

# PATENTOVÝ SPIS

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-2082**  
(22) Přihlášeno: **15.12.2000**  
(30) Právo přednosti: **17.12.1999 FR 1999/9915960**  
(40) Zveřejněno: **11.09.2002**  
**(Věstník č. 9/2002)**  
(47) Uděleno: **25.06.2008**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **06.08.2008**  
**(Věstník č. 32/2008)**  
(86) PCT číslo: **PCT/FR2000/003546**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/043747**

(11) Číslo dokumentu:

## 299 461

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61K 9/22** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61J 3/10** (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 5334392; JP 61212517; EP 0673649; GB 2084019; US 4226849; US 4407801; US 4755544.

(73) Majitel patentu:

LES LABORATOIRES SERVIER, Courbevoie Cedex,  
FR

(72) Původce:

Huet De Barochez Bruno, Ingre, FR  
Dauphant Claude, Olivet, FR  
Wuthrich Patrick, Orléans, FR

(74) Zástupce:

Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Matricová tableta umožňující prodloužené  
uvolňování trimetazidinu po orálním podání**

(57) Anotace:

Řešení se týká matricové tablety umožňující prodloužené  
uvolňování trimetazidinu nebo jeho adiční soli  
s farmaceuticky přijatelnou kyselinou po orálním podání, které  
se reguluje polymerem na bázi derivátu celulózy.

**CZ 299461 B6**

**Matricová tableta umožňující prodloužené uvolňování trimetazidinu po orálním podání**Oblast techniky

5

Tento vynález se týká matricové tablety umožňující prodloužené uvolňování trimetazidinu nebo jeho adiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou po orálním podání.

10

Trimetazidin (1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin je sloučenina, která udržováním energetického metabolismu buněk vystavených hypotoxii nebo ischemii brání kolapsu intracelulární hladiny adenosintrifosfátu (ATP). Tím zajišťuje fungování iontových pump a transmembránový průnik sodíku a draslíku a zachování buněčné homeostázy.

15

Dosavadní stav techniky

Trimetazidindihydrochlorid se dnes terapeuticky užívá pro profylaktickou léčbu kritických stavů anginy pectoris, v případě chorioretinálních ataků a pro léčbu závratí cévního původu (Ménièreova nemoc, ušní šelesty).

20

Trimetazidindihydrochlorid se až dosud podává orálně v dávkách od 40 do 60 mg/den v tabletách obsahujících 20 mg aktivní složky nebo jako roztok pro orální aplikaci obsahující 20 mg aktivní přísady/ml. Obě formy jsou lékové formy s bezprostředním uvolňováním. Patent FR 2 490 963 popisuje tabletovou formu s bezprostředním uvolňováním. Trimetazidindihydrochlorid se rychle absorbuje a rychle je eliminován z těla, jeho biologický poločas v plazmě je nižší než 6 hodin, což má za následek, že se podávání účinné látky musí rozdělit na 2 až 3 podání denně, má-li se zajistit udržení dostatečných hladin v plazmě. Nejčastěji vyžadovaný dávkovací režim při léčbě je tři tablety denně. Častější denní podání přináší riziko, že na braní léku zapomene buď pacient s aktivním životním stylem nebo starší pacienti, kteří již berou více léků.

30

Podstata vynálezu

35

V důsledku rychlého vstřebávání a šestihodinového poločasu jsou důsledkem brání lékových forem s bezprostředním uvolňováním nízké hladiny v krvi před dalším podáním. Je známo, že je důležité udržovat účinnou ochranu myokardu během celé 24-hodinové periody a zvláště v časných ranních hodinách, kdy má ischemie nejzávažnější příznaky. Protože se lékovými formami s bezprostředním uvolňováním nedocílí úplného pokrytí denní potřeby, vyvinul přihlašovatel lékovou formu s řízeným uvolňováním umožňující dokonalé 24-hodinové pokrytí a zajišťující dostatečnou hladinu v krvi mezi dvěma podáními při zachování účinnosti trimetazidinu, přičemž po každém podání zůstává velký plazmový pík, udržující energetický metabolismus buňky vystavené hypoxii a ischemii a bránící snížení intracelulární hladiny ATP.

40

45

Rovněž umožňuje prevenci periferních vasodilatačních efektů, přičemž stabilizuje průtok krve a tonus.

50

Nová formulace podle vynálezu též zachovává pozitivní charakteristiky formulace popsané v patentu FR 2 490 963, přičemž umožňuje lepší pokrytí denní potřeby, což má za následek lepší kompliance a trvalou ochranu.

Tento vynález se zejména týká matricové tablety umožňující řízené uvolňování trimetazidinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli po orálním podání, jež je složena z hydrofilní matrice, vyznačující se tím, že řízené uvolňování reguluje polymer na bázi celulóзовého derivátu.

5 Tato matricová tableta výhodně podávaná dvakrát denně umožňuje řízené uvolňování účinné látky, přičemž po každém podání zachovává velký plazmový pik. Umožňuje dosažení hladiny vyšší než 70 µg/l v plazmě pacienta po každém podání a udržení hladiny vyšší než 40 µg/l v plazmě do příštího podání, což se podstatně liší od působení tablety podle patentu FR 2 490 963 podávané třikrát denně.

10 Mezi deriváty celulózy podle vynálezu použité v matrici lze zmínit zejména étery celulózy jako je hydroxypropylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxymethylcelulóza, methylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza.

15 Je výhodné, když tímto derivátem celulózy je hydroxypropylmethylcelulóza. Polymer na bázi derivátu celulózy představuje 25 až 50 % celkové hmotnosti tablety.

20 Je možno užít hydroxypropylmethylcelulózy s viskozitou od 100 cP do 100 000 cP. Výhodná viskozita je 4000 cP.

25 Do hydrofilní matrice se přidávají různé přísady, například pojidla, ředidla, maziva a reologické přísady. Jako pojidlo se výhodně používá polyvidon. Obsah polyvidonu dosahuje 3 až 12 % celkové hmotnosti tablety. Jako ředidlo se výhodně používá dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, vykazující lepší tekutost a stlačitelnost než jiná ředidla, například monohydrát laktózy. Obsah hydrogenfosforečnanu vápenatého je od 25 do 75 % z celkové hmotnosti tablety.

30 Jako použitelná maziva lze zmínit – aniž by byl výčet omezující – stearát horečnatý, stearovou kyselinu, glycerylbehenát a benzoát sodný. Výhodným mazivem je stearát horečnatý. Konečně se jako reologická přísada výhodně používá koloidní oxid křemičitý.

Trimetazidin použitý v matricové tabletě podle vynálezu je výhodně ve formě dihydrochloridu.

35 Obsah trimetazidindihydrochloridu představuje 15 až 30 % celkové hmotnosti tablety, výhodně 15 až 18 %.

Odborník by nepochybně předpokládal, že kinetika uvolňování z matricových tablet bude záviset na povaze a množství základní složky matrice – již je v tomto případě derivát celulózy.

40 Nyní se však překvapivě zdá, že kinetika uvolňování účinné látky z matricové tablety podle vynálezu není ovlivňována ani množstvím ani druhem derivátu celulózy.

45 Různé připravené formulace užívající na jedné straně hydroxypropylmethylcelulózy s různými viskozitami a na druhé straně různá množství téhož typu hydroxypropylmethylcelulózy vykazovaly stejné kinetiky uvolňování, což vede k závěru, že existuje specifický synergismus mezi derivátem celulózy a trimetazidem.

50 Tento vynález se též týká způsobu přípravy matricové tablety. Matricová tableta se může připravit granulací za vlhka, po níž následuje lisování, granulací za sucha, po níž následuje lisování, nebo přímým lisováním. Je výhodné, když způsob přípravy představuje granulace za vlhka, po níž následuje lisování.

55 Granulace za vlhka se provádí smícháním trimetazidinu, polyvidonu a ředidla a následným zvlhčením této směsi. První stupeň umožňuje vznik hydrofilního prostředí v okolí aktivní přísady, jež je příhodné pro rozpouštění a také umožňuje maximálně uniformní jednotkovou dávku.

Ve druhém stupni se takto získaný granulát smísí s derivátem celulózy. Potom se ke směsi přidají mazivo a reologické činidlo. Třetí stupeň je lisování získané lubrikované směsi.

Podle potřeby jsou potom takto vytvořené tablety povlékány běžnými technikami povlékání.

Následující příklady vynález ilustrují, ale nikterak jej neomezuji. Matricové tablety popisované v příkladech se připravily následujícím způsobem:

- 5 – Stupeň A: Připraví se směs trimetazidinu, polyvidonu a dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého, následuje zvlhčení směsi dostatečným množstvím přečištěné vody, granulace a sušení granulátu.
- Stupeň B: Granulát získaný ve stupni A se smíchá s hydroxypropylmethylcelulózou.
- 10 – Stupeň C: Lubrikace směsi získané ve stupni B stearátem horečnatým a koloidním oxidem křemičitým jako mazivy.
- Stupeň D: Lisování lubrikované směsi získané ve stupni C na rotorovém tabletovacím lisu s cílem získat tablety s tvrdostí v rozmezí od asi 40 N do asi 160 N při měření lomu v průměru tablety.
- 15

#### Přehled obrázku na výkrese

20 Průměrnou koncentraci v plazmě ukazuje obrázek 1. Je znázorněna průměrná koncentrace trimetazidinu (v  $\mu\text{l}$ ) po jeho ústním podání ve formě jednak F<sub>3</sub> jednak IR (s bezprostředním uvolňováním) dvanácti zdravým dobrovolníkům.

25 Tato křivka jasně ukazuje, že léková forma F<sub>3</sub> umožňuje dosažení řízeného uvolňování při zachování velkého plazmového píku po každém podání.

Hladina v plazmě zjištěná po každém podání je asi 90  $\mu\text{g/l}$  a prakticky se neliší od hladiny získané s lékovou formou s bezprostředním uvolňováním. Na konci 24 hodin je hladina v plazmě větší než 40  $\mu\text{g/l}$ , zatímco v případě formulace s bezprostředním uvolňováním je jen asi 25  $\mu\text{g/l}$ .

30

#### Příklady provedení vynálezu

35 **Příklad 1**

Formulace různých matricových tablet obsahujících různá množství trimetazidinu

40 **Tabulka 1: Jednotkové kompozice 3 typů tablet**

Sloučenina	Množství (mg)		
	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>
Trimetazidindihydrochlorid	60	30	35
Hydroxypropylmethylcelulóza	112	74	74
Polyvidon	13,3	8,7	8,7

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého	92	85,9	80,9
Stearát hořečnatý	2,2	1	1
Bezvodý koloidní oxid křemičitý	0,5	0,4	0,4
Celková hmotnost tablet	280	200	200

## Příklad 2

5

Příklad 2 ukazuje, že různá množství hydroxypropylmethylcelulózy nemají vliv na kinetiku rozpuštění tablet

10 Tabulka 2: Jednotkové kompozice při proměnlivém množství HPMC

Sloučenina	Množství (mg)	
	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>
Trimetazidindihydrochlorid	35	35
Hydroxypropylmethylcelulóza	54	94
Polyvidon	10,1	7,3
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého	99,5	62,3
Stearát hořečnatý	1	1
Bezvodý koloidní oxid křemičitý	0,4	0,4
Celková hmotnost tablet	200	200

15

Tabulka 3 ukazuje procentuální množství uvolněné sloučeniny jako funkci času pro formulace F<sub>4</sub> a F<sub>5</sub>.

## Tabulka 3: Kinetika uvolňování

Čas (hodiny)	Množství uvolněné sloučeniny (%)	
	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>
1	41	38
2	59	59
3	80	77
4	97	96

20

## Příklad 3

5 Příklad 3 ukazuje, že různé typy hydroxypropylmethylcelulózy nemají vliv na kinetiku rozpouštění tablet.

Tabulka 4: Formulace/různé druhy HPMC

Sloučeniny	Množství (mg)		
	F <sub>3</sub>	F <sub>6</sub>	F <sub>7</sub>
Trimetazidindihydrochlorid	35	35	35
Hydroxypropylmethylcelulóza 4000 cP	74	-	-
Hydroxypropylmethylcelulóza 100 cP	-	-	74
Hydroxypropylmethylcelulóza 100.000 cP	-	74	-
Polyvidon	8,7	8,7	8,7
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého	80,9	80,9	80,9
Stearát hořečnatý	1	1	1
Bezvodý koloidní oxid křemičitý	0,4	0,4	0,4

10

Tabulka 5 ukazuje množství v procentech uvolněné sloučeniny jako funkci času pro formulace F<sub>3</sub>, F<sub>6</sub> a F<sub>7</sub>.

15

Tabulka 5: Kinetika uvolňování

Čas (hodiny)	Množství uvolněné sloučeniny (%)		
	F <sub>3</sub>	F <sub>6</sub>	F <sub>7</sub>
1	43	41	40
2	62	59	60
3	86	83	83
4	105	102	100

20

## Příklad 4

## Studie plazmové kinetiky

5

Plazmová kinetika se studovala po podání matricové tablety formulace F<sub>3</sub> popisované v příkladu 1 dvanácti zdravým dobrovolníkům. Podávání se provádělo 4 dny při dávkování dvě tablety denně. Plazmová kinetika tablety typu F<sub>3</sub> se srovnávala s kinetikou tablety s bezprostředním uvolňováním (IR) podávané 4 dny při dávkování tři tablety denně.

10

Jednotková formulace tablety s bezprostředním uvolňováním (IR) je tato:

Trimetazidindihydrochlorid	20 mg
Kukuřičný škrob	26 mg
15 Mannit	34 mg
Polyvidon	4 mg
Stearát horečnatý	1 mg
Mastek	5 mg

20

## PATENTOVÉ NÁROKY

25

1. Matricová tableta pro prodloužené uvolňování trimetazidinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, **vyznačující se tím**, že se prodloužené uvolňování reguluje použitím polymerního derivátu celulózy přítomného v matrici, vybraného z éterů celulózy, jako je hydroxypropylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxymethylcelulóza, methylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza.

30

2. Matricová tableta podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsah derivátu celulózy představuje 25 až 50 % celkové hmotnosti tablety.

35

3. Matricová tableta podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že též obsahuje pojidlo, ředidlo, mazivo a reologické činidlo.

4. Matricová tableta podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že pojidlo je polyvidon.

40

5. Matricová tableta podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že obsah polyvidonu je od 3 do 12 % celkové hmotnosti tablety.

6. Matricová tableta podle kteréhokoliv z nároků 3, 4 nebo 5, **vyznačující se tím**, že ředidlo je dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého.

45

7. Matricová tableta podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že obsah dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého je od 25 do 75 % celkové hmotnosti tablety.

50

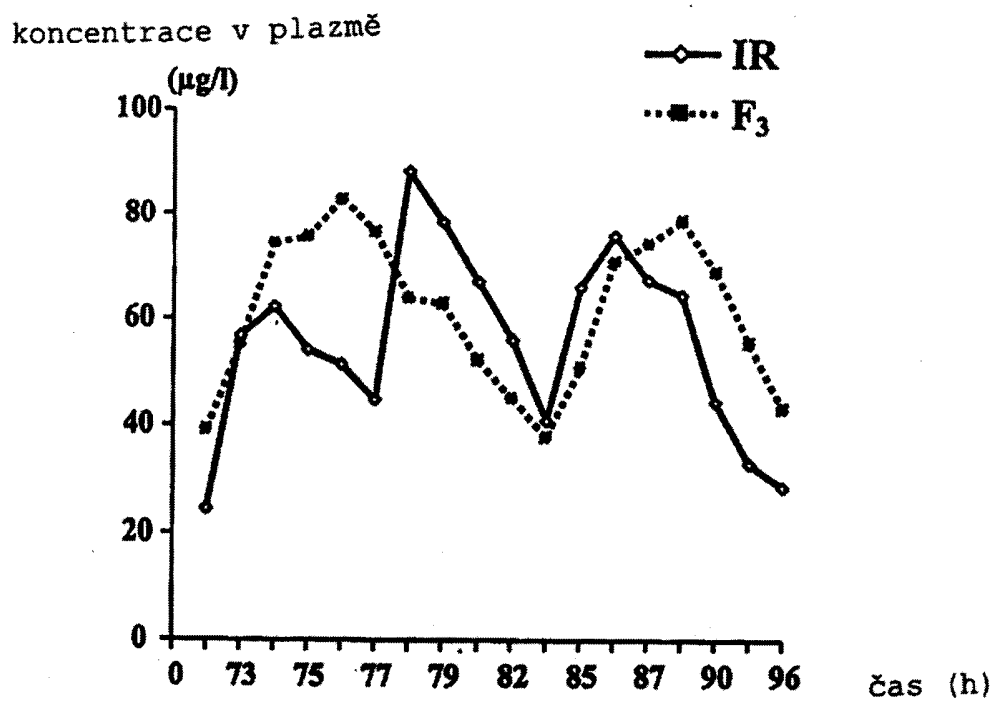
8. Matricová tableta podle kteréhokoliv z nároků 3, 4, 5, 6 nebo 7, **vyznačující se tím**, že mazivo je stearát horečnatý a reologické činidlo je bezvodý koloidní oxid křemičitý.

9. Matricová tableta podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že trimetazidin je ve formě dihydrochloridu.
- 5 10. Matricová tableta podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že obsah trimetazidindihydrochloridu je od 15 do 30 % celkové hmotnosti tablety.
11. Matricová tableta podle kteréhokoliv z nároků 9 nebo 10, **vyznačující se tím**, že obsah trimetazidindihydrochloridu je 17,5 % celkové hmotnosti tablety.
- 10 12. Matricová tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že obsahuje 35 mg trimetazidindihydrochloridu, 74 mg hydroxypropylmethylcelulózy, 8,7 mg polyvidonu, 80,9 mg dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého, 1 mg stearátu horečnatého a 0,4 mg koloidního oxidu křemičitého.
- 15 13. Matricová tableta podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že se podává dvakrát denně.
14. Způsob přípravy matricové tablety podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že:
- 20 – se provádí granulace za vlhka smísením trimetazidinu, polyvidonu a ředidla a zvlhčením směsi,
- takto získaný granulát se smísí s derivátem celulózy,
- potom se přidá mazivo a reologické činidlo,
- 25 – získaná směs se lisuje.
15. Matricová tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13 pro použití pro profylaktickou léčbu anginy pectoris, chorioretinálních ataků a pro léčbu závratí cévního původu.

30

I výkres





Obrázek 1: Plazmová kinetika trimetazidinu

Konec dokumentu