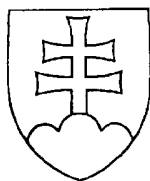


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1805-99**  
(22) Dátum podania prihlášky: **16. 6. 1998**  
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **9. 1. 2003**  
Vestník ÚPV SR č.: **1/2003**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/051 401**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **1. 7. 1997**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **18. 1. 2001**  
Vestník ÚPV SR č.: **01/2001**  
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **2. 12. 2002**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/IB98/00936**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/01113**

(11) Číslo dokumentu:

# 282 914

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

**A61K 9/48**

**A61K 31/135**

(73) Majiteľ: **PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;**

(72) Pôvodca: **Curatolo William John, Niantic, CT, US;**  
**Shanker Ravi Mysore, Groton, CT, US;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Sertralínová dávkovacia forma**

(57) Anotácia:  
Dávkovacia forma sertralínu zapuzdrená s vehikulom nemiešateľným s vodou skracuje  $T_{max}$ , a/alebo znižuje vedľajšie účinky, a/alebo zrážanie sertralínu v prostrediach využitia obsahujúcich chloridové ióny, ako je gastrointestinálny trakt.

## Oblasť techniky

Vynález sa týka zapuzdrenej roztokovej dávkovacej formy sertralínu, ktorá má vzhľadom na konvenčné bezprostredne uvoľňovacie dávkovacie formy kratší čas na dosiahnutie vrcholových krvných hladín po orálnom dávkovaní a ktorá tiež má znížené postranné účinky. Túto dávkovaciu formu je možné použiť na liečbu psychiatrických a iných ochorení zahŕňajúcich podávanie sertralínu v takejto dávkovacej forme cicavcom vrátane ľudského pacienta pri potrebe takejto liečby.

## Doterajší stav techniky

Sertralín je selektívny opätovne vychytávací inhibitor serotonínu (SSRI), ktorý je vhodný ako antidepresívny a anorektický prostriedok, a pri liečbe obsesívne kompulzívnych porúch, posttraumatickej stresovej poruchy, úzkostných porúch a paniky. Sertralín je tiež vhodný na liečbu predčasnej ejakulácie, chemických závislostí, predmenštruačnej dysforickej poruchy a obezity.

Sertralín sa väčšinou bežne predpisuje na účely liečby depresívnych chorôb vo všeobecnom dávkovom rozmedzí 50-200 mg na deň. Sertralín má polčas eliminácie 23 hodín a dávkuje sa raz denne. Absolútna orálna biodostupnosť sertralínu dávkovaného ako Zoloft<sup>®</sup> tablety je 54 %. Tak je sertralín dobre absorbovaným liečivom a nie je tu všeobecne žiadna motivácia pokúsiť sa zlepšiť orálnu absorpciu sertralínu.

V prípade známych orálnych dávkovacích foriem s bezprostredným uvoľňovaním sertralínu je známe, že  $T_{max}$ , tzn. čas, v ktorom sa dosiahne maximálna koncentrácia sertralínu v plazme, je približne 6 až 7 hodín.

Všeobecne povedané, takéto niekoľkohodinové trvanie vytvára dlhý  $T_{max}$ . Bolo by užitočné mať dávkovacie formy, ktoré by boli dostupné, ktoré by dodávali sertralín spôsobom, ktorý pôsobí, že  $T_{max}$  je menší ako  $T_{max}$  7 hodín, typicky zisťovaný pre bežne dostupné orálne dávkovacie formy s bezprostredným uvoľňovaním.

Skrátenie  $T_{max}$  môže viesť k zníženiu začiatku antidepresívneho pôsobenia. Skrátený  $T_{max}$  by bol osobitne užitočný pri akútnych indikáciách, ako je panika a predčasná ejakulácia a tiež by mohol byť užitočný pri viacerých chronických indikáciách, ako je depresia.

Pacienti sú všeobecne zavádzaní na sertralín na depresie pri dávkach 50 mg/deň. Pacienti, ktorí neodpovedajú pri 50 mg dávke, dostávajú vyššie dávky. Iniciácia pri dávkach väčších ako 50 mg je všeobecne nevhodná a nedáva sa, keď je to možné, pretože sa všeobecne predpokladá, že vedľajšie účinky, ako je nauzea, hnačka a regurgitácia sú vážnejšie pri vyšších dávkach. Keď je to nutné, napríklad vzhľadom na toleranciu na sertralínové vedľajšie účinky vyskytnuté u pacienta, môžu byť dosiahnuté vyššie dávky pomalou titráciou hore z nižších dávok.

Dávkovacia forma, ktorá vedie ku kratšiemu  $T_{max}$ , by mohla zvýšiť účinnosť, najmä pri akútnych indikáciách a tak takáto dávkovacia forma môže vytvoriť ďalšiu výhodu účinnosti pri nižšej dávke ako dávkovacia forma, ktorá vedie k dlhšiemu  $T_{max}$ . Pri dávkovaní nižších dávok môžu byť určité vedľajšie účinky zlepšené, napríklad gastrointestinálne vedľajšie účinky, ktoré sú čiastočne alebo hlavne sprostredkované miestnym kontaktom sertralínu so stenami gastrointestinálneho traktu.

Tak zlepšené dávkovacie formy sertralínu, ktoré umožňujú orálne dávkovanie sertralínu s relatívne zníženými vedľajšími účinkami a skráteným  $T_{max}$ , by umožnili širšiu terapeutickú aplikáciu sertralínovej terapie a v súlade s tým

by vytvorili významné zlepšenie v dávkovacej šírke a výhode.

Formulácie liečiv v roztoku v mäkkých želatínových alebo tvrdých želatínových tobolkách sú známe a dobre sa o nich vie v stave techniky. Tieto dávkovacie formy zahŕňajú vo vode rozpustnú mäkkú alebo tvrdú želatínovú vonkajšiu schránku, ktorá zapuzdruje vehikulum, v ktorom je liečivo rozpustené a/alebo suspendované. Opis, ktorý nasleduje, sa týka výhodnosti uvádzať „mäkké gély“ ako skratku pre mäkké želatínové tobolky. Rozumie sa, že sa diskusia týka takisto všetkých typov želatínových toboliek bez ohľadu na tvrdosť, mäkkosť apod.

Bolo určené, že kapacita tenkého čreva absorbovať sertralín je vysoká. Pri humánnej duodenálnej infúzii bolo určené, že konštanta sertralínovej vnútornej absorpčnej rýchlosti (ARC) je väčšia ako  $0,025 \text{ min}^{-1}$ . Polčas absorpcie môže byť vyrátaný ako  $0,693/\text{ARC}$ , čo dáva hodnotu menšiu ako 27,7 min. Pretože väčšina absorpčného procesu by bola vyššia o 3 absorpčné polčasy, teoretický  $T_{max}$  pre intestinálne dávkovaný sertralín je menší ako 83 minút. Umožnenie pre žalúdočné vyprázdnenie orálne dávkovaného roztoku, by mala byť  $T_{max}$  pre orálne dávkovaný sertralín pod 1,5 hodiny. Tak by mal sertralín mať veľmi krátky  $T_{max}$ .

Dalej bolo určené, že dávkovanie vodného roztoku sertralínu priamo do žalúdka ľudí vedie k  $T_{max}$  7 hodín, ako je demonštrované v príklade 1. Tento výsledok by viedol niekoho k záveru, že orálne dávkovanie do mäkkého gélu zapuzdrených roztokov sertralínu by nemalo účinkovať na zníženie  $T_{max}$ , vo vzťahu k bežne známym dávkovacím formám tuhých tabliet. Navyše v príklade 1 je demonštrované, že priame dodanie akéhokoľvek vodného sertralínového roztoku do dvanástnika vedie k  $T_{max}$  3,7 hodín, čo je asi polovica  $T_{max}$  hodnoty zistenej po žalúdočnom dávkovaní roztoku (7 hodín), ale stále oveľa dlhší, ako je teoretický  $T_{max}$  očakávaný od  $0,693/\text{ARC}$ .

Veľmi málo liečiv je formulovaných ako roztoky v želatínových tobolkách vplyvom rozpustnostných obmedzení. Liečivo, aby bolo kandidátom pre mäkké gélové formulácie, musí byť vysoko rozpustné a chemicky stabilné v použiteľnom mäkkom gélovom vehikule. Väčšina bežných mäkkých gélových rozpúšťadiel alebo vehikul sú s vodou nemiešateľné triglyceridové rastlinné oleje, ako je sezamový olej, kukuričný olej a olivový olej, s vodou nemiešateľné rafinované a syntetické a semisyntetické oleje, ako sú triglyceridy známe ako Miglyol<sup>®</sup>, s vodou miešateľné alkoholy, glycerín a propylénglykol a s vodou miešateľné polyetylénglykoly (PEG), ktoré sú kvapalné pri teplote miestnosti, ako je PEG-400.

Voľba mäkkého gélového vehikula pre príslušné liečivo je všeobecne založená na dosiahnutí rozpustenia terapeutickú dávku v objeme tohto vehikula, ktorý vyhovuje pri rozumne rozmernej mäkkej želatínovej tobolke (napríklad 0,8 ml alebo menej). Napríklad pre 50 mg dávku liečiva, pre ktorú by sa hodila 0,8 ml dávka mäkkého gélu, by sa vyžadovala rozpustnosť aspoň 50 mg/0,8 ml alebo 62,5 mg/ml.

Nie je však praktické ukladať liečivo v roztoku do mäkkého gélu pri nasýtení rozpustnosti liečiva, pretože mäkké želatínové puzdro obsahuje vodu, ktorá sa môže dostať do vehikula, čo má za následok vyzrážanie liečiva, všeobecne zisťovaného ako kryštalizácia liečiva na vnútornom povrchu tobolkového puzdra. Tak ako všeobecné pravidlo je žiaduce udržiavať rozpustené liečivo na približne 75 % nasýtenia (alebo menej) v roztoku v mäkkej gélovej tobolke. 50 mg dávka diskutovaná skôr by mala preto mať rozpustnosť v mäkkom gélovom vehikule aspoň 62,5

mg/ml delených 0,75, čiže 85 mg/ml. Toto rozpustnostné obmedzenie je vážne obmedzenie, ktoré sa málokedy odstráni, a preto je to dôvod, že veľmi málo liečiv je formulovaných ako roztoky v želatínových tobolkách.

V EP 0 768 083 A2 je opísané použitie sertralínu na liečbu pacientov, ktorí prestáli infarkt myokardu. Medzi mnohými možnými dávkovacími formami sú tu spomínané aj tobolky (str. 4, r. 7).

Vo WO 96/09047 je opísaná kombinácia opioidného antagonistu a selektívneho inhibítora spätného vychytávania (reuptake) serotonínu vrátane sertralínu na liečenie alkoholizmu. Ako možná dávkovacia forma sú tu uvedené tobolky (str. 21, r. 15 a ďalej).

### Podstata vynálezu

Tento vynález vytvára zapuzdrené roztokové dávkovacie formy sertralínu (1), ktoré majú  $T_{max}$ , ktorý je nižší vo vzťahu k  $T_{max}$  vykazovanému bežne známymi bezprostredne uvoľňovacími sertralínovými tabletovými dávkovacími formami, ktoré dodávajú ekvivalentnú prijímanú dávku (2) a/alebo ktoré znižujú jeden alebo viac gastrointestinálnych vedľajších účinkov sertralínu a/alebo (3) ktoré znižujú vo vzťahu k porovnávacej dávkovej forme, vyrobenej s vodou miešateľným vehikulom, zrážanie sertralínu v prostredí obsahujúcom chloridové ióny, ako je žalúdok, tenké črevo alebo in vitro skúšobná kvapalina, ktorá simuluje takéto prostredie.

Špecifickejšie tento vynález vytvára dávkováciu formu zahrnujúcu želatínovo zapuzdrenú kompozíciu obsahujúcu sertralín alebo jeho farmaceuticky akceptovateľnú soľ v s vodou nemiešateľnom vehikule. Vehikulum je výhodne kvapalné pri teplote miestnosti, hoci polotuhé vehikulá, ktoré sú kvapalné alebo obsahujú kvapalné fázy pri telesnej teplote cicavcov, napríklad 36 až 38 °C, sú tiež akceptovateľné.

Výhodné vehikulá vynálezu majú rozpustnosť sertralínu, ktorá umožňuje požadované terapeutické dávkovanie, aby bolo rozpustené pri 75 % nasýtení v 0,8 ml pri teplote miestnosti. Ako je opísané, pre dávkovanie 50 mg výhodné vehikulum bude mať rozpustnosť sertralínu aspoň 83 mg/ml. Podobne pre 10 mg alebo 100 mg dávku výhodnejšie vehikulum bude mať rozpustnosť sertralínu aspoň 16,7 mgA/ml alebo aspoň 167 mgA/ml.

Tak sú výhodné s vodou nemiešateľné vehikulá, v ktorých sertralín alebo jedna z jeho farmaceuticky akceptovateľných solí, je dosť rozpustný, aby sa vytvorila dávka 10 mgA alebo vyššia pri 75 % nasýtení, v 0,8 ml rozpúšťadla. Také výhodné vehikulá majú rozpustnosť sertralínu asi 16,7 mgA/ml alebo vyššiu. Tiež v tomto vynáleze sú výhodné vehikulá, v ktorých sertralín tvorí suspenziu, pokiaľ 50 % začleneného sertralínu je v roztoku vo vehikule pri cicavčej telesnej teplote.

Vynález je prekvapujúci, pretože zapuzdrené roztokové dávkovacie formy sú typicky formulované pre liečivá a vitamíny, ktoré majú extrémne nízku rozpustnosť vo vode, napríklad cyklosporín (6 µg/ml pri 37 °C) a vitamín E (prakticky nerozpustný vo vode). Je preto prekvapujúce, že zapuzdrené roztoky sertralínu by boli hodnôtne, pretože sertralín je považovaný za vo vode rozpustnú zlúčeninu. Rozpustnosť sertralínhydrochloridu pri pH žalúdka je asi 3 mg/ml. To je výborná rozpustnosť liečiva vo vode, ktorá by všeobecne bola vyššia ako dostatočná na podporu rozpustenia a absorpcie liečiv v dávkach stoviek mg (pozri Johnson a Swindell (1996), Pharmaceutical Research 13, 1795

- 1798, na analýzu požiadaviek vodnej rozpustnosti pri absorpcii liečiva).

Ďalej aspartát, acetát a laktátová soľ sertralínu majú vyššie rozpustnosti vo vode, pričom laktát má najvyššiu rozpustnosť z nich (125 mg/ml). Tak by nebol žiaden sklon k príprave mäkkých želatínových formulácií sertralínu alebo jeho solí, pretože sertralín nie je nízkorozpustné liečivo.

Bolo určené, že roztoky určitých sertralínových solí môžu tvoriť zlé rozpustné gély v prítomnosti chloridového iónu. Napríklad nasýtený vodný roztok sertralínlaktátu (125 mg/ml) tvorí gél, kde koncentrácia chloridového iónu prekračuje asi 0,06 mol fyziologickej koncentrácie chloridu (0,15 N) vedú k tomu, že nasýtený roztok sertralínlaktátu alebo sertralínacetátu sa stáva hustou pastovitou tuhú látkou, ktorá netečie. Toto zistenie chloridom vyvolaného sertralínového gélovania bolo neočakávané.

Ďalej, sertralín je báza, ktorá má nižšiu rozpustnosť pri intestinálnom pH ako pri žalúdočnom pH. Navyše, rozpustnosť sertralínu je závislá od chloridového iónu, s nižšou zistenou rozpustnosťou v prítomnosti chloridu. Neočakávaná tvorba sertralínových gélov, ako sa predpokladá, je uľahčená, keď vodná koncentrácia sertralínu je vysoká, napríklad keď sa rozpustí vysokorozpustný aspartát, acetát a laktátové soli.

I keď neexistuje želanie byť viazaný teóriou, kadekoľvek v tomto opise, predpokladá sa, že mäkké gélové formulácie môžu skrátiť sertralínový  $T_{max}$  interferenciou s chloridom vyvolaným gélovaním sertralínu in vivo alebo interferenciou so zrážaním nízkorozpustných sertralínových solí pri intestinálnom pH.

Napríklad mäkké gélové vehikulum môže pôsobiť pri maskovaní sertralínu od prostredia obsahujúceho chloridové ióny GI traktu až kým nedosiahne tenké črevo, kde sa uvoľní a rýchlo absorbuje, čím sa skráti  $T_{max}$ .

Dávkovacia forma podľa tohto vynálezu je teda tvrdá gélová alebo mäkká gélová tobolka obsahujúca roztok alebo suspenziu obsahujúcu sertralín alebo farmaceuticky akceptovateľnú soľ sertralínu, rozpustenú vo vehikule nemiešateľného s vodou.

„S vodou nemiešateľný“ znamená, že vehikulum tvorí oddelenú fázu, keď sa pridá do vodného prostredia. Príslušná s vodou nemiešateľná fáza vytvorená vehikulom alebo názov použitý na identifikáciu tejto fázy sa nepovažuje za osobitne dôležitý. Táto fáza môže byť emulzia, mikroemulzia, alebo môže inak tvoriť fázovo oddelené kvapôčky vo vodnom prostredí gastrointestinálneho traktu.

Ako je ďalej diskutované a opísané, vehikulum môže tiež tvoriť micely vo vodnom prostredí. Micely, pretože majú polárny vonkajšok a nepolárne vnútro, tvoria micelárne roztoky a sú nie celkom technicky opísané ako s vodou nemiešateľné. Ale, i keď neexistuje želanie sa viazať teóriou, predpokladá sa, že nepolárne hydrofóbne vnútro micely pôsobí k maskovaniu sertralínu vo vodnom GI trakte a že vzhľadom na ich hydrofóbne vnútro sú micely operatívne ekvivalentné alebo funkčne podobné inak fázovo separovaným, vo vode nemiešateľným vehikulom na účely tohto vynálezu. Tak akékoľvek vehikulum, ktoré tvorí micely vo vodnom prostredí, sa považuje za „s vodou nemiešateľné“ na účely tohto vynálezu.

Výraz „požívanie“, ako je tu použitý, je v podstate synonymné s „prehĺtnutím“.

Množstvo sertralínu, zapuzdreného ako roztok alebo suspenzia, v tvrdých alebo mäkkých želatínových tobolkách, je výhodne aspoň 10 mgA a môže byť také vysoké, ako 300 mgA alebo viac. Množstvo obsiahnuté v dávkovacej forme je výhodne 10 mgA až 150 mgA, výhodnejšie 10 mgA až 100 mgA. Dávkovacia forma môže byť jednotná

alebo rozdelená, napríklad tvorená dvoma alebo viacerými jednotkami (ako sú tobolky, ktoré braté dohromady, tvoria dávkovaciu formu), ktoré sú braté buď v rovnakom čase alebo v približne rovnakom čase.

Sertralin môže byť použitý v dávkovacích formách tohto vynálezu vo forme svojej bázy alebo farmaceuticky akceptovateľných solí a takisto v bezvodnej rovnako ako hydrátovaných formách. Všetky takéto formy môžu byť použité v rozsahu tohto vynálezu. Použitý sertralin je výhodne vodná báza; hydrochlorid, aspartát, acetát alebo laktát. Posledné tri soli sú opísané v bežne postúpenej prihláške s registračným číslom PC9337JTJ, čo je PCT prihláška a tá sa tu začleňuje odkazom v svojej celistvosti.

Odkaz na „sertralin“ vo výrazoch terapeutických množstiev v nárokoch sa vzťahuje na aktívny sertralin, čo je tu skrátené ako „mgA“, to je aktívny sertralin, tzn. nie soľná, nie hydrátovaná vodná báza, majúca molekulovú hmotnosť 306,2. „mgA“ môže byť ľahko premenená na ekvivalentnú hmotnosť pre akúkoľvek soľnú alebo hydrátovú formu, keď je to potrebné.

Predmetom vynálezu je tiež opísaná dávkovacia forma na použitie na liečbu choroby prístupnej liečbe sertralínom, zahŕňajúce podávanie osobe pri potrebe takejto liečby, dávkovacej formy obsahujúcej zapuzdrený roztok alebo suspenziu terapeuticky účinného množstva sertralínu alebo jeho farmaceuticky akceptovateľnej soli v s vodou nemiešateľným vehikulom. Takéto choroby zahŕňajú choroby známe v stave techniky ako choroby, ktoré môžu byť liečené sertralínom vrátane tých, ktoré boli uvedené.

Je cieľom tohto vynálezu vytvoriť dávkovaciu formu sertralínu, ktorá má kratší  $T_{max}$  ako konvenčné sertralínové dávkovacie formy, čím sa umožňuje rýchlejšie objavenie sertralínu v krvnom prúde a potenciálne rýchlejší terapeutický účinok. Rýchlejší terapeutický účinok je osobitne dôležitý pri akútnych indikáciách, ako je ameliorácia, panika alebo predčasná ejakulácia.

Dalším cieľom tohto vynálezu je vytvorenie dávkovacej formy sertralínu, ktorá znižuje zrážanie sertralínu v zažívacom prostredí obsahujúcom chloridové ióny, ako je žalúdok alebo tenké črevo, alebo v in vitro simulovaných žalúdočných tekutinách obsahujúcich chloridové ióny, vo vzťahu k dávkovacej forme identickej k tejto dávkovacej forme s výnimkou toho, že obsahuje s vodou nemiešateľné vehikulum namiesto s vodou nemiešateľného vehikula.

Požadovaná rozpustnosť sertralínu alebo príslušnej farmaceuticky akceptovateľnej soli v príslušnom použiteľnom vehikule závisí od množstva sertralínu požadovaného pre mäkký gél. Tobolky tohto vynálezu majú typický objem 1,5 ml alebo menší. Výhodné tobolky tohto vynálezu majú objem 1 ml alebo menší. Výhodnejšie tobolky majú objem 0,8 ml alebo menší. Viac ako 1 tobolka môžu byť dávkané súčasne na dosiahnutie terapeutického dávky.

Dávkovacia forma tohto vynálezu v jeho najjednoduchšej forme môže byť pripravená rozpustením terapeutického množstva sertralínovej bázy alebo jednej z jeho solí, výhodne hydrochloridu, aspartátu, acetátu alebo laktátovej soli, vo vhodnom vehikule a zapuzdrenie tohto roztoku v mäkkej alebo tvrdej želatínovej tobolke konvenčným spôsobom.

Sertralínové vehikulá tohto vynálezu zahŕňajú rozpúšťadlá alebo zmesi rozpúšťadiel, ktoré tvoria nemiešateľné kvapôčky mikroemulzie alebo micely, keď sú pridané do vody. Jednotlivé rozpúšťadlové vehikulá, v ktorých sa rozpúšťadlo rozpúšťa vo vode ako molekulárne monoméry, nie sú vhodné ako vehikulá v tomto vynáleze. Takéto jednoduché s vodou miešateľné rozpúšťadlá, ako je etanol alebo PEG-400, ktoré sa rozpúšťajú molekulárne vo vode, nie sú

vhodné. Ale takéto s vodou miešateľné rozpúšťadlo môžu byť obsiahnuté v sertralínovom vehikule (napríklad na zvýšenie rozpustnosti sertralínu) ako menšie zložky, napríklad menej ako asi 30 % celkového objemu vehikula.

S vodou nemiešateľné rozpúšťadlá tohto vynálezu zahŕňajú s vodou nemiešateľné oleje vrátane glyceridových rastlinných olejov, ako je safforový olej, sezamový olej, olivový olej, kukuričný olej, ricínový olej, kokosový olej, bavlníkový olej, sójový olej a podobne. Tiež zahŕňajú syntetické a semisyntetické stredne reťazové triglyceridové oleje, ako sú oleje predávané pod ochrannou známkou Miglyol<sup>®</sup> (Huls-America, Piscataway-, New Jersey) alebo Captex<sup>®</sup> (Abitec Corp., Columbus, Ohio). Príklady triglyceridov kaprylovej/kaprinovej kyseliny (Miglyol<sup>®</sup>-810, Miglyol<sup>®</sup>-812, Captex<sup>®</sup>-300, Captex<sup>®</sup>-355) a triglyceridy kaprylovej/kaprinovej/linoleovej kyseliny (Miglyol<sup>®</sup>818). Tiež sú zahrnuté dlhoreťazové triglyceridy, ktoré sú kvapalné pri teplote miestnosti. Je tiež zahrnutý minerálny olej.

S vodou nemiešateľné rozpúšťadlá tiež zahŕňajú mono-glyceridy a diglyceridy, ako sú tie, ktoré sú predávané pod ochrannými známkami Capmul<sup>®</sup> (Abitec Corp., Columbus, Ohio) a Imwitor<sup>®</sup> (Huls America, Piscataway, New Jersey). Príkladmi sú monooleín (Capmul-GMO), mono a diglyceridy oktánovej a dekánovej kyseliny (Imwitor-742, Capmul-MCM) a monooktanoín (Imwitor-308) a podobne.

Môžu byť tiež použité zmesi mono-, di- a/alebo triglyceridov.

Výhodné oleje sú kvapalné pri teplote miestnosti. Výhodné mono-, di- a triglyceridy sú tie, ktoré majú priemerný acylový reťazec s dĺžkou 4 až 18 uhlíkov, výhodnejšie 6 až 14 atómov uhlíka.

Vhodné vehikulá ďalej zahŕňajú rôzne kvapalné estery krátkoreťazových kyselín a alkoholov, ako je propylén-glykolester, kaprylovej a/alebo kaprinovej kyseliny (Miglyol-840, Captex-200). Masťné kyseliny, ktoré sú kvapalné pri teplote miestnosti alebo telesnej teplote, ako je kyselina kaprylová, kaprinová, laurová kyselina, kyselina olejová alebo kyselina linoleová, sú tiež vhodné.

Ďalej vhodné vehikulá zahŕňajú polotuhé vehikulá, ako sú vehikulá predávané pod ochrannou značkou Gelucire<sup>®</sup>. Príkladmi sú PEG-32-glyceryllaurát (Gelucire 44/14) a glycerolestery masťných kyselín (Gelucire 33/01).

Ďalej vhodné vehikulá tiež zahŕňajú surfaktanty a emulgátory, ktoré majú kapacitu rozpúšťať sertralin. Tieto surfaktanty a emulgátory tvoria micely, keď sa zmiešajú s vodným médiom. Príkladmi sú polysorbát-80, nonylfenoxypolyoxyetylén, dioktylsulfosukcinát sodný, PEG-6 glycerylmonooleát (Labrafil M-1944-CS), PEG-6 glyceryltrimonooleát (Labrafil M-2125-CS) a podobne.

Ako je opísané, výhodné vehikulá sú tie, ktoré môžu rozpustiť sertralin alebo ktorúkoľvek z jeho farmaceuticky akceptovateľných solí v koncentrácii asi 16,7 mgA/ml alebo vyššej. Ako je uvedené v príklade 4, ktorý je uvedený ďalej, určité zapuzdrovacie vehikulá majú vyššiu kapacitu ako iné na udržanie sertralínu v roztoku po zmiešaní formulácie s prostredím obsahujúcim chloridové ióny, ako sú simulované gastrointestinálne obsahy.

Výhodnejšie vehikulá sú tie, ktoré inhibujú zrážanie sertralínu v prítomnosti buď 0,1N HCl alebo fosfátom tlmeného soľného roztoku, pH 5,8 určené, ako je opísané v príklade 4. Tieto zapuzdrovacie vehikulá sú výhodnejšie, pretože minimalizujú zrážanie alebo gélovanie sertralínu v prostredí použitia, napríklad pri gastrointestinálnom priechode, čím sa maximalizuje rýchlosť, s ktorou sa sertralin môže objaviť v krvnom prúde po dávkaní. Dokonca, keď tieto výhodné vehikulá nie celkom alebo takmer celkom zabráňujú zrážaniu sertralínu, keď sa zmiešajú s modelom-

vými fyziologickými tekutinami obsahujúcimi chloridové ióny, akýkoľvek účinok na mieru sertralínového zrážania je výhodný.

In vivo, intestinálna stena má vysokú kapacitu pre rýchle absorbovanie sertralínu, vyjadrenú vysokou konštantou absorpčnej rýchlosti (ARC). Akákoľvek formulácia, ktorá pomáha udržať sertralín v roztoku, dokonca dočasne, bude užitočná, pretože zrážanie a absorpcia súťažia v dostupnosti rozpusteného sertralínu.

Výhodnejšie vehikulá podľa tohto kritéria sú rastlinné oleje, ako je safforový olej a olivový olej, stredne reťazcové triglyceridy, ako sú kaprylové/kaprínové triglyceridy, mono a diglyceridy zahŕňajúce stredne reťazcové mono- a diglyceridy, acylované polyoly, ako je propylénglykol- dikaprylát/kaprát, mastné kyseliny, ako je kyselina olejová a surfaktanty, ako je polysorbát-80.

Najvýhodnejšie vehikulá, ako je znázornené v príklade 4, sú tie, ktoré inhibujú zrážanie sertralínu v 0,1N HCl a v fosfátom tlmenom soľnom roztoku, pH 5,8. Tie zahŕňajú stredne reťazcové (tzn. 6 až 14 atómov uhlíka na reťazec) triglyceridy, ako sú kaprylové/kaprínové triglyceridy, mono a diglyceridy vrátane stredne reťazcových mono- a diglyceridov, acylované polyoly, ako je propylénglykol, dikaprylát/ kaprát, mastné kyseliny, ako je kyselina olejová, a surfaktanty, ako je polysorbát-80. Najvýhodnejšie vehikulá majú kapacitu solubilizovať sertralínhydrochlorid v prostredí použitia, čím sa minimalizuje zrážanie tejto soli vo fyziologických roztokoch obsahujúcich chloridy bez ohľadu na to, či sertralín bol pôvodne dávkovaný ako voľná báza, hydrochloridová soľ alebo iná farmaceuticky akceptovateľná soľ. Najvýhodnejšie vehikulá majú rozpustnosť hydrochloridovej soli sertralínu vyššiu ako asi 0,1 mgA/ml (na inhibíciu zrážania sertralínu vo fyziologických tekutinách), navyše k vykázaniu rozpustnosti sertralínu vyššej ako asi 16,7 mgA/ml pre akúkoľvek formu sertralínu (na umožnenie dávkovania 10 mgA alebo viac v 0,8 ml želatínovej tobolke).

Tak vehikulá, vhodné v tomto vynáleze, sú s vodou nemiešateľné a môžu byť všeobecne radené vo vzrastajúcom poradí preferencie nasledovne:

1. vhodné s vodou nemiešateľné vehikulá,
2. výhodné - kategória (1) - vehikulá, v ktorých akákoľvek forma sertralínu (tzn. voľná báza alebo akákoľvek adičná soľ s kyselinou) má rozpustnosť aspoň 16,7 mgA/ml,
3. výhodnejšie - kategória (2) - vehikulá, ktoré vo vzťahu k s vodou miešateľným vehikulom, znižujú zrážanie akéhokoľvek sertralínu v simulovanej žalúdočnej tekutine obsahujúcej chloridové ióny, ako je 0,1N HCl alebo v intestinálnej tekutine, ktorá je simulovaná a obsahuje chloridové ióny, ako je 50 mM fosfátový tlmivý roztok, pH 5,8, obsahujúci 0,15 M chloridu sodného,
4. najvýhodnejšie - kategória (2) - vehikulá, ktoré vo vzťahu k s vodou miešateľným vehikulom znižujú zrážanie akejkoľvek formy sertralínu v simulovanej žalúdočnej tekutine obsahujúcej chloridové ióny, ako je 0,1N HCl a v simulovanej intestinálnej tekutine obsahujúcej chloridové ióny, ako je 50 mM fosfátový tlmivý roztok, pH 5,8 obsahujúci 0,15N chloridu sodného.

S vodou nemiešateľné rozpúšťadlá môžu byť zmiešané so surfaktantmi a emulgátormi, aby sa vyvolala spontánna formácia malých alebo mikroskopických kvapôčok vehikula, napríklad mikroemulzie, keď sa s vodou nemiešateľné rozpúšťadlo/emulgátorové vehikulum zmieša s vodou ako v gastrointestinálnom trakte. Takéto zmesi zahŕňajú zmesi triglyceridov alebo mono- a diglyceridov s polysorbátmi, napríklad Capmul<sup>®</sup>-MCM a polysorbát-80 alebo zmesi Miglyol<sup>®</sup>-812 a polysorbát-80 v pomeroch od 99 : 1, resp.

až 50 : 50. Ďalej vhodné zmesi zahŕňajú zmesi mono-, di- a triglyceridov s polysorbátmi, napríklad Capmul-MCM/Miglyol-812/polysorbát-80, v ktorých Capmul-MCM vytvára 40 až 80 % vehikula, so zvyškom, ktorým je akákoľvek kombinácia Miglyolu-812 a polysorbátu-80.

Ďalej vhodné zmesi zahŕňajú rastlinný olej a surfaktant, napríklad olivový olej/polysorbát-80 v pomeroch 99 : 1 až 50 : 50 alebo kukuričný olej/Labrafil-N-2125-CS v pomeroch 99 : 1 až 50 : 50. Polyetylénglykoly (typicky s priemernou molekulovou hmotnosťou 200 až 600) a iné s vodou miešateľné rozpúšťadlá ako glycerín, etanol, propylénglykol, môžu byť zahrnuté v množstvách až do 30 % vehikula, aby sa optimalizovala rozpustnosť sertralínu vo vehikule alebo na zvýšenie viskozity vehikula na pomoc pri plnení tobolky.

Roztoky sertralínu vo vehikulách opísaných typov sú zapuzdrené v mäkkých želatínových tobolkách alebo sú zapuzdrené v tvrdých želatínových tobolkách. Keď sú zapuzdrené v tvrdých želatínových tobolkách je výhodné, aby spóra medzi dvoma kusmi puzdra bola utesnená, napríklad prížkom želatíny na prevenciu úniku. Zapuzdrenie v mäkkej želatíne je dobre známe a je opísané v „The Theory and Practice of Industrial Pharmacy“ od L. Lachmana, H. Lieberman a J. Kaniga, Lea and Febiger, vydavateľ.

Dávkovacie formy tohto vynálezu na orálne podávanie vedú k zníženiu  $T_{max}$  o aspoň 0,5 hodiny, výhodne aspoň 1 hodinu, výhodnejšie aspoň 1,5 hodiny vo vzťahu s bezprostredne uvoľňovacími sertralínovými tabletami, napríklad Zoloff<sup>®</sup> tabletami. Na testovanie, či dávkovacia forma znižuje  $T_{max}$  môže byť vykonaná krížová klinická štúdia 12 alebo viacerých zdravých vyhladených ľudských dobrovoľníkov. Jedna polovica skupiny dostane testovanú sertralínovú dávkovú formu a jedna polovica skupiny dostane bezprostredne uvoľňovaciu sertralínovú dávkovú formu (napríklad Zoloff tablety) v rovnakej dávke. Odoberie sa krv v príslušných časoch pred a po dávke a krvná koncentrácia sertralínu sa určí príslušnou skúškou, ako je to opísané ďalej v príkladoch.

Po vymývacej perióde aspoň 1 týždeň každá skupina obdrží alternatívnu dávkovaciu formu a sertralínové koncentrácie v krvi sa určia ako prv.  $T_{max}$  (pre bezprostredne uvoľňovaciu dávkovú formu) mínus  $T_{max}$  (pre testovanú dávkovaciu formu) sa určí pre každý subjekt. Tieto rozdiely sa potom spriemerujú, čím sa získa priemerný  $T_{max}$  rozdiel. Keď je táto hodnota väčšia ako 0,5 hodiny, potom je dávkovacia forma dávkovacou formou tohto vynálezu. Keď je táto hodnota väčšia ako 1 hodina, potom je dávkovacia forma výhodnou dávkovacou formou tohto vynálezu.

Na objasnenie je priložená nasledujúca informácia:

1. špecifikácia množstiev v percentách (%) znamená hmotnostné percentá vztiahnuté na celkovú hmotnosť, pokiaľ to nie je stanovené inak,
2. „prostredie použitia“ znamená vodné prostredie gastrointestinálneho traktu,
3. „mgA“ sa týka miligramov aktívneho sertralínu, ekvivalentného vodnej báze.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

##### Príklad 1

Tento príklad demonštruje, že absorpcia sertralínu sa líši, keď je sertralín dávkovaný priamo do rôznych častí gastrointestinálneho traktu. Osobitne tento príklad demonštruje, že dodávanie sertralínu priamo do duodéna vedie k rýchlejšiemu dosiahnutiu vrcholových hladín sertralínu v plazme v porovnaní s obvyklejším orálnym dávkovaním do

žalúdku. To ukazuje, že  $T_{max}$  môže byť znížený zmenou formulácie sertralínu a nie je obmedzený na 6 až 7 hodín postabsorpčnými metabolickými javmi. Tento príklad ďalej demonštruje, že dodávka vodného roztoku sertralínu priamo do žalúdku nevedie k zníženiu  $T_{max}$  vo vzťahu k dávkovaním bezprostredne uvoľňovacích tabliet. Také orálne dodávanie sertralínu v zapuzdrenom roztoku, ktorý je s vodou miešateľný, nemá za následok zníženie  $T_{max}$  vo vzťahu k bežne známym bezprostredne uvoľňovacím sertralínovým tabletám.

Dve skupiny 6 dobrovoľníkov boli dávkované 200 mg sertralínu alebo placebo rozdielnymi štvorcestnými krížovými režimami. Dávkovanie bolo pomocou (1) orálnych tabliet alebo (2) infúziou roztoku cez nasoenterickú trubicu do žalúdku, duodéna alebo ileocekálny oblasti tenkého čreva alebo (3) infúziou do priečnej časti hrubého čreva pomocou análnej intubácie.

Pri štyroch rozdielnych príležitostiach skupina 1 dostala (1) orálne sertralínové bezprostredne uvoľňovacie tablety plus roztok placebo infuzovaný do žalúdku, alebo (2) orálne placebo tablety plus roztok sertralínu infuzovaný do žalúdku alebo (3) orálne placebo tablety plus sertralín infuzovaný do tenkého čreva v ileocekálnom spojení, alebo (4) orálne placebo tablety plus placebo roztok infuzovaný do tenkého čreva v ileocekálnom spojení.

Pri štyroch rozdielnych príležitostiach skupina B dostala (1) orálne sertralínové bezprostredne uvoľňovacie tablety plus placebo roztok infuzovaný do duodéna alebo (2) orálne placebo tablety plus roztok sertralínu infuzovaný do duodéna alebo (3) orálne placebo tablety plus sertralín infuzovaný do priečnej časti hrubého čreva alebo (4) orálne placebo tablety plus placebo roztok infuzovaný do priečnej časti hrubého čreva.

Orálna dávka sertralínu bola podávaná ako dve 100 mg Zolofť tablety. Infúzie boli podávané ako 2 mg/ml roztok rýchlosťou 20 ml za minútu počas 5 minút.

Vzorky krvi boli odobierané pred dávkovaním a 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 192 a 240 hodín po dávkovaní. Koncentrácie sertralínu v plazme boli určované extrakciou sertralínu zo základnej ľudskej plazmy do metyl-terc.-butyléteru, potom nasledovala derivatizácia na vytvorenie trifluoracetylóvého aduktu. Analýza bola vykonaná kapilárnou plynovou chromatografiou s detektorom elektrónového záchytu.

Celková systemická expozícia sertralínu bola určená meraním oblasti pod koncentráciou sertralínu v plazme proti časovej krivke (AUC) pre každý subjekt v danej skupine a potom bola vyrátaná stredná AUC pre skupinu.  $C_{max}$  je najvyššia koncentrácia sertralínu v plazme dosiahnutá v subjekte.  $T_{max}$  je čas, v ktorom bola dosiahnutá  $C_{max}$ .

Plazmové farmakokinetické údaje pre tento príklad sú prezentované v tabuľke 1.

Tabuľka 1-1 predstavuje zistené priemerné  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  a AUC pre rôzne dávkovacie režimy. Infúzia do žalúdku dáva  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  a AUC hodnoty, ktoré sú podobné hodnotám získaným po orálnom dávkovaní tabliet (skupina A). To indikuje, že technika infúzie nie je samotná príčinou akejkoľvek podstatnej zmeny vo farmakokinetike sertralínu. Ďalej to ukazuje, že čas požadovaný na dezintegráciu a rozpustenie sertralínových tabliet nie je faktorom pri vyvolaní dlhého (7 hodinového)  $T_{max}$ .

Infúzia do duodéna dáva hodnoty  $C_{max}$  a AUC, ktoré sú podobné hodnotám zisteným po orálnom dávkovaní tabliet. Ale infúzia do duodéna (skupina B) poskytuje  $T_{max}$ , ktorý je prekvapivo kratší ako  $T_{max}$  zistený po orálnom dávkovaní tabliet alebo žalúdočnej infúzii vodného roztoku sertralí-

nu. To indukuje, že alterácia metódy orálneho dávkovania liečiva môže viesť k požadovanému zníženiu  $T_{max}$ .

Tento príklad ukazuje, že maskovanie orálnej sertralínovej dávky, kým nevstúpi do duodéna, môže viesť k zníženiu  $T_{max}$ . To tiež demonštruje, že  $T_{max}$ , zistený pri priamom duodenálnom dávkovaní (3,7 hodiny) je dlhší ako  $T_{max}$  teoreticky možný pre liečivo s intestinálnou permeabilitou rovnakou, ako je vykazovaná sertralínom (pozri opis).

Tabuľka 1-1

Farmakokinetika 200 mg sertralínu dodávaného do rôznych častí gastrointestinálneho traktu

| Skupina A<br>spôsob dávkovania | $C_{max}$<br>(ng/ml) | $T_{max}$<br>(h) | AUC <sub>0-trv</sub><br>(ng.h/ml) |
|--------------------------------|----------------------|------------------|-----------------------------------|
| orálne tablety                 | 39,9                 | 7,0              | 1174,5                            |
| žalúdočná infúzia              | 35,6                 | 7,0              | 923,1                             |
| ileocekálna infúzia            | 27,3                 | 5,0              | 727,1                             |

| Skupina B<br>spôsob dávkovania | $C_{max}$<br>(ng/ml) | $T_{max}$<br>(h) | AUC <sub>0-trv</sub><br>(ng.h/ml) |
|--------------------------------|----------------------|------------------|-----------------------------------|
| orálne tablety                 | 44,7                 | 6,7              | 1153,4                            |
| duodenálna infúzia             | 48,8                 | 3,7              | 1270,3                            |
| črevová infúzia                | 10,9                 | 4,4              | 179,4                             |

#### Príklad 2

Rozpustnosť sertralínovej voľnej bázy, sertralínhydrochloridu a sertralínlaktátu boli určené v rade rozpúšťadiel, ako nasleduje. 75 mg sertralínovej bázy alebo soli bolo odvážených do odstredivkovej skúmavky a bolo pridaných 250 µg rozpúšťadla, keď sa celých 75 mg nerozpustilo, bolo pridané rozpúšťadlo v 250 µg prídavkoch až sa sertralín rozpustil. Koncentrácia rozpusteného sertralínu bola určená pomocou HPLC. Rozpustené sertralínové vzorky boli tiež uskladnené pri teplote 5 °C cez noc, a potom ohriate na teplotu miestnosti. Všetky rozpustené vzorky zostali v roztoku po tomto teplotnom ošetrení. Určené rozpustnosti sú uvedené v tabuľke 2-1.

Ako je opísané v časti opisu „oblasť vynálezu“, výhodné vehikulá pre 50 mgA dávku majú rozpustnosť sertralínu vyššiu ako 83 mg/ml. Tak pre dávku 50 mgA sú vhodné sertralín/vehikulum kombinácie sertralínlaktát v Capmul-MCM a sertralínová báza v Capmul-MCN saflorovom oleji alebo polysorbátu-80.

Výhodné vehikulá pre 10 mgA dávku majú rozpustnosť sertralínu vyššiu ako 16,7 mgA/ml. Tak pre dávku 10 mgA sú vhodné kombinácie sertralín/vehikulum sertralínlaktát alebo hydrochlorid v Capmul-MCM a sertralínová báza v Capmul-mCM saflorovom oleji alebo polysorbátu-80. PEG-40 nie je sertralínové vehikulum vhodné pre tento vynález, pretože je miešateľné s vodou.

Tabuľka 2-1

Rozpustnosti sertralínu (ako báza alebo hydrochloridová soľ alebo laktátová soľ) vo vybraných vehikulách

| soľ alebo<br>báza | rozpust.<br>v PEG-400<br>(mgA/ml) | rozpust.<br>Capmul-MCM<br>(mgA/ml) | rozpust.<br>v saflor.<br>oleji<br>(mgA/ml) | rozpust. v<br>polysorbáte-80<br>(mgA/ml) |
|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|
| voľná báza        | 286<X<572                         | 150<X<300                          | 200<X<400                                  | 102                                      |
| hydrochlorid      | 13<X<18                           | 45                                 | <9                                         | <14                                      |
| laktát            | 23                                | 97<X<193                           | <8                                         | <12                                      |

Tento príklad demonštruje, že polysorbát-80 je sertralínovým vehikulom, ktoré zabraňuje zrážaniu sertralínu v prítomnosti chloridového iónu. Sertralínová báza bola rozpustená v PEG-400 alebo polysorbáte-80. 1 ml tohto testovaného roztoku bol pridaný do 15 ml normálneho soľného roztoku (0,9 % NaCl, pH 4,2) a bol rýchlo miešaný. Po 15 minútach a 2 hodinách boli odobrané alikvóty, sfiltrované a vyskúšané na sertralín pomocou HPLC.

Tabuľka 3-1 demonštruje, že po prídavku PEG-400 roztoku sertralínu do soľného roztoku sa časť sertralínu zráža. Keď sa pridá polysorbát-80 roztok sertralínu do roztoku NaCl, žiadne zrážanie sa nevyskytuje.

Tabuľka 3-1  
Riedenie PEG-400 alebo polysorbát-80 roztoku sertralínovej bázy do 0,9 % NaCl

| vehikulum     | koncentrácia<br>vo vehikule<br>(mgA/ml) | očakávaná<br>koncentrácia<br>po zried. v<br>soľ. roztoku<br>(mgA/ml) | zistená<br>koncentrácia<br>po zried. v<br>soľ. roztoku<br>po 15 min.<br>(mgA/ml) | zistená<br>koncentrácia<br>po zried. v<br>soľ. roztoku<br>po 2 hod.<br>(mgA/ml) |
|---------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| PEG-400       | 50                                      | 3,1                                                                  | 0,9                                                                              | 2,1                                                                             |
| PEG-400       | 100                                     | 6,25                                                                 | 0,7                                                                              | 1,8                                                                             |
| polysorbát-80 | 50                                      | 3,1                                                                  | 3,1                                                                              | 3,1                                                                             |
| polysorbát-80 | 100                                     | 6,25                                                                 | 6,25                                                                             | 6,25                                                                            |

#### Príklad 4

Tento príklad ilustruje in vitro skúšobnú metodológiu na výber vhodnejších vehikul pre sertralín. Ako bolo skôr opísané, výhodné vehikulá sú tie s vodou nemiešateľné vehikulá, ktoré môžu rozpúšťať sertralín alebo jednu z jeho soľí v koncentrácii dostatočnej na umožnenie zapuzdrenia terapeutickú dávku v tobolke s rozmerom, ktorá môže byť ľahko prehltnutá. Ako je znázornené v tomto príklade, výhodnejšie vehikulá sú tie, ktoré znižujú zrážanie sertralínu v prítomnosti (a) 0,1N kyseliny chlorovodíkovej a/alebo (b) 50 mM fosfátového tlmiaceho roztoku pri pH 8,5 obsahujúceho 0,5 mol chloridu sodného.

Roztok (a) je simulovaná žalúdočná tekutina a roztok (b) je simulovaná intestinálna tekutina. Rýchla absorpcia sertralínu je uľahčená in vivo zníženou rýchlosťou zrážania nízkorozpustných sertralínových gélov.

Sertralínová báza bola rozpustená v nasledujúcich troch vehikulách v koncentrácii 50 mg/ml: (1) polyetylén glykol-400 (PEG-400), (2) Capmul-MCM a (3) saflorový olej.

PEG-400 je miešateľný s vodným médiom, zatiaľ čo Capmul-MCM a saflorový olej nie sú. 1 ml testovaného roztoku bol pridaný do 10 ml (a) 0,1N HCl roztoku a (b) fosfátom tlmeného soľného roztoku (PBS) pH 8,5 a bol

rýchlo miešaný. Po 15 minútach a 2 hodinách boli odobrané alikvótné vzorky a potom boli odstriedené na oddelenie tuhých látok, rovnako ako vodné a nevodné vrstvy. Alikvóty vodnej a nevodnej vrstvy boli odobrané, sfiltrované a skúšané na sertralín pomocou HPLC. Experimentálny dizajn je schematizovaný v tabuľke 4-1. Tabuľky 4-2 a 4-3 sumarizujú výsledky z týchto výskumov. Výsledky indikujú, že koncentrácie sertralínu v 15 minútach a 2 hodinách nie sú od seba výrazne odlišné.

Údaje v týchto tabuľkách demonštrujú, že prídavok PEG400 roztoku sertralínu do buď 0,1N HCl alebo fosfátom tlmeného soľného roztoku vedie k zrážaniu veľkého podielu sertralínu.

V prípade Capmul-MCM údaje demonštrujú, že hlavný podiel (väčší ako 95 % pridaného množstva) sertralínu zostáva v roztoku. Neexistuje teda v podstate žiadne zrážanie sertralínu.

V prípade saflorového oleja v prítomnosti 0,1N HCl dochádza k významnému, ale neúplnému (81 %) zrážaniu sertralínu. Ale malé alebo žiadne zrážanie sa zistí, keď sa roztok sertralínovej fázy v saflorovom oleji pridá do fosfátom tlmeného soľného roztoku.

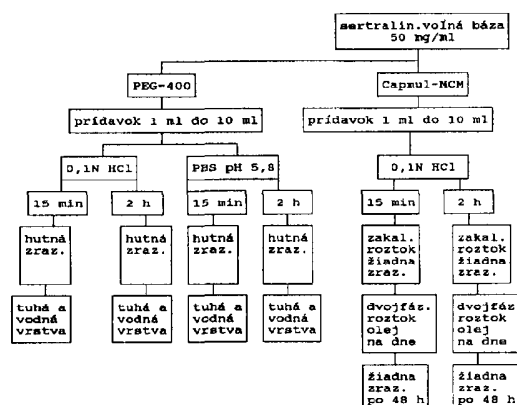
Tieto výsledky demonštrujú, že s vodou miešateľné sertralínové vehikulá, ako je PEG-400 nemajú schopnosť udržiavať sertralín v roztoku za fyziologických podmienok. S vodou nemiešateľná vehikulá túto schopnosť majú.

Capmul-MCM (mono- a diglyceridy, oktanovej a dekanovej kyseliny) majú schopnosť udržiavať sertralín v roztoku v prítomnosti simulovanej žalúdočnej tekutiny a v prítomnosti simulovanej intestinálnej tekutiny. Tak stredne reťazcové mono a diglyceridy sú členmi najvýhodnejšej skupiny sertralínových zapuzdrovacích rozpúšťadiel. I keď neexistuje želanie byť viazaný teóriou, je pravdepodobné, že táto najvýhodnejšia skupina má schopnosť rozpúšťať hydrochloridovú soľ sertralínu, čím sa udržiava rozpustnosť sertralínu v prítomnosti simulovanej žalúdočnej tekutiny obsahujúcej chloridy alebo simulovanej intestinálnej tekutiny bez ohľadu na formu sertralínu pôvodne dávkovanú.

Tabuľka 4-4 predstavuje rovnovážnu rozpustnosť sertralínhydrochloridu v rôznych s vodou nemiešateľných sertralínových rozpúšťadlách vhodných na použitie v zapuzdrených sertralínových roztokových dávkovacích formách. Tabuľka 4-4 demonštruje, že Capmul-MCM, Miglyol-810 (kaprylové/kaprinové triglyceridy), Captex-200 (propylén glykolový dikaprilát/kaprát) a olejová kyselina majú schopnosť rozpúšťať sertralínhydrochlorid vo väčšom podiele, ako 0,1 mgA/ml, olivový olej a saflorový olej túto schopnosť nemajú.

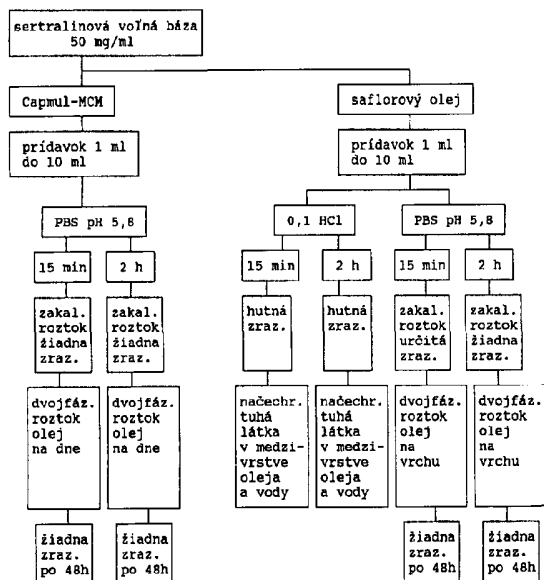
Tabuľka 4-1

Bloková schéma zrážacích štúdií so sertralínovou bázou



Tabuľka 4-1 (pokračovanie)

Bloková schéma zrážacích štúdií so sertralínovou bázou



Tabuľka 4-2

Výsledky z HPLC analýzy pre sertralín v zrážacích štúdiách, 15 minút po prídavku roztoku sertralínovej voľnej bázy do rozpúšťacieho média

| počiatočná koncentrácia sertralín. voľnej bázy v                    | rozpušťačie médium (10 ml)          | koncentrácia sertralínu vo vodnej vrstve (mgA/ml) | koncentrácia sertralínu v nevodnej vrstve (mgA/ml) | očakávaná koncentrácia sertralínu vo vodnej vrstve (mgA/ml) |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| PEG-400 50 mgA/ml (1 ml pridaný do 10 ml rozpúšťacieho média)       | 0,1N HCl                            | 0,6                                               | XX                                                 | 4,55                                                        |
|                                                                     | fosfátom tlmený soľný roztok pH 5,8 | 0,16                                              | XX                                                 | 4,55                                                        |
| Capmul-MCM 50 mgA/ml (1ml pridaný do 10 ml rozpúšťacieho média)     | 0,1N HCl                            | 0,38                                              | 44                                                 | 5,00                                                        |
|                                                                     | fosfátom tlmený soľný roztok pH 5,8 | 0,18                                              | 48                                                 | 5,0                                                         |
| saflorový olej 50 mgA/ml (1ml pridaný do 10 ml rozpúšťacieho média) | 0,1N HCl                            | 0,48                                              | 4,8                                                | 5,0                                                         |
|                                                                     | fosfátom tlmený soľný roztok pH 5,8 | 0,19                                              | 45                                                 | 5,0                                                         |

Tabuľka 4-3

Výsledky z HPLC analýzy pre sertralín v zrážacích štúdiách, 120 minút po prídavku roztoku sertralínovej voľnej bázy do rozpúšťacieho média

| počiatočná koncentrácia sertralín. voľnej bázy v                     | rozpušťačie médium (10 ml)          | koncentrácia sertralínu vo vodnej vrstve (mgA/ml) | koncentrácia sertralínu v nevodnej vrstve (mgA/ml) | očakávaná koncentrácia sertralínu vo vodnej vrstve |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| PEG-400 50 mgA/ml (1 ml pridaný do 10 ml rozpúšťacieho média)        | 0,1N HCl                            | 0,35                                              | XX                                                 | 4,55                                               |
|                                                                      | fosfátom tlmený soľný roztok pH 5,8 | 0,12                                              | XX                                                 | 4,55                                               |
| Capmul-MCM 50 mgA/ml (1ml pridaný do 10 ml rozpúšťacieho média)      | 0,1N HCl                            | 0,31                                              | 44,2                                               | 5,00                                               |
|                                                                      | fosfátom tlmený soľný roztok pH 5,8 | 0,16                                              | 48,6                                               | 5,00                                               |
| saflorový olej 50 mgA/ml (1 ml pridaný do 10 ml rozpúšťacieho média) | 0,1N HCl                            | 0,48                                              | 3,2                                                | 5,00                                               |
|                                                                      | fosfátom tlmený soľný roztok pH 5,8 | 0,19                                              | 44,6                                               | 5,00                                               |

Tabuľka 4-4

Rovnovážna rozpustnosť sertralínovej bázy a hydrochloridu vo vybraných vehikulách

| vehikulum        | roztok voľnej bázy v mgA/ml | hydrochloridový roztok v mgA/ml |
|------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Capmul-MCM       | >50                         | 38,0                            |
| Miglyol-810      | >50                         | 42,0                            |
| Captex           | >50                         | 0,63                            |
| kyselina olejová | >50                         | 0,82                            |
| olivový olej     | >50                         | <0,01<br>(pod detek. hranicu)   |
| saflorový olej   | >50                         | <0,01<br>(pod detek. hranicu)   |

## HPLC skúška pre sertralín

Reverzná fázová vysoko výkonnostná kvapalinová chromatografia (HPLC) bola použitá a využita na vyhodnotenie koncentrácie sertralínu.

## Podmienky HPLC

Mobilná fáza: na liter mobilnej fázy: 270 ml tetrahydrofuránu, 230 ml metanolu a 400 ml tlmivého roztoku. Tlmivý roztok obsahoval 25 mM trietylaminfosfátu. Bol pripravený pridaním 1,7 ml kyseliny fosforečnej a 3,5 ml trietylaminu do 1 litru vody. Hodnota pH konečnej mobilnej fázy bola nastavená na zjavnú pH hodnotu  $8,0 \pm 0,1$  trietylami-  
nom.

Prietoková rýchlosť mobilnej fázy: 1,0 ml/min.

## Kolóna:

Predsýtič kolóny: Waters Symmetry, C-18, 3,0.4,6 mm ochranná patróna umiestnená za čerpadlom a pred auto-  
vzorkovačom.

Ochranná kolóna: Waters Symmetry, C-18, 3,0.4,6 mm ochranná patróna uložená za autovzorkovačom a pred analytickou kolónou.

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

Detekcia: W pri 230 nm

Ohrievač kolóny: 35 °C

Injekčný objem: 20 µl

Responzný faktor pre štandardný roztok bol použitý na výpočet koncentrácie sertralínu vo vzorke.



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

kde

$A_R$  = plocha píku pri štandarde,

$W_R$  = hmotnosť pracovného štandardu,

$P$  = čistotný faktor pracovného štandardu v desatinách (napríklad 99,2 % = 0,992),

$DF$  = riediaci faktor.

#### Príklad 5

Roztoky sertralínovej bázy sa pripravujú v Capmul-MCM v koncentrácii 50 a 100 mgA/ml. Tieto roztoky sa zapuzdria v mäkkej želatíne v plniacom objeme 0,5 ml, čím sa získa jednotková dávka 25 a prípadne 50 mgA.

#### Príklad 6

Roztok sertralínovej bázy sa pripraví v Capmul-MCM v koncentrácii 125 mgA/ml. Roztok sa zapuzdri v mäkkej želatíne v plniacom objeme 0,8 ml, čím sa získa jednotková dávka 100 mgA.

#### Príklad 7

Roztoky sertralínovej bázy sa pripravujú v saflorovom, sezamovom, olivovom alebo kukuričnom oleji v koncentrácii 50 a 100 mgA/ml. Roztoky sa zapuzdria v mäkkej želatíne v plniacom objeme 0,5 ml, čím sa získa jednotková dávka 25 a 50 mgA.

#### Príklad 8

Roztoky sertralínovej bázy sa pripravujú v saflorovom, sezamovom, olivovom alebo kukuričnom oleji v koncentrácii 200 mgA/ml. Roztoky sa zapuzdria v mäkkej želatíne v plniacom objeme 0,5 ml, čím sa získa jednotková dávka 100 mgA.

#### Príklad 9

Roztoky sertralínovej bázy sa pripravujú v polysorbát-80 v koncentraciách 37,5 a 75 mgA/ml. Roztoky sa zapuzdria v mäkkej želatíne v plniacom objeme 0,67 ml, čím sa získa jednotková dávka 25 a prípadne 50 mgA.

#### Príklad 10

Roztoky sertralínolaktátu sa pripravujú v Capmul-MCM v koncentrácii 37,5 a 75 mgA/ml. Roztoky sa zapuzdria v mäkkej želatíne v plniacom objeme 0,67 ml, čím sa získa jednotková dávka 25 a 50 mgA.

#### Príklad 11

Roztok sertralínovej bázy sa pripraví v saflorovom oleji/PEG-400 (80 : 20 obj./obj.) v koncentrácii 62,5 mgA/ml. Roztok sa zapuzdri v mäkkej želatíne v plniacom objeme 0,8 ml, čím sa získa jednotková dávka 50 mgA. Podobne sa zapuzdri 31,25 mgA/ml roztoku, čím sa získa dávka 25 mgA.

#### Príklad 12

Roztok sertralínovej bázy sa pripraví v saflorovom oleji/polysorbát-80 (80:20 obj./obj.) v koncentrácii 62,5 mgA/ml. Roztok sa zapuzdri v mäkkej želatíne v plniacom objeme 0,8 ml, čím sa získa jednotková dávka 50 mgA. Podobne sa zapuzdri 31,25 mgA/ml roztoku, čím sa získa dávka 25 mgA.

#### Príklad 13

Roztok sertralínovej bázy sa pripraví v Capmul-MCM/polysorbát-80 (80 : 20 obj./obj.) v koncentrácii 62,5 mgA/ml. Roztok sa zapuzdri v mäkkej želatíne v plniacom objeme 0,8 ml, čím sa získa jednotková dávka 50 mgA. Podobne sa zapuzdri 31,25 mgA/ml roztoku, čím sa získa dávka 25 mgA.

#### Príklad 14

Roztok sertralínovej bázy sa pripraví v Miglyol-810/polysorbát-80 (80 : 20 obj./obj.) v koncentrácii 62,5 mgA/ml. Roztok sa zapuzdri v mäkkej želatíne v plniacom objeme 0,8 ml, čím sa získa jednotková dávka 50 mgA. Podobne sa zapuzdri 31,25 mgA/ml roztoku, čím sa získa dávka 25 mgA.

#### Príklad 15

Roztok sertralínovej bázy sa pripraví v Capmul-MCM/Miglyol-810/polysorbát-80 (60 : 20 : 20 obj./obj./obj.) v koncentrácii 62,5 mgA/ml. Roztok sa zapuzdri v mäkkej želatíne v plniacom objeme 0,8 ml, čím sa získa jednotková dávka 50 mgA. Podobne sa zapuzdri roztok 31,25 mgA/ml, čím sa získa dávka 25 mgA.

#### Príklad 16

Sertralínové roztoky z príkladov 5 až 15 sa pripravujú v koncentrácii 20 mgA/ml a 0,5 ml sa zapuzdria v mäkkých želatínových tobolkách, čím sa získa dávka 10 mgA.

#### Príklad 17

Sertralínové roztoky z príkladov 5 až 16 sa zapuzdria v tvrdých želatínových tobolkách a spojovacia spóra medzi dvoma tobolkovými polovicami sa utesní želatínou.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sertralínová dávkovacia forma, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje kompozíciu zapuzdrenú v želatíne, obsahujúcu sertralín alebo jeho farmaceuticky akceptovateľnú soľ a s vodou nemiešateľné vehikulum.
2. Dávkovacia forma podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že znižuje  $T_{max}$  aspoň o 0,5 hodiny.
3. Dávkovacia forma podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že znižuje  $T_{max}$  aspoň o 1 hodinu.
4. Dávkovacia forma podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 10 mgA až 300 mgA sertralínu.
5. Dávkovacia forma podľa nároku 4, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 10 mgA až 250 mgA sertralínu.
6. Dávkovacia forma podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 10 mgA až 100 mgA sertralínu.
7. Dávkovacia forma podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že vehikulum obsahuje mono-, di- alebo triglycerid alebo ich zmes.
8. Dávkovacia forma podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že acylový reťazec alebo acylové reťazce uvedeného mono-, di- alebo triglyceridu majú v priemere dĺžku 4 až 8 atómov uhlíka.
9. Dávkovacia forma podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že acylový reťazec alebo reťazce uvedeného mono-, di- alebo triglyceridu majú priemernú dĺžku 6 až 14 atómov uhlíka.
10. Dávkovacia forma podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že vehikulum je kvapalina pri 37 °C.

11. Dávkovacia forma podľa nároku 1, **v y z n a č u - j ú c a s a t ý m**, že vehikulum obsahuje rastlinný olej.

12. Dávkovacia forma podľa nároku 11, **v y z n a - č u j ú c a s a t ý m**, že rastlinný olej sa vyberie z kukuričného oleja, arašidového oleja, sezamového oleja, olivového oleja, ricínového oleja, kokosového oleja, bavlníkového oleja, sójového oleja alebo saflorového oleja.

13. Dávkovacia forma podľa nároku 1, **v y z n a č u - j ú c a s a t ý m**, že vehikulum obsahuje surfaktant alebo emulgátor.

14. Dávkovacia forma podľa nároku 13, **v y z n a - č u j ú c a s a t ý m**, že surfaktant alebo emulgátor sa vyberie zo skupiny zahŕňajúcej polysorbát-80, nonylfenoxypolyoxyetylén, dioktylsulfosukcinát sodný, PEG-6-glycerylmonooleát alebo PEG-6-glycerylilinoleát.

15. Dávkovacia forma podľa nároku 1, **v y z n a č u - j ú c a s a t ý m**, že vehikulum obsahuje masťnú kyselinu.

16. Dávkovacia forma podľa nároku 15, **v y z n a - č u j ú c a s a t ý m**, že masťná kyselina sa vyberie zo skupiny zahŕňajúcej kaprylovú kyselinu, kaprínovú kyselinu, laurovú kyselinu, olejovú kyselinu alebo linoleovú kyselinu.

17. Dávkovacia forma podľa nároku 1, **v y z n a č u - j ú c a s a t ý m**, že dávkovacia forma obsahuje kvaľpalný ester alkoholu s krátkym reťazcom a kyseliny.

18. Dávkovacia forma podľa nároku 17, **v y z n a - č u j ú c a s a t ý m**, že tento ester je vybraný z propylénglykolesterov kaprylovej a/alebo kaprínovej kyseliny.

19. Dávkovacia forma podľa nároku 1, **v y z n a č u - j ú c a s a t ý m**, že vehikulum navyše obsahuje alkohol.

20. Dávkovacia forma podľa nároku 19, **v y z n a - č u j ú c a s a t ý m**, že alkoholom je polyetylénglykol, glycerín, etanol alebo propylénglykol.

21. Dávkovacia forma podľa nároku 1, **v y z n a č u - j ú c a s a t ý m**, že znižuje zrážanie sertralínu v prostredí použitia obsahujúcom chloridové ióny, vo vzťahu k porovnávacej dávkovacej forme vyrobenej s vodou miešateľným vehikulom.

---

**Koniec dokumentu**

---