikų papildomas modifikacijas.

Parengtinės dangos sluoksnis gali efektyviai reguliuoti pirmuosius betahistino atpalaidavimo kiekius, tuo pačiu pagerindamas atpalaidavimo reguliavimą, jau numatytą iš polimerų, esančių šerdyje ir išplečiantis galimybę labiau sumažinti atpalaiduojamus betahistino kiekius. Ši danga gaunama naudojant bent jau vieno iš aukščiau minėtų hidrofilinių polimerų kodispersiją, tinkamame garinimo aparate, su vandenyje netirpstančiu užpildu (tokiu kaip talkas, titano dioksidas, kalcio druskos, lakai, kvarcas, krakmolai ir jų dariniai) kiekiais, kintančiais nuo 2 iki 150 mg kiekvienai tabletei, geriau, kai mažiau už 100 mg/tabletei.

Sekantys pavyzdžiai gali parodyti parengtinės dangos efektą į atpalaiduotus kiekius *in vitro*.

Kompozicijos atpalaidavimo charakteristikos gali kisti reguliuojant netirpaus užpildo santykį su hidrofiliniu polimeru.

Ypač šis santykis kinta nuo 1 polimero dalies/1 daliai netirpaus vandenyje užpildo iki 1 dalies/ 40 šio užpildo dalių, ir dar daugiau, nuo 1 dalies iki 10-20 šio užpildo dalių.

Galiausiai, galutinė danga gali būti naudojama be žymesnio betahistino atpalaidavimo modifikavimo *in vitro*.

Aktyviojo ingrediento bendras atpalaiduotas kiekis *in vitro* gali būti pasiektas, pavyzdžiui, per 5-24 valandas.

Pagal šį išradimą kompozicijos gali būti skiriamos, priklausomai nuo terapinių poreikių patenkinimo, du kartus arba net vieną kartą dienoje.

Išradimas bus papildomai aprašomas pateikiamais sekančiais pavyzdžiais.

1 PAVYZDYS

Kiekviena šerdis turi:

	mg/tabletei
Betahistino 2 HCl	2,00
Bevandenės citrinų rūgšties	6,00
Hidroksipropilmetilceliuliozės, mažo klampumo	60,00
Hidroksipropilmetilceliuliozės, didelio klampumo	60,00
Mikrokristalinės celiuliozės	86,00
Talko	15,00
Kvarco	1,00

Parengtinės dangos sluoksnis (10 mg/tabletei), turintis:

LT 5379 B

Hidroksipropilmetilceliuliozės, mažo klampumo 1,00

Talko 9,00,

yra taikoma tabletei tam, kad tiksliai nustatytų atpalaidavimo charakteristikas.

Žemiau pateikiamas *in vitro* atpalaidavimo tabletėje profilis:

Laikas (min)	Atpalaiduota (%)
0	0
30	24
120	55
300	86
360	97.

2 PAVYZDYS

Kiekviena šerdis turi:

	mg/tabletei
Betahistino 2 HCl	2,00
Bevandenės citrinų rūgšties	6,00
Hidroksipropilmetilceliuliozės, mažo klampumo	60,00
Hidroksipropilmetilceliuliozės, didelio klampumo	60,00
Mikrokristalinės celiuliozės	86,00
Talko	15,00
Kvarco	1,00

Parengtinės dangos sluoksnis (10 mg/tabletei), turintis:

Hidroksipropilmetilceliuliozės, mažo klampumo	1,00
Talko	9,00

ir pasirinktas dangos sluoksnis (11 mg/tabletei)

Farmacinės dangos 606	5,00
Titano dioksido	1,00
Makrogolio 6000	2,30
Talko	2,70,

yra taikoma tabletei tam, kad tiksliai nustatytų atpalaidavimo charakteristikas.

Žemiau pateikiamas *in vitro* atpalaidavimo tabletėje profilis:

Laikas (min)	Atpalaiduota (%)
0	0

30	23
120	55
300	86
360	97.

3 PAVYZDYS

Kiekviena šerdis turi:

	mg/tabletei
Betahistino 2 HCl	64,00
Bevandenės citrinų rūgštis	12,00
Hidroksipropilceliuliozės, mažo klampumo	120,00
Hidroksipropilceliuliozės, didelio klampumo	120,00
Mikrokristalinės celiuliozės	172,00
Talko	30,00
Kvarco	2,00

Parengtinės dangos sluoksnis (45 mg) turi:

Hidroksipropilceliuliozės, didelio klampumo	4,5
Talko	40,5.

Žemiau pateikiamas *in vitro* atpalaidavimo tabletėje profilis:

Laikas (min)	Atpalaiduota (%)
0	0
60	23
240	60
600	92
720	95.

4 PAVYZDYS

Kiekviena šerdis turi:

	mg/tabletei
Betahistino 2 HCl	64,00
Bevandenės citrinų rūgštis	12,00
Hidroksipropilceliuliozės, mažo klampumo	120,00
Hidroksipropilceliuliozės, didelio klampumo	120,00

Mikrokristalinės celiuliozės	172,00
Talko	30,00
Kvarco	2,00

Be parengtinės dangos sluoksnio.

Žemiau pateikiamas *in vitro* atpalaidavimo tabletėje profilis:

Laikas (min)	Atpalaiduota (%)
0	0
60	33
240	75
600	99
720	100.

5 PAVYZDYS

Kiekviena šerdis turi:

	mg/tabletei
Betahistino 2 HCl	64,00
Bevandenės citrinų rūgšties	12,00
Hidroksipropilmetilceliuliozės, mažo klampumo	120,00
Hidroksipropilmetilceliuliozės, didelio klampumo	120,00
Mikrokristalinės celiuliozės	172,00
Talko	30,00
Kvarco nuosėdų	2,00

Parengtinės dangos sluoksnis (45 mg) turi:

Hidroksipropilceliuliozės, didelio klampumo	4,5
Talko	40,5.

Žemiau pateikiamas *in vitro* atpalaidavimo tabletėje profilis:

Laikas (min)	Atpalaiduota (%)
0	0
60	27
240	62
600	97
720	100.

6 PAVYZDYS

Kiekviena šerdis turi:

	mg/tabletei
Betahistino 2 HCl	64,00
Bevandenės citrinų rūgštis	12,00
Alginato	240,00
Mikrokristalinės celiuliozės	172,00
Talko	30,00
Kvarco	2,00

Parengtinės dangos sluoksnis (55 mg) turi:

Talko	5,00
Alginato	50,00.

Žemiau pateikiamas *in vitro* atpalaidavimo tabletėje profilis:

Laikas (min)	Atpalaiduota (%)
0	0
60	44
240	62
600	97
720	101.

7 PAVYZDYS

Kiekviena šerdis turi:

	mg/tabletei
Betahistino 2 HCl	64,00
Bevandenės citrinų rūgštis	12,00
Hidroksipropilceliuliozės, mažo klampumo	120,00
Hidroksipropilceliuliozės, didelio klampumo	120,00
Mikrokristalinės celiuliozės	172,00
Talko	30,00
Kvarco	2,00
Parengtinės dangos sluoksnis (55 mg) turi:	
Hidroksipropilceliuliozės, didelio klampumo	5,0
Talko	50,00.

Žemiau pateikiamas *in vitro* atpalaidavimo tabletėje profilis:

Laikas (min)	Atpalaiduota (%)
0	0
60	21
240	67
600	89
720	100.

8 PAVYZDYS – 2 pavyzdžio kompozicijos stabilumas

2 pavyzdžio kompozicija ištirta paspartinto stabilumo bandymuose. Rezultatai, pateikti lentelėje žemiau parodo, kad pagal nurodytas sąlygas nevyksta joks skilimas iki bandymo pabaigos (3 mėnesiai).

Temperatūrinės sąlygos	Mėnesiai	Pagrindinis skilimo produktas
	0	Nenustatytas
40 °C+75 % sd*	1	Nenustatytas
	3	Nenustatytas
25 %+60 % sd*	3	Nenustatytas
30 °C+60 % sd*	3	Nenustatytas

* santykinis drėgnis

1. Betahistino reguliuojamo atpalaidavimo tabletės, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos apima:

a) šerdį, apimančią betahistiną, organinę arba neorganinę rūgštį ir hidrofilinį polimerą arba hidrofilinių polimerų mišinį;

b) pirmąjį dangos sluoksnį (parengtinę dangą), moduluojantį ir efektyviai pagerinantį betahistino atpalaidavimą, apimantį hidrofilinį polimerą ir vandenyje netirpų užpildą;

c) pasirinktinai, antrąjį dangos sluoksnį, apimantį hidrofilinius polimerus ir dažiklius.

2. Reguliuojamo atpalaidavimo tabletės pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos apima šerdį a) ir dangos sluoksnį b) (parengtinę dangą).

3. Reguliuojamo atpalaidavimo tabletės pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos apima šerdį a) ir dangos sluoksnius b) (parengtinę dangą) ir c).

4. Tabletės pagal bet kurį nuo 1 iki 3 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos turi 4-100 mg aktyviojo ingrediento.

5. Tabletės pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos turi 8-64 mg betahistino hidrochlorido.

6. Tabletės pagal bet kurį nuo 1 iki 5 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose hidrofiliniai polimerai yra parinkti iš akrilo rūgšties polimerų arba kopolimerų, krakmolo polimerinių darinių, polietilenglikolių, alginatų, celiuliozės, ir jų darinių (eterių, esterių ir druskų).

7. Tabletės pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose hidrofilinis polimeras yra hidroksipropilceliuliozė.

8. Tabletės pagal bet kurį nuo 1 iki 7 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose hidrofilinio polimero procentinė dalis kinta nuo 5 iki 60 %, skaičiuojant nuo tabletės galutinės masės.

9. Tabletės pagal bet kurį nuo 1 iki 8 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose organinė arba neorganinė rūgštis šerdyje turi pKa reikšmę, kintančią nuo 0,5 iki 8.

10. Tabletės pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose rūgštis yra citrinų rūgštis bet kurioje hidratuotoje formoje.

11. Tabletės pagal bet kurį nuo 9 iki 10 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos jose rūgšties procentinė dalis gali būti iki 15 masės %, skaičiuojant nuo tabletės masės.

12. Tabletės pagal bet kurį nuo 2 iki 12 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose parengtinės dangos kompozicija kinta nuo 1 polimero dalies/1 vandenyje netirpaus užpildo daliai iki 1 dalies/40 šio užpildo dalių, geriau, kai nuo 1 dalies iki 10-20 šio užpildo dalių.

13. Tabletės pagal bet kurį nuo 2 iki 12 punktų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose pirmosios dangos kompozicija kiekvienai tabletei kinta nuo 2 mg iki 150 mg, geriau, kai mažiau už 100 mg/tabletei.

14. Tablečių pagal nuo 1 iki 13 punktų gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima sekančias pakopas:

a) betaistino, be jokio hidrofobinio išankstinio apdorojimo hidrofilinio polimero(ų) ir rūgšties priedo, šlapiąjį granuliavimą ir po to einantį džiovinimą;

b) granuliatu, gauto a) pakopoje, sumaišymą su hidrofiliniais junginiais ir su tinkamais užpildais;

c) mišinio, gauto b) pakopoje, suslėgimą;

d) tablečių, gautų c) pakopoje, padengimą polimeru naudojant kodispersiją, tinkamame garinimo aparate, bent jau vieno hidrofilinio polimero su vandenyje netirpiu užpildu.

15. Būdas pagal 15 punktą, b e s i s k i r a n t i s tuo, kad jame parengtinėje dangoje praktiškai vandenyje netirpus užpildas yra parinktas iš talko, titano dioksido, kalcio druskų, lakų, kvarco, krakmolo, ir jų darinių.