

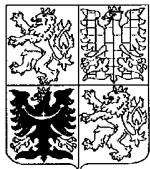
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 -4642

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.06.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.07.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/051401**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/IB98/00936**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/01113**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/48
A 61 K 31/135
A 61 P 25/00
A 61 P 39/00

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton,
CT, US;

(72) Původce:

Curatalo William John, Niantic, CT, US;
Shanker Ravi Mysore, Groton, CT, US;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Želatinové zapouzdření roztokové dávkovací
formy sertralinu**

(57) Anotace:

Dávkovací formy sertralinu zapouzdřené s vodou
nemísitelným vehikulem zkracují T_{max} a/nebo snižují postranní
účinky a/nebo snižují srážení sertralinu v prostředích využití
obsahujících chloridové ionty, jako je gastrointestinální trakt.

CZ 1999 - 4642 A3

20.12.99

1999-4642

Želatinové zapouzdřené roztokové dávkovací formy sertralinu

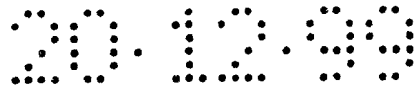
Vynález se týká zapouzdřené roztokové dávkovací formy sertralinu, která vykazuje vzhledem ke konvenčním bezprostředně uvolňovacím dávkovacím formám kratší dobu pro dosažení vrcholových krevních hladin po orálním dávkování a která také vykazuje snížené postranní účinky. Vynález se dále týká způsobu léčení psychiatrických a jiných nemocí zahrnujícího podávání sertralinu v takovéto dávkovací formě savcům včetně lidského pacienta při potřebě takového léčení.

Oblast vynálezu

Sertralin je selektivní znovuvychytávací inhibitor serotoninu (SSRI), který je vhodný jako antidepresivní a anorektický prostředek, a při léčení obsesivně kompulzivních poruch, posttraumatické stresové poruchy, úzkostných poruch a paniky. Sertralin je také vhodný pro léčení předčasné ejakulace, chemických závislostí, premenstruální dysforické poruchy a obezity.

Sertralin se většinou běžně předepisuje pro léčení depresivních nemocí v obecném dávkovém rozmezí 50 - 200 mg na den. Sertralin má poločas eliminace 23 hodin a dávkuje se jednou denně. Absolutní orální biodostupnost sertralinu dávkovaného jako Zoloft^R tablety je 54%. Tak je sertralin dobře absorbovaným léčivem a není zde obecně žádná motivace pokusit se zlepšit orální absorpci sertralinu.

V případě známých orálních dávkovacích forem bezprostředního uvolňování sertralinu je známo, že T_{max} , to je doba, ve které se dosáhne maximální koncentrace sertralinu v plasmě, je přibližně 6 až 7 hodin.



1999-4642

Obecně řečeno, takovéto několikahodinové trvání vytváří dlouhou T_{\max} . Bylo by užitečné mít dávkovací formy, které by byly dostupné, které by dodávaly sertralin způsobem, který působí že T_{\max} je menší než T_{\max} 7 hodin, typicky zjišťovaný pro běžně dostupné orální dávkovací formy bezprostředního uvolňování.

Zkrácení T_{\max} může vést ke snížení začátku antidepresivního působení. Zkrácený T_{\max} by byl zvláště užitečný při akutních indikacích jako je panika a předčasná ejakulace a také by mohl být užitečný při více chronických indikacích jako je deprese.

Pacienti jsou obecně zaváděni na sertralin pro deprese při dávkách 50 mg/den. Pacienti, kteří neodpovídají při 50mg dávce, dostávají vyšší dávky. Iniclace při dávkách větších než 50 mg je obecně nevhodná a nedává se, když je to možné, poněvadž se má obecně zato, že postranní účinky, jako je nevolnost, průjem a regurgitace jsou vážnější při vyšších dávkách. Když je to nutné, například vzhledem k toleranci na sertralinové postranní účinky vyskytlé u pacienta, mohou být dosaženy vyšší dávky pomalou titrací nahoru z nižších dávek.

Dávkovací forma, která vede ke kratší T_{\max} by mohla zvýšit účinnost, zvláště při akutních indikacích a tak takováto dávkovací forma může vytvořit další výhodu účinnosti při nižší dávce než dávkovací forma, která vede k delší T_{\max} . Při dávkování nižších dávek mohou být určité postranní účinky zlepšeny, například gastrointestinální postranní účinky, které jsou částečně nebo hlavně zprostředkovány místním kontaktem sertralinu se stěnami gastrointestinálního traktu.

Tak zlepšené dávkovací formy sertralinu, které umožňují orální dávkování sertralinu s relativně sníženými

postranními účinky a zkrácenou T_{\max} by umožnily širší terapeutickou aplikaci sertralinové terapie a v souhlase s tím by vytvořily významné zlepšení v dávkovací šíři a výhodě.

Formulace léčiv v roztoku v měkkých želatinových nebo tvrdých želatinových tobolkách jsou známy a dobře se o nich ví ve stavu techniky. Tyto dávkovací formy zahrnují ve vodě rozpustnou měkkou nebo tvrdou želatinovou vnější schránku, která zapouzdřuje vehikulum, ve kterém je léčivo rozpuštěno a/nebo suspendováno. Popis, který následuje, se týká výhodnosti uvádět "měkké gely" jako zkratku pro měkké želatinové tobolky. Rozumí se, že se diskuse týká stejně všech typů želatinových tobolek bez ohledu na tvrdost, měkkost atd.

Bylo určeno, že kapacita tenkého střeva absorbovat sertralin je vysoká. Při humánní duodenální infuzi bylo určeno, že konstanta sertralinové vnitřní absorpční rychlosti (ARC) je větší než $0,025 \text{ min}^{-1}$. Poločas absorpce může být vypočten jako $0,693/\text{ARC}$, což dává hodnotu menší než 27,7 min. Protože většina absorpčního procesu by byla vyšší o 3 absorpční poločasy, teoretická T_{\max} pro intestinální dávkovaný sertralin je menší než 83 minut. Umožnění pro žaludeční vyprázdnění orálně dávkovaného roztoku, by měla být T_{\max} pro orálně dávkovaný sertralin pod 1,5 hodiny. Tak by měl sertralin vykazovat velmi krátkou T_{\max} .

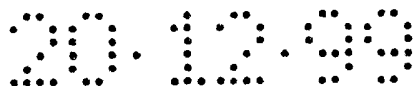
Dále bylo určeno, že dávkování vodného roztoku sertralinu přímo do žaludku lidí vede k T_{\max} 7 hodin, jak je demonstrováno v příkladu 1. Tento výsledek by vedl někdy k závěru, že orální dávkování měkkogelově zapouzdřených roztoků sertralinu by nemělo účinkovat na snížení T_{\max} , ve vztahu k běžně známým dávkovacím formám tuhých tablet. Navíc v příkladu 1 je demonstrováno, že přímé dodání jakéhokoli vodného sertralinového roztoku do dvanáctníku vede k T_{\max} 3,7 hodin,

což je asi polovina T_{\max} hodnoty zjištěné po žaludečním dávkování roztoku (7 hodin) ale stále mnohem delší než je teoretická T_{\max} očekávaná od 0,693/ARC.

Velmi málo léčiv je formulováno jako roztoky v želatinových tobolkách vlivem rozpustnostních omezení. Léčivo, aby bylo kandidátem pro měkce gelové formulace, potřebuje být vysoce rozpustné a chemicky stabilní v měkce gelovém použitém vehikulu. Většina běžných měkce gelových rozpouštědel nebo vehikulů jsou s vodou nemísitelné triglyceridové rostlinné oleje jako je sezamový olej, kukuřičný olej a olivový olej, s vodou nemísitelné rafinované a syntetické a semi-syntetické oleje jako jsou triglyceridy známé jako Miglyoly[®], s vodou mísitelné alkoholy glycerin a propylenglykol a s vodou mísitelné polyethylenglykoly (PEG), které jsou kapalně při teplotě místnosti, jako je PEG-400.

Volba měkkogelového vehikula pro příslušné léčivo je obecně založena na dosažení rozpuštění terapeutické dávky v objemu tohoto vehikula, který vyhovuje při rozumně rozměrné měkce želatinové tobolce (například 0,8 ml nebo méně). Například pro 50 mg dávku léčiva, která by se hodila 0,8ml měkkého gelu, by se vyžadovala rozpustnost alespoň 50 mg/-0,8 ml nebo 62,5 mg/ml.

Není však praktické ukládat léčivo v roztoku do měkkého gelu při nasycené rozpustnosti léčiva, protože měkce želatinové pouzdro obsahuje vodu, která se může dostat do vehikula, což má za následek vysrážení léčiva, obecně zjišťovaného jako krystalizace léčiva na vnitřním povrchu tobolkového pouzdra. Tak jako obecné pravidlo je žádoucí udržovat rozpuštěné léčivo na přibližně 75 % nasycení (nebo méně) v roztoku v měkce gelové tobolce. 50mg dávka diskutovaná výše by měla tudíž mít rozpustnost v měkce gelovém vehikulu



alespoň 62,5 mg/ml děleno 0,75, tedy 83 mg/ml.

Toto rozpustnostní omezení je vážným omezením, které se zřídka odstraní a tudíž je to důvod, že velmi málo léčiv je formulováno jako roztoky v želatinových tobolkách.

Podstata vynálezu

Tento vynález vytváří zapouzdřené roztokové dávkovací formy sertralinu (1), které vykazují T_{\max} , která je nižší ve vztahu k T_{\max} vykazované běžně známými bezprostředně uvolňovacími sertralinovými tabletovými dávkovacími formami, které dodávají ekvivalentní přijímanou dávku (2) a/nebo které snižují jeden nebo více gastrointestinálních postranních účinku sertralinu a/nebo (3) které snižují ve vztahu ke srovnávací dávkové formě, vyrobené s vodou mísitelným vehikulem, srážení sertralinu v prostředí obsahujícím chloridové ionty, jako je žaludek, tenké střevo nebo in vitro zkušební kapalina, která simuluje takovéto prostředí.

Specifičtěji tento vynález vytváří dávkovací formu zahrnující želatinově zapouzdřenou kompozici obsahující sertralin nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl ve s vodou nemísitelném vehikulu. Vehikulum je výhodně kapalně při teplotě místnosti, ačkoli polotuhá vehikula, která jsou kapalná nebo obsahují kapalně fáze při savčí tělesné teplotě, například 35 až 38 °C, jsou také akceptovatelná.

Výhodná vehikula tohoto vynálezu mají rozpustnost sertralinu, která umožňuje požadované terapeutické dávkování, aby bylo rozpuštěno při 75%ním nasycení v 0,8 ml při teplotě místnosti. Jak je popsáno výše, pro dávkování 50 mg výhodné vehikulum bude mít rozpustnost sertralinu alespoň 83 mg/ml. Podobně pro 10mg nebo 100mg dávku výhodnější vehikulum bude

mít rozpustnost sertralinu alespoň 16,7mgA/ml nebo alespoň 167mgA/ml.

Tak jsou výhodná vehikula ta s vodou nemísitelná vehikula, ve kterých sertralin nebo jedna z jeho farmaceuticky akceptovatelných solí, je dosti rozpustný, aby se vytvořila dávka 10mgA nebo větší při 75%ním nasycení, v 0,8ml rozpouštědla. Tak výhodná vehikula vykazují rozpustnost sertralinu asi 16,7 mgA/ml nebo větší. Také vhodná v tomto vynálezu jsou vehikula, ve kterých sertralin tvoří suspenzi, pokud 50 % začleněného sertralinu je v roztoku ve vehikulu při savčí tělesné teplotě.

Vynález je překvapující, poněvadž zapouzdřené roztokové dávkovací formy jsou typicky formulovány pro léčiva a vitamíny, které mají extrémně nízkou rozpustnost ve vodě, například cyklosporin (6 mikrog/ml při 37 °C) a vitamin E (prakticky nerozpustný ve vodě). Je tudíž překvapující, že zapouzdřené roztoky sertralinu by byly hodnotné, poněvadž sertralin je považován za ve vodě rozpustnou sloučeninu. Rozpustnost sertralinhydrochloridu při pH žaludku je asi 3 mg/ml. To je výtečná rozpustnost léčiva ve vodě, která by obecně byla větší než dostatečná pro podporu rozpuštění a absorpce léčiv v dávkách stovek mg (viz Johnson a Swindell (1996), Pharmaceutical Research 13, 1795-1798, pro analýzu požadavků vodné rozpustnosti pro absorpci léčiva).

Dále aspartat, acetat a laktatová sůl sertralinu mají vyšší rozpustnosti ve vodě, přičemž laktat má nejvyšší rozpustnost z nich (125 mg/ml). Tak by nebyl žádný náklon k přípravě měkce želatinových formulací sertralinu nebo jeho solí, poněvadž sertralin není nízkorozpustné léčivo.

Bylo určeno, že roztoky určitých sertralinových solí

mohou tvořit špatně rozpustné gely v přítomnosti chloridového iontu. Například nasycený vodný roztok sertralinlaktátu (125 mg/ml) tvoří gel, kde koncentrace chloridového iontu překračuje asi 0,06 mol. Fyziologické koncentrace chloridu (0,15 M) vedou k tomu, že nasycený roztok sertralinlaktátu nebo sertralinacetátu se stává hustou pastovou tuhou látkou, která neteče. Toto zjištění chloridem vyvolaného sertralínového gelovatění bylo neočekávané.

Dále, sertralin je báze, která má nižší rozpustnost při intestinální pH než při žaludeční pH. Navíc, rozpustnost sertralinu je závislá na chloridovém iontu, s nižší zjištěnou rozpustností v přítomnosti chloridu. Neočekávaná tvorba sertralinových gelů, jak se má zato, je usnadněna, když vodná koncentrace sertralinu je vysoká, například když se rozpustí vysokorozpustný aspartát, acetát a laktátové soli.

I když neexistuje přání být vázán teorií, kdekoli v tomto popisu, má se zato, že měkce gelové formulace mohou zkrátit sertralinovou T_{\max} interferencí s chloridem vyvolaným gelovatěním sertralinu in vivo nebo interferencí se srážením nízkorozpustných sertralinových solí při intestinálním pH. Například měkce gelové vehikulum může působit při maskování sertralinu od prostředí obsahujícího chloridové ionty GI traktu až dokud nedosáhne tenkého střeva, kde se uvolní a rychle absorbuje, čímž se zkrátí T_{\max} .

Dávkovací forma podle tohoto vynálezu je tedy tvrdogelová nebo měkce gelová tobolka obsahující roztok nebo suspenzi obsahující sertralin nebo farmaceuticky akceptovatelnou sůl sertralinu, rozpuštěnou ve s vodou nemísitelným vehikulumem.

"S vodou nemísitelný" znamená, že vehikulum, tvoří oddělenou fázi, když se přidá do vodného prostředí.

Příslušná s vodou nemísitelná fáze vytvořená vehikulem nebo název použitý k identifikaci této fáze se nepovažuje za zvlášť důležitý. Tato fáze může být emulze, mikroemulze, nebo může jinak tvořit fázově oddělené kapičky ve vodném prostředí gastrointestinálního traktu.

Jak je dále diskutováno a popsáno, vehikulum může také tvořit mícely ve vodném prostředí. Mícely, protože mají polární zevnějšek a nepolární vnitřek, tvoří micelární roztoky a jsou ne zcela technicky popsány jako s vodou nemísitelné. Avšak, i když neexistuje přání se vázat teorií, má se zato, že nepolární hydrofobní vnitřek mícely působí k maskování sertralinu ve vodném GI traktu a že vzhledem k jejich hydrofobnímu vnitřku jsou mícely operativně ekvivalentní nebo funkčně podobné jinak fázově separovaným, ve vodě nemísitelným vehikulům pro účely tohoto vynálezu. Tak jakékoli vehikulum, které tvoří mícely ve vodném prostředí, se považuje za "s vodou nemísitelné" pro účely tohoto vynálezu.

Výraz "požívání" jak je zde použit, je v podstatě synonymní s "polykáním".

Množství sertralinu, zapouzdřeného jako roztok nebo suspenze, v tvrdých nebo měkkých želatinových tobolkách, je výhodně alespoň 10 mgA a může být tak vysoké, jako 300mgA nebo více. Množství obsažené v dávkovací formě je výhodně 10 mgA až 150 mgA, výhodněji 10 mgA až 100 mgA. Dávkovací forma může být jednotná nebo rozdělena, například tvořená dvěma nebo více jednotkami (jako jsou tobolky, které vzaty dohromady, tvoří dávkovací formu), které jsou brány buď ve stejné době nebo v přibližně stejné době.

Sertralin může být použit v dávkovacích formách tohoto vynálezu ve formě své báze nebo farmaceuticky acceptovatelných solí a také v bezvodé stejně jako hydratovaných formách.

Všechny takovéto formy mohou být použity v rozsahu tohoto vynálezu. Použitý sertralin je výhodně volná báze, hydrochlorid, aspartat, acetat nebo laktat. Poslední tři soli jsou popsány v běžně postoupené přihlášce registrační číslo PC9337JTJ, což je PCI přihláška a ta se zde začleňuje odkazem ve své celistvosti.

Odkaz na "sertralin" ve výrazech terapeutických množství v nárocích se vztahuje k aktivnímu sertralinu, což je zde zkráceno jako "mgA", to je aktivní sertralin, to je ne solná, ne hydratovaná volná báze, mající molekulovou hmotnost 306,2. "mgA" může být snadno převedeno na ekvivalentní hmotnost pro jakoukoli solnou nebo hydrátovou formu, když je třeba.

V dalším aspektu vynález vytváří způsob léčení nemoci přístupné léčení sertralinem, zahrnující podávání osobě při potřebě takovéhoho léčení, dávkovací formy obsahující zapouzdřený roztok nebo suspenzi terapeuticky účinného množství sertralinu nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli ve s vodou nemísitelným vehikulem. Takovéto nemoci zahrnují nemoci známé ve stavu techniky jako nemoce, které mohou být léčeny sertralinem včetně těch, které byly uvedeny výše.

Je cílem tohoto vynálezu vytvořit dávkovací formu sertralinu, která má kratší T_{max} než konvenční sertralinové dávkovací formy, čímž se umožňuje rychlejší objevení sertralinu v krevním proudu a potenciálně rychlejší terapeutický účinek. Rychlejší terapeutický účinek je zvláště důležitý při akutních indikacích jako je ameliorace, paniky nebo předčasné ejakulace.

Dalším cílem tohoto vynálezu je vytvoření dávkovací formy sertralinu, která snižuje srážení sertralinu v zažívacím prostředí obsahujícím chloridové ionty, jako je žaludek

nebo tenké střevo nebo v in vitro simulovaných žaludečních tekutinách obsahujících chloridové ionty, ve vztahu k dávkovací formě identické k této dávkovací formě s výjimkou toho, že obsahuje s vodou nemísitelné vehikulum namísto s vodou nemísitelného vehikula.

Detailní diskuse

Požadovaná rozpustnost sertralinu nebo příslušné farmaceuticky akceptovatelné soli v příslušném použitém vehikulu závisí na množství sertralinu požadovaného pro měkký gel. Tobolky tohoto vynálezu typicky mají objem 1,5 ml nebo menší. Výhodné tobolky tohoto vynálezu mají objem 1 ml nebo menší. Výhodnější tobolky mají objem 0,8 ml nebo menší. Více než 1 tobolka mohou být dávkovány současně k dosažení terapeutické dávky.

Dávkovací forma tohoto vynálezu v jeho nejjednodušší formě může být připravena rozpuštěním terapeutického množství sertralinové báze nebo jedné z jeho solí, výhodně hydrochloridu, aspartatu, acetatu nebo laktatové soli, ve vhodném vehikulu a zapouzdření tohoto roztoku v měkké nebo tvrdě želatinové tobolce konvenční metodologií.

Sertralinová vehikula tohoto vynálezu zahrnují rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, které tvoří nemísitelné kapičky mikroemulze nebo mycely, když jsou přidány do vody. Jednotlivá rozpouštědlová vehikula, ve kterých se rozpouštědlo rozpouští ve vodě jako molekulární monomery, nejsou vhodná jako vehikula v tomto vynálezu. Takováto jednoduchá s vodou mísitelná rozpouštědla jako je ethanol nebo PEG-400, která se rozpouštějí molekulárně ve vodě, nejsou vhodná.

Avšak takováto s vodou mísitelná rozpouštědla mohou být obsažena v sertralinovém vehikulu (například k zvýšení rozpustnosti sertralinu) jako menší složky, například méně než asi 30 % celkového objemu vehikula.

S vodou nemísitelná rozpouštědla tohoto vynálezu zahrnují s vodou nemísitelné oleje včetně glyceridových rostlinných olejů, jako je saflorový olej, sezamový olej, olivový olej, kukuřičný olej, ricinový olej, kokosový olej, bavlníkový olej, sojový olej a podobně. Také zahrnují syntetické a semisyntetické středně řetězcové triglyceridové oleje jako jsou oleje prodávané pod ochrannou značkou Miglyol^R (Huls-America, Piscataway, New Jersey) nebo Captex^R (Abitec Corp., Columbus, Ohio). Příklady triglyceridů kaprylové/kaprinové kyseliny (Miglyol^R-810, Miglyol^R-812, Captex^R-300, Captex^R-355) a triglyceridy kaprylové/kaprinové/linoleové kyseliny (Miglyol^R-818). Také jsou zahrnuty dlouhořetězcové triglyceridové oleje jako je triolein a jiné směsně řetězcové triglyceridy, které jsou kapalné při teplotě místnosti. Je také zahrnut minerální olej.

S vodou nemísitelná rozpouštědla také zahrnují monoglyceridy a diglyceridy jako jsou ty, které jsou prodávány pod ochrannými značkami Capmul^R (Abitec Corp., Columbus, Ohio) a Imwitor^R (Huls America, Piscataway, New Jersey). Příklady jsou monoolein (Capmul-GMO), mono a diglyceridy oktanové a dekanové kyseliny (Imwitor-742, Capmul-MCM) a monooktanoin (Imwitor-308) a podobně.

Mohou být také použity směsi mono-, di-, a/nebo triglyceridů.

Výhodné oleje jsou kapalné při teplotě místnosti. Výhodné mono-, di- a triglyceridy jsou ty, které mají průměr-

ný acylový řetězec o délce 4 až 18 uhlíků, výhodněji 6 až 14 atomů uhlíku.

Vhodná vehikula dále zahrnují různé kapalně estery krátkořetězcových kyselin a alkoholů, jako je propylenglykol-ester, kaprylové a/nebo kaprinové kyseliny (Miglyol-840, Captex-200). Mastné kyseliny, které jsou kapalně při teplotě místnosti nebo tělesné teplotě, jako je kyselina kaprylová, kaprinová, laurová kyselina, kyselina olejová nebo kyselina linoleová, jsou také vhodné.

Dále vhodná vehikula zahrnují polotuhá vehikula jako jsou vehikula prodávána pod ochrannou značkou Gelucire[®]. Příklady jsou PEG-32-glyceryllaurat (Gelucire 44/14) a glycerolestery mastných kyselin (Gelucire 33/01).

Dále výhodná vehikula také zahrnují surfaktanty a emulgátory, které mají kapacitu rozpouštět sertralin. Tyto surfaktanty a emulgátory tvoří micely, když se smíchají s vodným médiem. Příklady jsou polysorbat-80, nonylfenoxypolyoxyethyleny, dioktylsulfosukcinat sodný, PEG-6 glycerylmonooleat (Labrafil M-1944-CS), PEG-6 glyceryllinoleat (Labrafil M-2125-CS) a podobně.

Jak je popsáno výše, výhodná vehikula jsou ta, která mohou rozpustit sertralin nebo kteroukoli z jeho farmaceuticky akceptovatelných solí v koncentraci asi 16,7 mg/ml nebo větší. Jak je uvedeno v příkladu 4, který je uveden dále, určitá zapouzdřovací vehikula mají vyšší kapacitu než jiná pro udržení sertralínu v roztoku po smísení formulace s prostředím obsahujícím chloridové ionty jako jsou simulované gastrointestinální obsahy.

Výhodnější vehikula jsou ta, která inhibují srážení

sertralinu v přítomnosti buď 0,1N HCl nebo fosfátem pufovaného solného roztoku, pH 5,8, určeno jak je popsáno v příkladu 4. Tato zapouzdřovací vehikula jsou výhodnější, poněvadž minimalizují srážení nebo gelovatění sertralinu v prostředí použití, například při gastrointestinálním průchodu, čímž se maximalizuje rychlost, se kterou se sertralin může objevit v krevním proudu po dávkování. Dokonce, když tato výhodná vehikula ne úplně nebo téměř úplně zabraňují srážení sertralinu, když se smíchají s modelovými fyziologickými tekutinami obsahujícími chloridové ionty, jakýkoli účinek na míru sertralinového srážení je výhodný.

In vivo, intestinální stěna má vysokou kapacitu pro rychlé absorbování sertralinu, vyjádřenou vysokou konstantou absorpční rychlosti (ARC). Jakákoli formulace, která pomáhá udržet sertralin v roztoku, dokonce dočasně, bude užitečná, poněvadž srážení a absorpce soutěží v dostupnosti rozpuštěného sertralinu.

Výhodnější vehikula podle tohoto kritéria jsou rostlinné oleje jako je saflorový olej a olivový olej, středněřetězcové triglyceridy, jako jsou kaprylové/kaprinové triglyceridy, mono- a diglyceridy zahrnující středně řetězcové mono- a diglyceridy, acylované polyoly, jako je propylenglykol-dikaprylat/kaprat, mastné kyseliny jako je kyselina olejová a surfaktanty jako je polysorbat-80.

Nejvýhodnější vehikula, jak je znázorněno v příkladu 4, jsou ta, která inhibují srážení sertralinu v 0,1N HCl a v fosfátem pufovaném solném roztoku, pH 5,8. Ta zahrnují středně řetězcové (to je 6 až 14 atomů uhlíku na řetězec) triglyceridy, jako jsou kaprylové/kaprinové triglyceridy, mono- a diglyceridy včetně středněřetězcových mono- a di-

glyceridů, acylované polyoly jako je propylenglykol, di--
kaprylat/kaprat, mastné kyseliny jako je kyselina olejová,
a surfaktanty, jako je polysorbat-80. Nejvýhodnější vehikula
mají kapacitu solubilizovat sertralinhydrochlorid v prostře-
dí použití, čímž se minimalizuje srážení této soli ve fyzi-
ologických roztocích obsahujících chloridy, bez ohledu na
to, zda sertralin byl původně dávkován jako volná báze, hyd-
rochloridová sůl nebo jiná farmaceuticky akceptovatelná sůl.
Nejvýhodnější vehikula vykazují rozpustnost hydrochloridové
soli sertralinu větší než asi 0,1 mgA/ml (pro inhibici sráže-
ní sertralinu ve fyziologických tekutinách), navíc k vykázaní
rozpustnosti sertralinu větší než asi 16,7 mgA/ml pro jakou-
koli formu sertralinu (pro umožnění dávkování 10 mgA nebo
více v 0,8ml želatinové tobolce).

Tak vehikula, vhodná v tomto vynálezu, jsou s vodou
nemísitelná a mohou být obecně řazena ve vzrůstajícím pořadí
preferenze následovně:

1. vhodná s vodou nemísitelná vehikula,
2. výhodná - kategorie (1) - vehikula, ve kterých jakákoli
forma sertralinu (to je volná báze nebo jakákoli adiční
sůl s kyselinou) vykazuje rozpustnost alespoň 16,7 mgA/ml,
3. výhodnější - kategorie (2) - vehikula, která ve vztahu
k s vodou mísitelným vehikulům, snižují srážení jakékoli
sertralinu v simulované žaludeční tekutině obsahující
chloridové ionty, jako je 0,1N HCl nebo v intestinální
tekutině, která je simulována a obsahuje chloridové ionty,
jako je 50mM fosfatový pufr, pH 5,8, obsahující 0,15 M
chloridu sodného,
4. nejvýhodnější - kategorie (2) - vehikula, která ve vztahu
k s vodou mísitelným vehikulům snižují srážení jakékoli
formy sertralinu v simulované žaludeční tekutině obsahují-

cí chloridové ionty, jako je 0,1M HCl a v simulované intestinální tekutině obsahující chloridové ionty, jako je 50mM fosfatový pufr, pH 5,8, obsahující 0,15M chloridu sodného.

S vodou nemísitelná rozpouštědla mohou být smíšena se surfaktanty a emulgátory, aby se vyvolala spontánní formace malých nebo mikroskopických kapiček vehikula, například mikroemulze, když se s vodou nemísitelné rozpouštědlo/emulgátorové vehikulum smíchá s vodou jako v gastrointestinálním traktu. Takovéto směsi zahrnují směsi triglyceridů nebo mono- a diglyceridů s polysorbát, například Capmul[®]-MCM a polysorbat-80 nebo směsi Miglyol[®]-812 a polysorbat-80 v poměrech od 99:1, resp. až 50:50. Dále vhodné směsi zahrnují směsi mono-, di- a triglyceridů s polysorbát, například Capmul-MCM/Miglyol-812/polysorbat-80, ve kterých Capmul-MCM vytváří 40 až 80 % vehikula, se zbytkem, kterým je jakákoli kombinace Miglyolu-812 a polysorbátu-80.

Dále vhodné směsi zahrnují rostlinný olej a surfaktant, například olivový olej/polysorbat 80 v poměrech 99:1 až 50:50 nebo kukuřičný olej/Labrafil-M-2125-CS v poměrech 99:1 až 50:50. Polyethylenglykoly (typicky o průměrné molekulové hmotnosti 200 až 600) a jiná s vodou mísitelná rozpouštědla jako glycerin, ethanol, propylenglykol, mohou být zahrnuta v množstvích až do 30 % vehikula, aby se optimalizovala rozpustnost sertralinu ve vehikulu nebo pro zvýšení viskozity vehikula k pomoci při plnění tobolky.

Roztoky sertralinu ve vehikulech výše popsaných typů jsou zapouzdřeny v měkce želatinových tobolkách nebo jsou zapouzdřeny v tvrdých želatinových tobolkách. Jestliže jsou zapouzdřeny v tvrdých želatinových tobolkách je výhodné, aby spára mezi dvěma kusy pouzdra byla utěsněna, například

proužkem želatiny k prevenci úniku. Zapouzdření v měkké želatině je dobře známé a je popsáno v "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" od L.Lachmana, H.Liebermana a J.Kaniga, Lea and Febiger, vydavatel.

Dávkovací formy tohoto vynálezu pro orální podávání vedou ke snížení T_{\max} o alespoň 0,5 hodiny, výhodně alespoň 1 hodinu, výhodněji alespoň 1,5 hodiny ve vztahu s bezprostředně uvolňovacími sertralinovými tabletami, například Zoloft[®] tabletami. K testování, zda dávkovací forma snižuje T_{\max} může být provedena křížová klinická studie u 12 nebo více zdravých vyhledových lidských dobrovolníků. Jedna polovina skupiny obdrží testovanou sertralinovou dávkovací formu a jedna polovina skupiny obdrží bezprostředně uvolňovací sertralinovou dávkovací formu (například Zoloft tablety) ve stejné dávce. Odebere se krev v příslušných dobách před a po dávce a krevní koncentrace sertralinu se určí příslušnou zkouškou jak je popsáno dále v příkladech.

Po vymývací periodě alespoň 1 týden každá skupina obdrží alternativní dávkovací formu a sertralinové koncentrace v krvi se určí jako dříve. T_{\max} (pro bezprostředně uvolňovací dávkovací formu) minus T_{\max} (pro testovanou dávkovací formu) se určí pro každý subjekt. Tyto rozdíly se pak zprůměrují, čímž se získá průměrný T_{\max} rozdíl. Jestliže je tato hodnota větší než 0,5 hodiny, pak je dávkovací forma dávkovací formou tohoto vynálezu. Jestliže je tato hodnota větší než 1 hodina, pak je dávkovací forma výhodnou dávkovací formou tohoto vynálezu.

Pro objasnění je opatřena následující informace:

1. specifikace množství v procentech (%) znamená hmotnostní procenta vztažená na celkovou hmotnost, pokud není stanoveno jinak,

2. "prostředí použití" znamená vodné prostředí gastrointestinálního traktu,
3. "mgA" se týká miligramů aktivního sertralinu, ekvivalentního volné bázi.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Tento příklad demonstruje, že absorpce sertralinu se liší, když je sertralin dávkován přímo do různých částí gastrointestinálního traktu. Zejména tento příklad demonstruje, že dodávání sertralinu přímo do duodena vede k rychlejšímu dosažení vrcholových hladin sertralinu v plasmě ve srovnání s obvyklejším orálním dávkováním do žaludku. To ukazuje, že T_{max} může být snížena změnou formulace sertralinu a není omezena na 6 až 7 hodin postabsorpčními metabolickými jevy. Tento příklad dále demonstruje, že dodávka vodného roztoku sertralinu přímo do žaludku nevede ke snížení T_{max} ve vztahu ke dávkováním bezprostředně uvolňovacích tablet. Tak orální dodávání sertralinu v zapouzdřeném roztoku, který je s vodou mísitelný, nemá za následek snížení T_{max} ve vztahu k běžně známým bezprostředně uvolňovacím sertralinovým tabletám.

Dvě skupiny 6 dobrovolníků byly dávkovány 200 mg sertralinu nebo placebo rozdílnými čtyřcestnými křížovými režimy. Dávkování bylo pomocí (1) orálních tablet nebo (2) infuzí roztoku skrz nasoenterickou trubici do žaludku, duode-

na nebo ileocekální oblasti tenkého střeva nebo (3) infuzí do příčného tračnicku pomocí anální intubace.

Při čtyřech rozdílných příležitostech skupina A obdržela (1) orální sertralinové bezprostředně uvolňovací tablety plus roztok placebo infuzovaný do žaludku, nebo (2) orální placebo tablety plus roztok sertralinu infuzovaný do žaludku nebo (3) orální placebo tablety plus sertralin infuzovaný do tenkého střeva v ileocekálním spojení, nebo (4) orální placebo tablety plus placebo roztok infuzovaný do tenkého střeva v ileocekálním spojení.

Při čtyřech rozdílných příležitostech skupina B obdržela (1) orální sertralinové bezprostředně uvolňovací tablety plus placebo roztok infuzovaný do duodena nebo (2) orální placebo tablety plus roztok sertralinu infuzovaný do duodena nebo (3) orální placebo tablety plus sertralin infuzovaný do příčného tračnicku nebo (4) orální placebo tablety plus placebo roztok infuzovaný do příčného tračnicku.

Orální dávka sertralinu byla podávána jako dvě 100mg Zoloft tablety. Infuze byly podávány jako 2 mg/ml roztok rychlostí 20 ml za minutu po dobu 5 minut.

Vzorky krve byly odebírány před dávkováním a 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 192 a 240 hodin po dávkování. Koncentrace sertralinu v plasmě byly určovány extrakcí sertralinu ze základní lidské plasmy do methyl-*tec*.butyletheru, načež následovala derivatizace k vytvoření trifluoracetylového aduktu. Analýza byla provedena kapilární plynovou chromatografií s detektorem elektronového záchytu.

Celková systemická expozice sertralinu byla určena

měření oblasti pod koncentrací sertralinu v plasmě proti časové křivce (AUC) pro každý subjekt v dané skupině a pak byla vypočtena střední AUC pro skupinu. C_{\max} je nejvyšší koncentrace sertralinu v plasmě dosažená v subjektu. T_{\max} je doba, ve které byla dosažena C_{\max} .

Plasmové farmakokinetické údaje pro tento příklad jsou prezentovány v tabulce 1.

Tabulka 1-1 představuje zjištěné průměrné C_{\max} , T_{\max} a AUC pro různé dávkovací režimy. Infuze do žaludku dává C_{\max} , T_{\max} a AUC hodnoty, které jsou podobné hodnotám získaným po orálním dávkování tablet (skupina A). To indikuje, že technika infuze není samotná příčinou jakékoli podstatné změny v farmakokinetice sertralinu. Dále to ukazuje, že doba požadovaná pro desintegraci a rozpuštění sertralinových tablet není faktorem při vyvolání dlouhé (7hodinové) T_{\max} .

Infuze do duodena dává hodnoty C_{\max} a AUC, které jsou podobné hodnotám zjištěným po orálním dávkování tablet. Avšak infuze do duodena (skupina B) poskytuje T_{\max} , které je překvapivě kratší než T_{\max} zjištěné po orálním dávkování tablet nebo žaludeční infuzi vodného roztoku sertralinu. To indikuje, že alterace metody orálního dávkování léčiva může vést k požadovanému snížení T_{\max} .

Tento příklad ukazuje, že maskování orální sertralinové dávky, dokud nevstoupí do duodena, může vést ke snížení T_{\max} . To také demonstruje, že T_{\max} , zjištěná při přímém duodenálním dávkování (3,7 hodiny) je delší než T_{\max} teoreticky možná pro léčivo s intestinální permeabilitou stejnou, jako je vykazovaná sertralinem (viz popis).

Tabulka 1-1

Farmakokinetika 200 mg sertralinu dodávaného do různých částí gastrointestinálního traktu

Skupina A

způsob dávkování	C_{\max} (ng/ml)	T_{\max} (h)	$AUC_{0-\text{trv.}}$ (ng.h/ml)
orální tablety	39,9	7,0	1174,5
žaludeční infuze	35,6	7,0	923,1
ileocekální infuze	27,3	5,0	727,1

Skupina B

způsob dávkování	C_{\max} (ng/ml)	T_{\max} (h)	$AUC_{0-\text{trv.}}$ (ng.h/ml)
orální tablety	44,7	6,7	1153,4
duodenální infuze	48,8	3,7	1270,3
střevní infuze	10,9	4,4	179,4

Příklad 2

Rozpustnosti sertralinové volné báze, sertralinhydrochloridu a sertralinlaktatu byly určeny v řadě rozpouštědel, jak následuje. 75 mg sertralinové báze nebo soli bylo odváženo do odstředivkové zkumavky a bylo přidáno 250 mikrog rozpouštědla. Jestliže se celých 75 mg nerozpustilo, bylo přidáno rozpouštědlo v 250 mikrog přídavicích až se sertralin rozpustil. Koncentrace rozpuštěného sertralinu byla určena pomocí HPLC. Rozpuštěné sertralinové vzorky byly také uskladněny při teplotě 5 °C přes noc, a pak ohřáty na teplotu místnosti. Všechny rozpuštěné vzorky zůstaly v roztoku po tomto teplotním ošetření. Určené rozpustnosti jsou uvedeny v tabulce 2-1.

Jak je popsáno v části popisu "oblast vynálezu", výhodná vehikula pro 50 mgA dávku vykazují rozpustnost sertralinu větší než 83 mg/ml. Tak pro dávku 50 mgA jsou vhodné sertralin/vehikulum kombinace sertralinlaktat v Capmul-MCM, a sertralinová báze v Capmul-MCM saflorovém oleji nebo polysorbátu-80.

Výhodná vehikula pro 10 mgA dávku vykazují rozpustnost sertralinu větší než 16,7 mgA/ml. Tak pro dávku 10 mgA jsou vhodné kombinace sertralin/vehikulum sertralinlaktat nebo hydrochlorid v Capmul-MCM a sertralinová báze v Capmul-MCM saflorovém oleji nebo polysorbátu-80. PEG-40 není sertralinové vehikulum vhodné pro tento vynález, poněvadž je mísitelné s vodou.

Tabulka 2-1

Rozpustnosti sertralinu (jako báze nebo hydrochloridová sůl nebo laktatová sůl) ve vybraných vehikulech

sůl nebo báze	rozpust. v PEG-400 (mgA/ml)	rozpust.v Capmul-MCM (mgA/ml)	rozpust.v saflor. oleji (mgA/ml)	rozpust.v polysorbat-80 (mgA/ml)
volná báze	286<X<572	150<X<300	200<X<400	~102
hydrochlorid	13<X<18	~45	<9	<14
laktat	~23	97<X<193	<8	<12

Tento příklad demonstruje, že polysorbat-80 je sertralínovým vehikulem, které zabraňuje sázení sertralinu v přítomnosti chloridového iontu. Sertralínová báze byla rozpuštěna v PEG-400 nebo polysorbátu-80. 1 ml tohoto testovaného roztoku byl přidán do 15 ml normálního solného roztoku (0,9 % NaCl, pH 4,2) a byl živě míchán. Po 15 minutách a 2 hodinách byly odebrány alikvoty, zfiltrvány a vyzkoušeny na sertralin pomocí HPLC.

Tabulka 3-1 demonstruje, že po přidavku PEG-400 roztoku sertralinu do solného roztoku se část sertralinu sráží. Když se přidá polysorbat-80 roztok sertralinu do roztoku NaCl, žádné srážení se nevyskytuje.

Tabulka 3-1

Ředění PEG-400 nebo polysorbat-80 roztoku sertralinové báze do 0,9%ního NaCl

vehikulum	koncentrace ve vehikulu (mgA/ml)	očekávaná koncentrace po zředění v sol.roztoku (mgA/ml)	zjištěná koncentrace po zřed.v sol.roztoku po 15 min. (mgA/ml)	zjištěná koncentrace po zřed.v sol.roztoku po 2 hod. (mgA/ml)
PEG-400	50	3,1	0,9	2,1
PEG-400	100	6,25	0,7	1,8
polysorbat-80	50	3,1	3,1	3,1
polysorbat-80	100	6,25	6,25	6,25

Příklad 4

Tento příklad ilustruje in vitro zkušební metodologii pro výběr vhodnějších vehikul pro sertralin. Jak bylo dříve popsáno, výhodná vehikula jsou ta s vodou nemísitelná vehikula, která mohou rozpouštět sertralin nebo jednu z jeho solí v koncentraci dostatečné pro umožnění zapouzdření terapeutické dávky v tobolce rozměru, která může být snadno polknuta. Jak je znázorněno v tomto příkladu, výhodnější vehikula jsou ta, která snižují srážení sertralinu v přítomnosti (a) 0,1M kyseliny chlorovodíkové a/nebo (b) 50mM fosfatového pufru při pH 3,5 obsahujícího 0,5 mol chloridu sodného.

Roztok (a) je simulovanou žaludeční tekutinou a roztok (b) je simulovanou intestinální tekutinou. Rychlá absorpce sertralinu je usnadněna in vivo sníženou rychlostí srážení nízkorozpustných sertralinových solí a sníženou rychlostí tvorby nízkorozpustných sertralinových gelů.

Sertralinová báze byla rozpuštěna v následujících třech vehikulech v koncentraci 50 mg/ml: (1) polyethylen-glykol-400 (PEG-400), (2) Capmul-MCM a (3) saflorový olej.

PEG-400 je mísitelný s vodným médiem, zatímco Capmul-MCM a saflorový olej nejsou. 1 ml testovaného roztoku byl přidán do 10 ml (a) 0,1N HCl roztoku a (b) fosfatem pufrovaného solného roztoku (PBS) pH 8,5 a byl živě míchán. Po 15 minutách a 2 hodinách byly odebrány alikvotní vzorky a pak byly odstředěny k oddělení tuhých látek, stejně jako vodné a nevodné vrstvy. Alikvoty vodné a nevodné vrstvy byly odebrány, zfiltrovány a zkoušeny na sertralin pomocí HPLC. Experimentální design je schematizován v tabulce 4-1. Tabulky 4-2 a 4-3 sumarizují výsledky z těchto výzkumů. Výsledky indikují, že koncentrace sertralinu v 15 minutách a 2 hodinách nejsou od sebe výrazně odlišné.

Údaje v těchto tabulkách demonstrují, že přídavek PEG-400 roztoku sertralinu do buď 0,1N HCl nebo fosfatem pufrovaného solného roztoku vede k srážení velkého podílu sertralinu. V případě Capmul-MCM údaje demonstrují, že hlavní podíl (větší než 95 % přidaného množství) sertralinu zůstává v roztoku. Tudiž neexistuje v podstatě žádné srážení sertralinu. V případě saflorového oleje v přítomnosti 0,1N HCl dochází k významnému, ale neúplnému (81%nímu) srážení sertralinu. Avšak malé nebo žádné srážení se zjistí, když roztok sertralinové báze v saflorovém oleji se přidá do fosfatem pufrovaného solného roztoku.

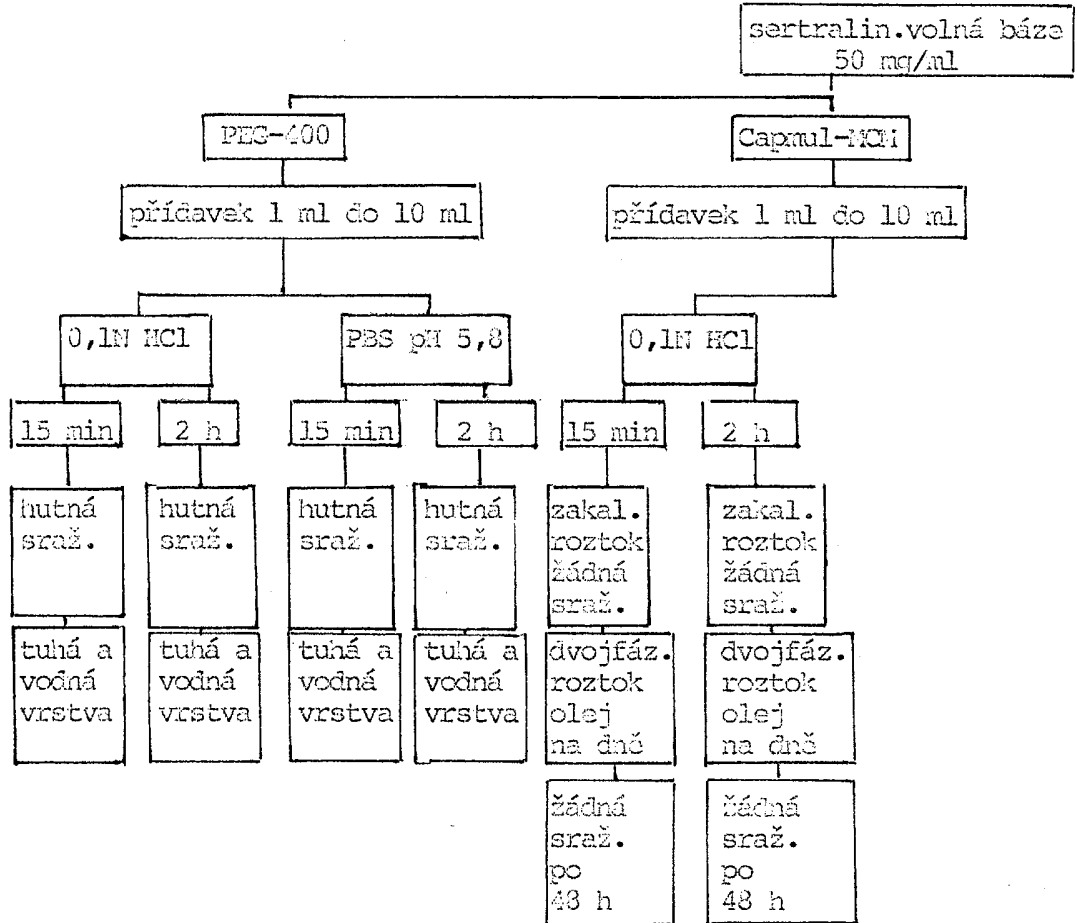
Tyto výsledky demonstrují, že s vodou mísitelná sertralinová vehikula jako je PEG-400 nemají schopnost udržovat sertralin v roztoku za fyziologických podmínek. S vodou nemísitelná vehikula tuto schopnost mají.

Capmul-MCM (mono- a diglyceridy, oktanové a dekanové kyseliny) mají schopnost udržovat sertralin v roztoku v přítomnosti simulované žaludeční tekutiny a v přítomnosti simulované intestinální tekutiny. Tak středně řetězcové mono- a diglyceridy jsou členy nejvýhodnější skupiny sertralinových zapouzdřovacích rozpouštědel. I když neexistuje přání být vázán teorií, je pravděpodobné, že tato nejvýhodnější skupina má schopnost rozpouštět hydrochloridovou sůl sertralínu, čímž se udržuje rozpustnost sertralínu v přítomnosti simulované žaludeční tekutiny obsahující chloridy nebo simulované intestinální tekutiny bez ohledu na formu sertralínu původně dávkovanou.

Tabulka 4-4 představuje rovnovážnou rozpustnost sertralinhydrochloridu v různých s vodou nemísitelných sertralinových rozpouštědlech vhodných pro použití v zapouzdřených sertralinových roztokových dávkovacích formách. Tabulka 4-4 demonstruje, že Capmul-MCM, Miglyol-810 (kaprylové/kaprinové triglyceridy), Captex-200 (propylenglykolový dikaprylat/-kaprat) a olejová kyselina mají schopnost rozpouštět sertralinhydrochlorid ve větším podílu, než 0,1 mgA/ml, olivový olej a saflorový olej tuto schopnost nemají.

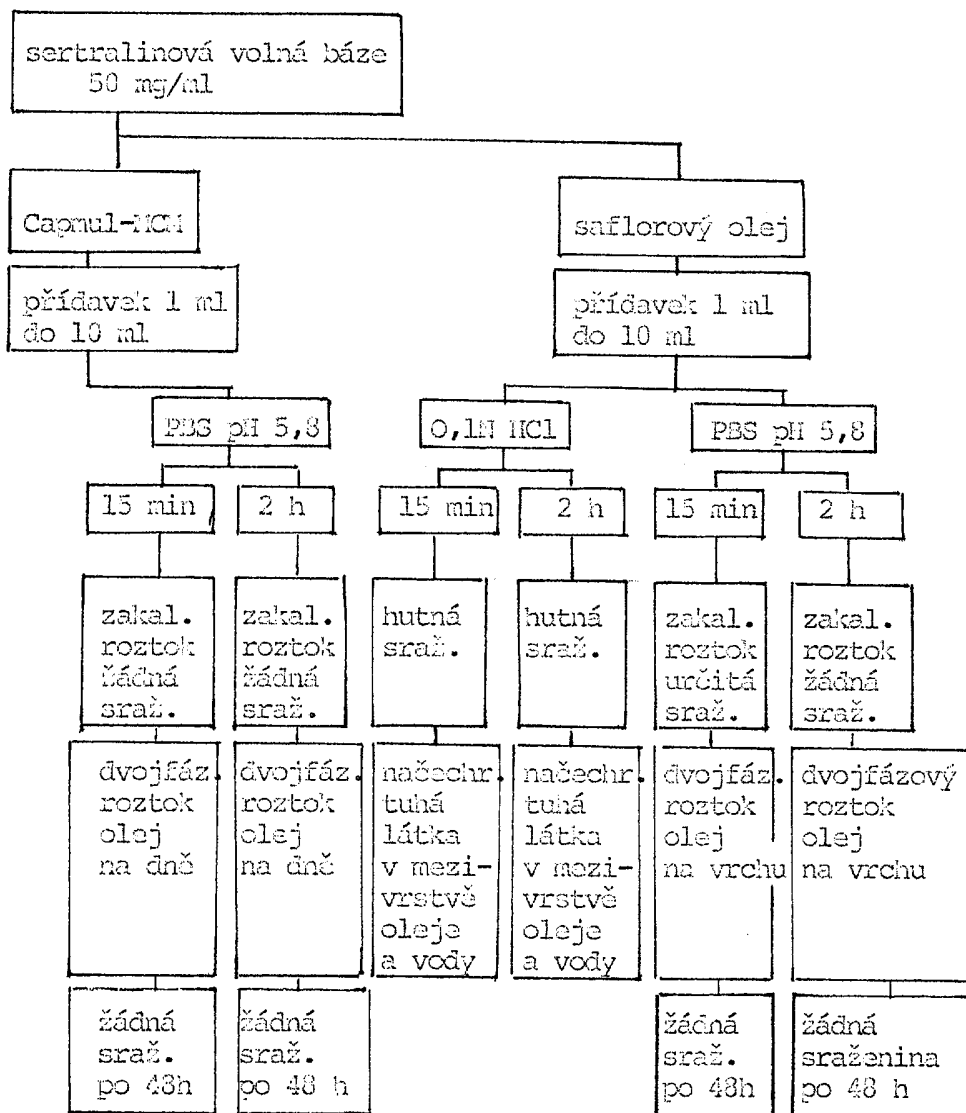
Tabulka 4-1

Blokové schéma srážecích studií se sertralinovou bází



Tabulka 4-1 (pokračování)

Blokové schéma srážecích studií se sertralinovou bází



Tabulka 4-2

Výsledky z HPLC analýzy pro sertralin ve srážecích studiích, 15 minut po přidavku roztoku sertralinové volné báze do rozpouštěcího média

počáteční koncentrace sertralin. volné báze v	rozpuštěcí medium (10 ml)	koncentrace sertralinu ve vodné vrstvě (ngA/ml)	koncentrace sertralinu v nevodné vrstvě (ngA/ml)	očekávaná koncentrace sertralinu ve vodné vrstvě (ngA/ml)
PEG-400 50 mgA/ml (1 ml přidán do 10 ml rozpuštěcího media)	0,1N HCl	0,6	XX	4,55
	fosfatem pufrovaný solný roz- tok pH 5,8	0,16	XX	4,55
Capmul-10M 50 mgA/ml (1 ml přidán do 10 ml rozpuštěcího media)	0,1N HCl	0,38	44	5,00
	fosfatem pufrovaný solný roz- tok pH 5,8	0,18	48	5,0
saflorový olej 50 mgA/ml (1 ml přidán do 10 ml rozpuštěcího media)	0,1N HCl	0,48	4,8	5,0
	fosfatem pufrovaný solný roztok pH 5,8	0,19	45	5,0

Tabulka 4-3

Výsledky z HPLC analýzy pro sertralin ve srážecích studiích, 120 minut po přidavku roztoku sertralinové volné báze do rozpouštěcího media

počáteční koncentrace sertralin. volné báze v	rozpouštěcí medium (10 ml)	koncentrace sertralinu ve vodné vrstvě (mgA/ml)	koncentrace sertralinu v nevodné vrstvě (mgA/ml)	očekávaná koncentrace sertralinu ve vodné vrstvě (mgA/ml)
PEG-400 50 mgA/ml (1 ml přidán do 10 ml rozpouštěcího media)	0,1N HCl	0,35	XX	4,55
	fosfatem pufrovaný solný roz- tok pH 5,8	0,12	XX	4,55
Capmul-MCM 50 mgA/ml (1 ml přidán do 10 ml rozpouštěcího media)	0,1N HCl	0,31	44,2	5,00
	fosfatem pufrovaný solný roz- tok pH 5,8	0,16	48,6	5,00
saflorový olej 50 mgA/ml (1 ml přidán do 10 ml rozpouštěcího media)	0,1N HCl	0,48	3,2	5,00
	fosfatem pufrovaný solný roztok pH 5,8	0,19	44,6	5,00

Tabulka 4-4

Rovnovážná rozpustnost sertralinové báze a hydrochloridu ve vybraných vehikulech

vehikulum	roztok volné báze v mgA/ml	hydrochloridový roztok v mgA/ml
Capmul-MCM	>50	38,0
Miglyol-810	>50	42,0
Captex-200	>50	0,63
kyselina olejová	>50	0,82
olivový olej	>50	<0,01 (pod detekč.hranici)
saflorový olej	>50	<0,01 (pod detekč.hranici)

HPLC zkouška pro sertralin

Reversní fázová vysokovýkonnostní kapalinová chromatografie (HPLC) byla použita k vyhodnocení koncentrace sertralinu.

Podmínky HPLC

Mobilní fáze: na litr mobilní fáze: 270 ml tetrahydrofuranu, 230 ml methanolu a 400 ml pufru. Pufir obsahoval 25 mM triethylaminfosfatu. Byl připraven přidáním 1,7 ml kyseliny fosforečné a 3,5 ml triethylaminu do 1 litru vody. Hodnota pH konečné mobilní fáze byla nastavena na zjevnou pH hodnotu $3,0 \pm 0,1$ triethylaminem.

Průtoková rychlost mobilní fáze: 1,0 ml/min

Kolona:

Předsytič kolony: Waters Symmetry, C-18, 3,0.4,6 mm ochranná patrona umístěna za čerpadlem a před autovzorkovačem.

Ochranná kolona: Waters Symmetry, C-18, 3,0.4,6 mm ochranná patrona uložena za autovzorkovačem a před analytickou kolonou.

Analytická kolona: Waters Symmetry, C-18, 250.4,6 mm

Detekce: UV při 230 nm

Ohřívač kolony: 35 °C

Injekční objem: 20 mikrolitrů

Responzní faktor pro standardní roztok byl použit k výpočtu koncentrace sertralinu ve vzorku.

$$\text{Responzní faktor (RF)} = \frac{A_R \cdot DF}{W_R \cdot P}$$

kde

A_R = plocha píku u standardu

W_R = hmotnost pracovního standardu

P = čistotní faktor pracovního standardu v desetínách
(například 99,2 % = 0,992)

DF = ředicí faktor

Příklad 5

Roztoky sertralinové báze se připraví v Capmul-MCM v koncentraci 50 a 100 mgA/ml. Tyto roztoky se zapouzdří v měkké želatině v plnicím objemu 0,5 ml, čímž se získá jednotková dávka 25 a případně 50 mgA.

Příklad 6

Roztok sertralinové báze se připraví v Capmul-MCM v koncentraci 125 mgA/ml. Roztok se zapouzdří ve měkké želatině v plnicím objemu 0,8 ml, čímž se získá jednotková dávka 100 mgA.

Příklad 7

Roztoky sertralinové báze se připraví v saflorovém, sezamovém, olivovém nebo kukuřičném oleji v koncentraci 50 a 100 mgA/ml. Roztoky se zapouzdří ve měkké želatině v plnicím objemu 0,5 ml, čímž se získá jednotková dávka 25 a 50mgA.

Příklad 8

Roztoky sertralinové báze se připraví v saflorovém, sezamovém, olivovém nebo kukuřičném oleji v koncentraci 200 mgA/ml. Roztoky se zapouzdří v měkké želatině v plnicím objemu 0,5 ml, čímž se získá jednotková dávka 100 mgA.

Příklad 9

Roztoky sertralinové báze se připraví v polysorbátu-80 v koncentracích 37,5 a 75 mgA/ml. Roztoky se zapouzdří ve měkké želatině v plnicím objemu 0,67 ml, čímž se získá jednotková dávka 25 a případně 50 mgA.

Příklad 10

Roztoky sertralinlaktatu se připraví v Capmul-HCM v koncentraci 37,5 a 75 mgA/ml. Roztoky se zapouzdří v měkké želatině v plnicím objemu 0,67 ml, čímž se získá jednotková dávka 25 a 50 mgA.

Příklad 11

Roztok sertralinové báze se připraví v saflorovém oleji/PEG-400 (80/20 obj/obj) v koncentraci 62,5 mgA/ml. Roztok se zapouzdří v měkké želatině v plnicím objemu 0,8ml, čímž se získá jednotková dávka 50 mgA. Podobně se zapouzdří 31,25 mgA/ml roztoku, čímž se získá dávka 25 mgA.

Příklad 12

Roztok sertralinové báze se připraví v saflorovém oleji/polysorbat-30 (80/20 obj/obj) v koncentraci 62,5 mgA/ml. Roztok se zapouzdří v měkké želatině v plnicím objemu 0,8 ml, čímž se získá jednotková dávka 50 mgA. Podobně se zapouzdří 31,25 mgA/ml roztoku, čímž se získá dávka 25 mgA.

Příklad 13

Roztok sertralinové báze se připraví v Capmul-HCM/poly-sorbat-80 (80/20 obj/obj) v koncentraci 62,5 mgA/ml. Roztok se zapouzdří v měkké želatině v plnicím objemu 0,8 ml, čímž se získá jednotková dávka 50 mgA. Podobně se zapouzdří 31,25 mgA/ml roztoku, čímž se získá dávka 25 mgA.

Příklad 14

Roztok sertralinové báze se připraví v Miglyol-810/-polysorbat-80 (80/20 obj/obj) v koncentraci 62,5 mgA/ml.

Roztok se zapouzdří v měkké želatině v plnicím objemu 0,8ml, čímž se získá jednotková dávka 50 mgA. Podobně se zapouzdří 31,25 mgA/ml roztoku, čímž se získá dávka 25 mgA.

Příklad 15

Roztok sertralinové báze se připraví v Capmul-MCM/-Miglyol-810/polysorbat-80 (50/20/20 obj/obj/obj) v koncentraci 62,5 mgA/ml. Roztok se zapouzdří v měkké želatině v plnicím objemu 0,8 ml, čímž se získá jednotková dávka 50 mgA. Podobně se zapouzdří roztok 31,25 mgA/ml, čímž se získá dávka 25 mgA.

Příklad 16

Sertralinové roztoky z příkladů 5 až 15 se připraví v koncentraci 20 mgA/ml a 0,5 ml se zapouzdří v měkkých želatinových tobolkách, čímž se získá dávka 10 mgA.

Příklad 17

Sertralinové roztoky z příkladů 5 až 16 se zapouzdří v tvrdých želatinových tobolkách a spojovací spára mezi dvěma tobolkovými polovinami se utěsní želatinou.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Dávkovací forma vyznačená tím, že obsahuje kompozici zapouzdřenou v želatině, obsahující sertralin nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl a s vodou nemísitelné vehikulum.
2. Dávkovací forma podle nároku 1 vyznačená tím, že snižuje T_{\max} alespoň o 0,5 hodiny.
3. Dávkovací forma podle nároku 2 vyznačená tím, že snižuje T_{\max} alespoň o 1 hodinu.
4. Dávkovací forma podle nároku 1 vyznačená tím, že obsahuje 10 mgA až 300 mgA sertralinu.
5. Dávkovací forma podle nároku 4 vyznačená tím, že obsahuje 10 mgA až 250 mgA sertralinu.
6. Dávkovací forma podle nároku 5 vyznačená tím, že obsahuje 10 mgA až 100 mgA sertralinu.
7. Dávkovací forma podle nároku 1 vyznačená tím, že vehikulum obsahuje mono-, di- nebo triglycerid nebo jejich směs.
8. Dávkovací forma podle nároku 7 vyznačená tím, že acylový řetězec nebo acylové řetězce uvedeného mono-, di- nebo triglyceridu mají v průměru délku 4 až 8 atomů uhlíku.
9. Dávkovací forma podle nároku 8 vyznačená tím, že

acylový řetězec nebo řetězce uvedeného mono-, di- nebo triglyceridu mají průměrnou délku 6 až 14 atomů uhlíku.

10. Dávkovací forma podle nároku 1 vyznačená tím, že vehikulem je kapalina při 37 °C.

11. Dávkovací forma podle nároku 1 vyznačená tím, že vehikulum obsahuje rostlinný olej.

12. Dávkovací forma podle nároku 11 vyznačená tím, že rostlinný olej se vybere z kukuřičného oleje, arašidového oleje, sezamového oleje, olivového oleje, ricinového oleje, kokosového oleje, bavlníkového oleje, sojového oleje nebo saflorového oleje.

13. Dávkovací forma podle nároku 1 vyznačená tím, že vehikulum obsahuje surfaktant nebo emulgátor.

14. Dávkovací forma podle nároku 13 vyznačená tím, že surfaktant nebo emulgátor se vybere ze skupiny zahrnující polysorbát-80, nonylfenoxypolyoxyethylen, dioctylsulfosukcinát sodný, PEG-6-glycerylmonooleat nebo PEG-6-glyceryllinooleat.

15. Dávkovací forma podle nároku 1 vyznačená tím, že vehikulum obsahuje mastnou kyselinu.

16. Dávkovací forma podle nároku 15 vyznačená tím, že mastná kyselina se vybere ze skupiny zahrnující kaprylovou kyselinu, kaprinovou kyselinu, laurovou kyselinu, olejovou kyselinu nebo linoleovou kyselinu.

17. Dávkovací forma podle nároku 1 vyznačená tím, že dávkovací forma obsahuje kapalný ester alkoholu s krátkým řetězcem a kyseliny.

18. Dávkovací forma podle nároku 17 vyznačená tím, že tento ester je vybrán z propylenglykolesterů kaprylové a/nebo kaprinové kyseliny.
19. Dávkovací forma podle nároku 1 vyznačená tím, že vehikulum navíc obsahuje alkohol.
20. Dávkovací forma podle nároku 19 vyznačená tím, že alkoholem je polyethylenglykol, glycerin, ethanol nebo propylenglykol.
21. Dávkovací forma podle nároku 1 vyznačená tím, že snižuje srážení sertralinu v prostředí použití obsahujícím chloridové ionty, ve vztahu k srovnávací dávkovací formě vyrobené s vodou mísitelným vehikulem.
22. Způsob léčení nemoci léčitelné sertralinem vyznačený tím, že se podává osobě při potřebě takového léčení dávkovací forma podle nároku 1.

~~Zastupuje: JUDr. Ing. Milan Hořejš~~