

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 -1617

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.10.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.11.1999 09.03.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/SE9902052 2000/0000782**

(33) Země priority: **WO SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.11.2002**
(Věstník č. 11/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/SE00/02061**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/034139**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/135

A 61 K 9/10

A 61 K 9/26

A 61 P 13/10

A 61 P 1/00

(71) Přihlašovatel:

PHARMACIA AB, Stockholm, SE;

(72) Původce:

Nilvebrant Lisbeth, Bromma, SE;

Hallén Bengt, Sollentuna, SE;

Olsson Brigitta, Stenhamra, SE;

Strömbom Jan, Vattholm, SE;

Gren Torkel, Kalamazzo, MI, US;

Ringberg Anders, Stockholm, SE;

Wikberg Martin, Kullavik, SE;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek obsahující tolterodin a
jeho použití**

(57) Anotace:

Je popsán farmaceutický prostředek obsahující jako aktivní složku tolterodin nebo derivát tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl tolterodinu nebo jeho derivátu, který vykazuje řízené uvolňování uvedené aktivní složky, kdy po 18 hodinách se ve fosfátovém pufru při pH 6,8 uvolňuje in vitro alespoň přibližně 80 procent aktivní sloučeniny, přičemž po orálním podání pacientovi je tento farmaceutický prostředek schopen udržet v podstatě konstatní koncentraci aktivní složky nebo aktivních složek v séru po dobu 24 hodin. Dále je popsáno použití tohoto farmaceutického prostředku pro léčení nadměrné aktivity močového měchýře a poruch gastrointestinálního traktu.

Farmaceutický prostředek obsahující tolterodin a jeho použití

Oblast techniky

Předmětný vynález se týká farmaceutického prostředku pro podávání tolterodinu nebo jeho derivátů a použití tohoto prostředku v medicíně.

Dosavadní stav techniky

Výrazný podíl (5 až 10 procent) dospělé populace trpí problémy s nadměrnou aktivitou, neboli nestabilitou močového měchýře, které se často označují také jako močová inkontinence. Mezi symptomy nestabilního, neboli nadměrně aktivního močového měchýře je možné zahrnout naléhavou inkontinenci, naléhavou a častou potřebu močit. Četnost problémů s nadměrně aktivním močovým měchýřem, zejména s tzv. naléhavou inkontinencí, se zvyšuje s věkem. Předpokládá se, že problémy s nestabilitou, neboli nadměrnou aktivitou močového měchýře jsou způsobeny nekontrolovanými stahy svazků vláken hladkého svalstva, které tvoří svalový obal močového měchýře (tzv. detruzor, neboli vypuzovací sval), během fáze naplňování močového měchýře. Tyto stahy jsou řízeny hlavně cholinergickými muskarinovými receptory a farmakologická léčba nestabilního, neboli nadměrně aktivního močového měchýře je založená na použití antagonistů muskarinového receptoru. Již dlouho se při této léčbě používá oxybutinin.

Avšak poměrně nedávno byl pro léčení naléhavé inkontinence a dalších symptomů nestabilního nebo nadměrně aktivního močového měchýře uveden na trh lepší antagonist muskarinového

receptoru, kterým je tolterodin, neboli (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanamin. Jak tolterodin, tak jeho hlavní aktivní metabolit, kterým je 5-hydroxy-methylový derivát tolterodinu, jenž výrazně přispívá k terapeutickému účinku, mají výrazně menší vedlejší účinky než oxybutynin, a to zejména co se týče sklonu k vyvolávání pocitu sucha v ústech. Ačkoli účinnost tolterodinu v močovém měchýři je stejná jako účinnost oxybutyninu, je jeho afinita k muskarinovým receptorům ve slinných žlázách osmkrát nižší než obdobná afinita oxybutyninu; viz. například publikace Nilvebrant, L. a spolupracovníci, *European Journal of Pharmacology*, **1997**, 327, 195-207. Selektivní účinek tolterodinu u lidí byl popsán v publikaci Stahl, M. M. S. a spolupracovníci, *Neurology and Urodynamics*, **1995**, 14, 647-655 a v publikaci Bryne, N., *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **1995**, 35, 287-295.

V současné době se tolterodin podává ve formě potažených tablet, které obsahují 1 miligram nebo 2 miligramy L-vínanu tolterodinu, který se z tablet okamžitě uvolňuje v gastro-intestinálním traktu, přičemž doporučená dávka činí obvykle 2 miligramy dvakrát denně. Ačkoli, jak již bylo uvedeno, jsou vedlejší účinky tolterodinu, jako je pocit sucha v ústech, mnohem nižší než vedlejší účinky oxybutyninu, stále se tyto vedlejší účinky projevují, a to zejména při podání vyšších dávek.

Souběžně projednávaná mezinárodní přihláška číslo PCT/SE99/01463 se týká podávání tolterodinu a jeho derivátů pomocí farmaceutického prostředku s řízeným uvolňováním a je založena na zjištění, že, na rozdíl od oxybutyninu, výrazné

snížení nejvyšších hodnot koncentrace tolterodinu a jeho aktivního metabolitu v séru prostřednictvím řízeného uvolňování tolterodinu během delší doby, jako například prostřednictvím formy pro podávání jednou denně, kdy je současně zachován požadovaný účinek na močový měchýř, způsobuje výrazné snížení (již tak nízkých) vedlejších účinků, zejména pocitu sucha v ústech, v porovnání s dávkou tablet pro okamžité uvolnění, která se podává pro dosažení stejné celkové dávky během stejného časového úseku. Jinými slovy bylo zjištěno, že snížení nejvyšších hodnot koncentrace aktivní složky v séru má vyšší vliv na nežádoucí vedlejší účinky, a zejména pak na vznik pocitu sucha v ústech, než na požadovaný účinek na aktivitu detruzoru, přičemž současně snížení koncentrace v séru nevede ke ztrátě aktivity nebo ke zvýšenému výskytu zadržování moči nebo jiných bezpečnostních rizik. Tak je, kromě výhod spojených s podáváním prostředků pro řízené uvolňování, v případě potřeby možné (i) pro danou celkovou dávku tolterodinu snížit výskyt vedlejších účinků, jako je vznik pocitu sucha v ústech, nebo (ii) pro danou přijatelnou míru vedlejších účinků zvýšit dávku tolterodinu za účelem zvýšení účinku na močový měchýř.

Výše citovaná mezinárodní přihláška číslo PCT/SE99/01463 popisuje léčení nadměrné aktivity močového měchýře podáváním farmaceutického prostředku s řízeným uvolňováním, který dodává do organismu tolterodin, derivát tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl tolterodinu nebo jeho derivátu tak, že je udržována v podstatě konstantní koncentrace aktivní složky nebo aktivních složek v séru po dobu alespoň 24 hodin.

Podstata vynálezu

Předmětný vynález je založen na zcela neočekávatelném zjištění, že je možné dosáhnout v podstatě konstantní koncentrace aktivní složky nebo aktivních složek v séru po dobu 24 hodin pomocí orálního podávání farmaceutického prostředku s řízeným uvolňováním, který uvolňuje hlavní podíl aktivní sloučeniny během méně než 18 hodin, konkrétně pak pomocí farmaceutického prostředku, ze kterého se za níže uvedených podmínek uvolní in vitro po 18 hodinách alespoň přibližně 80 procent aktivní sloučeniny.

Prvním aspektem předmětného vynálezu tedy je farmaceutický prostředek obsahující jako aktivní složku tolterodin nebo derivát tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl tolterodinu nebo jeho derivátu, který po 18 hodinách vykazuje in vitro ve fosfátovém pufru při pH 6,8 řízené uvolnění alespoň přibližně 80 procent aktivní sloučeniny, přičemž po orálním podání pacientovi je tento farmaceutický prostředek schopen udržet v podstatě konstantní koncentraci aktivní složky nebo aktivních složek v séru po dobu 24 hodin.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je použití uvedeného farmaceutického prostředku pro léčení poruchy nebo onemocnění vybraného ze skupiny zahrnující nadměrnou aktivitu močového měchýře (včetně mj. močové inkontinence a nokturie) a poruchy gastrointestinálního traktu.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je použití tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu pro výrobu farmaceutického

prostředku podle výše uvedeného prvního aspektu tohoto vynálezu.

Ve výhodném provedení činí podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je uvolněn po 15 hodinách, alespoň přibližně 80 procent, výhodněji činí tento podíl alespoň přibližně 80 procent již po 12 hodinách.

Na druhé straně činí podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je in vitro uvolněn po 1 hodině, výhodně méně než přibližně 50 procent, výhodněji méně než přibližně 30 procent.

Podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je in vitro uvolněn po třech hodinách, činí výhodně od přibližně 30 procent do přibližně 95 procent, výhodněji od přibližně 40 procent do přibližně 85 procent.

V některých případech může být výhodné, pokud podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je in vitro uvolněn po 7 hodinách, činí alespoň přibližně 50 procent, výhodněji alespoň přibližně 80 procent.

Tak například může být in vitro uvolňovací profil farmaceutického prostředku podle předmětného vynálezu takový, že podíl in vitro uvolněného tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu

nebo jeho derivátu může po 1 hodině činit méně než přibližně 50 procent, po 3 hodinách může tento podíl činit od přibližně 30 do přibližně 95 procent a po 7 hodinách může činit více než přibližně 50 procent.

Výše uvedené podmínky pro měření in vitro uvolňování účinné látky odpovídají podmínkám, které se používají při testech uvolňování léčiva podle standardu USP (United States Pharmacopeia), kdy se používá Aparatura 1 (rotující koš) rotující rychlostí 100 otáček za minutu spolu s 900 mililitry odvzdušněného fosfátového pufru o pH 6,8 a teplotě 37 °C, přičemž tento roztok fosfátového pufru se připravuje postupem popsáním na stranách 2049-2050 USP 23. Uvedený fosfátový pufr nominálně obsahuje 0,05 M fosfátu.

Výrazem „aktivní sloučenina nebo aktivní sloučeniny“ se v tomto textu rozumí, v případě tolterodinu a jeho derivátů, suma koncentrací volného neboli nevázaného (tj. nevázaného k proteinu) (i) tolterodinu a jeho aktivního metabolitu, v případě, že se podává tolterodin (nebo jeho derivát, který je prekurzorem léčiva); nebo (ii) tolterodinu a jeho aktivního metabolitu a/nebo odpovídajícího (S)-enantiomeru tolterodinu a jeho aktivního metabolitu, v případě, že se podává odpovídající racemát (nebo racemát odpovídajících derivátů, které jsou prekurzory léčiva); nebo (iii) aktivního metabolitu, v případě, že se podává (R)-5-hydroxymethylový metabolit tolterodinu (nebo jeho derivátu, který je prekurzorem léčiva); nebo (iv) odpovídajícího (S)-enantiomeru tolterodinu a jeho aktivního metabolitu, v případě, že se podává S-enantiomer (nebo jeho derivát, který je prekurzorem

léčiva); nebo (v) aktivního (S)-metabolitu, v případě, že se podává (S)-5-hydroxymethylový metabolit.

Výrazem „v podstatě konstantní“ v souvislosti s koncentrací aktivní sloučeniny nebo aktivních sloučenin v séru se v tomto textu rozumí, že koncentrační křivka (tj. závislost koncentrace na čase) v séru po podání farmaceutického prostředku s řízeným uvolňováním podle předmětného vynálezu nevykazuje v podstatě žádné vrcholové hodnoty. Tuto skutečnost lze rovněž vyjádřit matematicky pomocí „indexu fluktuace“ (FI) koncentrace (nevázané) aktivní sloučeniny (respektive všech aktivních sloučenin) v séru, přičemž index fluktuace (FI) je možné vypočítat podle vzorce

$$FI = (C_{\max} - C_{\min}) / AUC_{\tau} / \tau$$

ve kterém

$C_{\max}$ a $C_{\min}$ je hodnota maximální, respektive minimální koncentrace aktivní sloučeniny;

AUC_{τ} je velikost plochy pod koncentrační křivkou (tj. pod křivkou závislosti koncentrace na čase); a

τ je délka dávkovacího intervalu během doby τ .

Farmaceutické prostředky pro řízené uvolňování podle předmětného vynálezu umožňují snadné dosažení takové střední hodnoty fluktuačního indexu (pro n alespoň 30) nepřevyšující hodnotu přibližně 2,0, výhodněji nepřevyšující hodnotu přibližně 1,5, ještě výhodněji nepřevyšující hodnotu přibližně 1,0, jako je například hodnota nepřevyšující přibližně 0,8.

V případě tolterodinu a jeho 5-hydroxymethylového metabolitu činí 24hodinová dávka, vyjádřená jako AUC nevázané aktivní sloučeniny (tj. tolterodinu a metabolitu), obvykle od přibližně 5 nM.h do přibližně 150 nM.h, výhodně od přibližně 10 nM.h do přibližně 120 nM.h, a to v závislosti na dávce, kterou je třeba podat konkrétnímu pacientovi. Uvedené meze jsou stanoveny na základě výpočtu koncentrací nevázané aktivní sloučeniny za předpokladu, že podíl nevázaného tolterodinu činí 3,7 procenta a podíl nevázaného 5-hydroxymethylového metabolitu činí 36 procent (viz. publikace Nilvebrant, L. a spolupracovníci, *Life Sciences*, 1997, 60, 1129-1136).

V souladu s tím činí v případě tolterodinu a jeho 5-hydroxymethylového metabolitu průměrné hodnoty koncentrace nevázané aktivní sloučeniny (tj. tolterodinu a metabolitu) v (krevním) séru obvykle od přibližně 0,2 nM do přibližně 6,3 nM, výhodně od přibližně 0,4 nM do přibližně 5,0 nM.

Forma farmaceutického prostředku podle předmětného vynálezu není nijak konkrétně omezena. Při provedení tohoto vynálezu tak mohou být použity různé typy farmaceutických prostředků pro řízené nebo trvalé uvolňování, jako jsou například osmotické tablety, tablety tvořené gelovou matricí, potažené kuličky atd.

Běžný typ farmaceutického prostředku, který je možné použít pro účely předmětného vynálezu, zahrnuje inertní jádro, jako je cukrová kulička, které je potaženo vnitřní vrstvou obsahující léčivo a vnější membránovou vrstvou, která řídí uvolňování léčiva z uvedené vnitřní vrstvy. Mezi uvedeným

inertním jádrem a uvedenou složkou může být vytvořen „těsnicí povlak“. Pokud je uvedené jádro vyrobeno z materiálu rozpustného ve vodě nebo z materiálu botnajícího ve vodě, má uvedený těsnicí povlak výhodně podobu relativně silné vrstvy vytvořené z polymeru nerozpustného ve vodě. Takováto kulička s řízeným uvolňováním účinné látky tak může zahrnovat:

- (i) jádro vytvořené z inertního materiálu, který je v podstatě nerozpustný ve vodě, nebo který ve vodě botná;
 - (ii) první vrstvu nanesenou na uvedeném jádru, která je vytvořena z polymeru, jenž je v podstatě nerozpustný ve vodě;
 - (iii) druhou vrstvu, která překrývá první vrstvu a obsahuje aktivní složku; a
 - (iv) třetí vrstvu, která je nanesena na druhé vrstvě a která je vytvořena z polymeru, který může účinně řídit uvolňování uvedené aktivní složky,
- příčemž uvedená první vrstva je přizpůsobena pro regulaci pronikání vody do jádra.

Shora použitým výrazem „regulace pronikání vody do jádra“ se rozumí, že vtékání vody do uvedeného jádra je třeba řízeně zpomalovat do té míry, aby ke změnám profilu uvolňování daného léčiva docházelo předvídatelným způsobem. Ačkoli tedy v mnoha případech může být výhodné, pokud je pronikání vody do jádra v podstatě nebo úplně vyloučeno, může být v jiných případech přijatelné, pokud určité množství vody řízeně vtéká do jádra.

Výše uvedená první vrstva ve vodě nerozpustného materiálu může rovněž sloužit pro zajištění soudržnosti uvedeného jádra.

V některých případech může být výše popsaná třetí vrstva, neboli vrstva pro řízené uvolňování aktivní složky, potažena jednou nebo více dalšími vrstvami, které jsou vytvořeny z ve vodě rozpustného nebo nerozpustného polymeru, jako je například vrstva netermoplastického rozpustného polymeru, která se používá pro snížení přilnavosti kuliček za účelem jejich dalšího zpracování, jako je vytvrzování a plnění do kapslí, nebo sekundární funkční povlak, jako je střevní povlak, který oddaluje začátek uvolňování léčiva. Uvedená další vrstva může případně obsahovat léčivo pro okamžité uvolnění.

V obvyklém případě tvoří výše popsaná první vrstva (ii) více než přibližně 2 hmotnostní procenta, výhodně více než přibližně 3 hmotnostní procenta, například od přibližně 3 hmotnostních procent do přibližně 80 hmotnostních procent z celkové hmotnosti dokončeného farmaceutického prostředku ve formě kuličky.

Množství výše popsané druhé vrstvy (iii) obvykle tvoří od přibližně 0,05 hmotnostního procenta do přibližně 60 hmotnostních procent, výhodně od přibližně 0,1 hmotnostního procenta do přibližně 30 hmotnostních procent z celkové hmotnosti dokončeného farmaceutického prostředku ve formě kuličky.

Množství výše popsané třetí vrstvy (iv) obvykle tvoří od přibližně 1 hmotnostního procenta do přibližně 50 hmotnostních procent, výhodně od přibližně 2 hmotnostních procent do přibližně 25 hmotnostních procent z celkové hmotnosti dokončeného farmaceutického prostředku ve formě kuličky.

Velikost jádra je obvykle pohybuje v rozmezí od přibližně 0,05 milimetru do přibližně 2 milimetrů.

Kuličky s řízeným uvolňováním účinné látky podle tohoto vynálezu mohou být obsaženy v multijednotkovém farmaceutickém prostředku, jako je kapsle nebo tableta.

Uvedená jádra jsou obvykle vytvořena z ve vodě nerozpustného materiálu nebo z materiálu, který ve vodě botná, přičemž tímto materiálem může být jakýkoli materiál, který se běžně používá jako jádro farmaceutického prostředku, nebo jakýkoli jiný farmaceuticky přijatelný, ve vodě nerozpustný nebo ve vodě botnající materiál, který je zformován do tvaru kuličky nebo pelety. Jádry podle tohoto vynálezu tak mohou být kuličky z takových materiálů, jako je směs sacharosy a škrobu (Sugar Spheres NF), krystaly sacharosy, nebo extrudované a usušené kuličky z materiálů, které jsou ve farmaceutických prostředcích obvykle obsaženy jako pomocné látky, jako je mikrokrytalická celulóza a laktosa.

V podstatě ve vodě nerozpustným materiálem, který je obsažen v první, neboli těsnicí vrstvě, je obecně film vytvářející polymer (dispergovaný nebo rozpuštěný v rozpouštědle), který je „nerozpustný v gastrointestinálním traktu“ nebo „částečně nerozpustný v gastrointestinálním traktu“. Jako příklad takového materiálu je možné uvést ethylcelulosu, acetát celulosy, butyrát acetátu celulosy, polymethakryláty, jako je ethylakrylát/methylmethakrylátový kopolymer (Eudragit NE-30-D) a amonomethakrylátové kopolymery typu A a B (Eudragit RL30D a RS30D), a silikonové elastomery.

Spolu s uvedeným polymerem se obvykle používá změkčovaadlo. Jako příklad změkčovaadla je možné uvést dibutylsebakát, propylenglykol, triethylcitrát, tributylcitrát, ricinový olej, acetylované monoglyceridy, acetyltriethylcitrát, acetylbutylcitrát, diethylftalát, dibutylftalát, triacetin, frakcionovaný kokosový olej (triglyceridy se středně dlouhými řetězci).

Uvedená druhá vrstva, jež obsahuje aktivní složku, může být tvořena aktivní složkou (léčivem) spolu s nebo bez polymeru jakožto pojiva. V případě použití pojiva, je toto pojivo obvykle hydrofilní, avšak může být jak rozpustné, tak nerozpustné ve vodě. Jako příklad polymeru, který může být použit ve druhé vrstvě, jež obsahuje aktivní složku, je možné uvést hydrofilní polymery, jako je polyvinylpyrrolidon (PVP), polyalkylenglykol, jako je polyethylenglykol, želatinu, polyvinylalkohol, škrob a jeho deriváty, deriváty celulosy, jako je hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC), hydroxypropylcelulosa, karboxymethylcelulosa, methylcelulosa, ethylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, karboxyethylcelulosa, karboxymethylhydroxyethylcelulosa, polymery na bázi kyseliny akrylové, polymethakryláty nebo jakýkoli další, farmaceuticky přijatelný polymer.

Poměr léčiva ku hydrofilnímu polymeru v uvedené druhé vrstvě je obvykle v rozmezí od 1:100 do 100:1, vyjádřeno v hmotnostních dílech.

Vhodné polymery pro použití ve třetí, neboli membránové vrstvě, která řídí uvolňování léčiva, mohou být vybrány ze skupiny ve vodě nerozpustných polymerů nebo ze skupiny polymerů, jejichž rozpustnost závisí na hodnotě pH, jako je

například ethylcelulosa, ftalát hydroxypropylmethylelulose, ftalát acetátu celulósy, trimellitát acetátu celulósy, polymethakryláty nebo směsi uvedených polymerů, které mohou být případně použity ve směsi se změkčovadly, jejichž příklady byly uvedeny výše. Uvedená vrstva pro řízení uvolňování léčiva může případně zahrnovat, kromě výše uvedených polymerů, další alespoň jednu látku, která má odlišnou rozpustnost a která slouží pro úpravu permeability (a tím pro úpravu rychlosti uvolňování léčiva) uvedené vrstvy. Jako příklad takového polymeru (který se rovněž označuje jako modifikační činidlo), jenž se může použít například spolu s ethylcelulosou, je možné uvést hydroxypropylmethylelulosu (HPMC), hydroxyethylcelulosu, hydroxypropylcelulosu, methylelulosu, karboxymethylelulosu, polyethylenglykol, polyvinylpyrrolidon (PVP), polyvinylalkohol, polymery, jejichž rozpustnost je závislá na hodnotě pH, jako je ftalát acetátu celulósy nebo amonomethakrylátový kopolymer a kopolymer kyseliny methakrylové, nebo směsi těchto látek. V případě potřeby může uvedená vrstva pro řízení uvolňování léčiva rovněž obsahovat další přísady, jako je sacharosa, laktosa a farmaceuticky přijatelné povrchově aktivní látky.

Výše popsané kuličky, respektive farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním je možné vyrobit způsobem, který zahrnuje následující stupně:

- a) vytvoření jádrové jednotky z materiálu, který je v podstatě nerozpustný ve vodě nebo který ve vodě bobtná;
- b) nanesení první vrstvy, kterou tvoří v podstatě ve vodě nerozpustný polymer, na uvedené jádro;

- c) nanesení druhé vrstvy, která zahrnuje aktivní složku a případně polymerní nosič, na uvedenou první vrstvu; a
- d) nanesení třetí polymerní vrstvy, která je účinná pro řízené uvolňování uvedené aktivní složky, na uvedenou druhou vrstvu;

přičemž množství materiálu použitého v uvedené první vrstvě je zvoleno tak, aby vznikla vrstva o takové tloušťce, která umožňuje regulovat pronikání vody do uvedeného jádra.

Jak již bylo uvedeno výše, může být na uvedené jádro případně nanesena jedna nebo více dalších polymerních vrstev.

Příprava multijednotkového farmaceutického prostředku zahrnuje další stupeň, ve kterém se vyrobené kuličky transformují do farmaceutického prostředku, jako například plněním předem stanoveného množství uvedených kuliček do kapsle nebo lisováním uvedených kuliček do tablet.

Operace, při kterých se vytvářejí jednotlivé vrstvy, neboli potahování, se výhodně provádějí sprejováním roztoku nebo disperze materiálu tvořícího danou vrstvu na uvedené jádro, přičemž toto sprejování se výhodně provádí v zařízení pro potahování ve fluidním loži.

Po skončení posledního potahovacího stupně se kuličky podle tohoto vynálezu mohou případně „vytvrdit“, což se obvykle provádí v sušicím systému s fluidním ložem nebo v platovém sušicím systému tak, že se kuličky zahřívají například na teplotu v rozmezí od přibližně 30 °C do 80 °C po dobu 30 až 180 minut. Po uplynutí této doby se kuličky před

skončením celého procesu vhodně ochlazují na teplotu nižší než přibližně 35 °C.

Jak již bylo uvedeno výše, je možné farmaceutický prostředek podle předmětného vynálezu použít pro léčení, mimo jiné, močových poruch, včetně nadměrné aktivity močového měchýře. Při nadměrné aktivitě močového měchýře dochází k časté a naléhavé potřebě močit a/nebo k naléhavé inkontinenci. Do skupiny onemocnění souvisejících s nadměrnou aktivitou močového měchýře patří i nokturie, tj. buzení v noci kvůli potřebě močit. Ačkoli nadměrná aktivita močového měchýře často souvisí s nestabilitou detruzorového svalů, mohou být poruchy funkce močového měchýře rovněž způsobeny neuropatií centrálního nervového systému (zvýšenými reflexy detruzoru) včetně míšních a mozkových lézí, jako je roztroušená skleróza a mrtvice. Symptomy nadměrné aktivity močového měchýře mohou být rovněž důsledkem například neprůchodností močové trubice u mužů (obvykle vlivem hypertrofie prostaty), intersticiální cystitidou, lokálním otokem a podrážděním vlivem ohniskového rakovinového onemocnění močového měchýře, radiační cystitidou, která je následkem radioterapie ledvinové pánvičky a cystitidou. Farmaceutický prostředek podle předmětného vynálezu může být rovněž užitečný pro léčení poruch gastrointestinálního traktu, včetně nadměrné aktivity gastrointestinálního traktu.

Bylo prokázáno, že farmaceutický prostředek podle předmětného vynálezu je velmi vhodný pro podávání tolterodinu, jehož chemický název je (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanamin, přičemž je tento prostředek rovněž vhodný pro podávání derivátů tolterodinu, mezi které

patří hlavně aktivní metabolit tolterodinu, tj. (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-hydroxymethylfenyl)-3-fenylpropanamin; odpovídající (S)-enantiomer tolterodinu, tj. (S)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanamin; 5-hydroxymethylový metabolit uvedeného (S)-enantiomeru, tj. (S)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-hydroxymethylfenyl)-3-fenylpropanamin; odpovídající racemát tolterodinu, tj. (R,S)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanamin; deriváty těchto sloučenin, které jsou prekurzory léčiv, a farmaceuticky přijatelné soli všech těchto sloučenin.

Tolterodin se v současné době prodává pro léčení nestabilního nebo nadměrně aktivního močového měchýře, jehož symptomy zahrnují močovou inkontinenci (naléhavou inkontinenci) a naléhavou a častou potřebu močit. Výše uvedený 5-hydroxymethylový metabolit tolterodinu výrazně přispívá k terapeutickému účinku samotného tolterodinu.

Tolterodin, jemu odpovídající (S)-enantiomer a racemát a způsob jeho přípravy byly popsány například v již uvedeném patentu Spojených států amerických číslo US 5,382,600. Co se týče popisu aktivního (R)-5-hydroxymethylového metabolitu tolterodinu (stejně jako (S)-5-hydroxymethylového metabolitu) je možné odkázat na patent Spojených států amerických číslo US 5,559,269. Uvedený (S)-enantiomer, jeho necholinergická spasmolytická aktivita a jeho použití při léčbě močových a gastrointestinálních poruch byl popsán ve zveřejněné mezinárodní přihlášce číslo WO 98/03067.

Popis obrázků na výkresech

Na obrázku 1 je graf znázorňující závislost velikosti in vitro uvolněného podílu L-vínanu tolterodinu na čase pro kapsle s řízeným uvolňováním účinné složky, jejíž obsah činil 2 miligramy, respektive 4 miligramy, jejichž příprava je popsána v níže uvedených příkladech.

Na obrázku 2 je graf znázorňující změny koncentrace (v nanomolech/litr) (nevázané) aktivní sloučeniny během 24 hodin při podání předem stanovené dávky (4 miligramů) tolterodinu pomocí kapsle s prodlouženým uvolňováním (PR) účinné složky, přičemž tato kapsle byla podávána jednou denně a její příprava je popsána v níže uvedených příkladech. Pro srovnání jsou na uvedeném grafu rovněž zobrazeny odpovídající změny při podání tablety s okamžitým uvolněním (IR) účinné složky podle dosavadního stavu techniky, přičemž tato tableta obsahovala 2 miligramy účinné složky a byla podávána dvakrát denně.

Příklady provedení vynálezu

Vynález bude nyní blíže popsán pomocí následujících příkladů, které slouží jen pro ilustraci a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu.

Příklad 1

Příprava kuliček a kapslí s řízeným uvolňováním

Jako příklad kuličkového farmaceutického prostředku, který obsahoval jako aktivní složku L-vínan tolterodinu, byl

připraven farmaceutický prostředek, jenž měl následující strukturu:

- Jádro Cukrová kulička obsahující škrob o průměru přibližně 0,8 milimetru (která je komerčně dostupná), která tvořila 73 hmotnostních procent z celkové hmotnosti dokončené kuličky. Toto jádro sloužilo jako podklad pro nanášení dalších vrstev;
- První vrstva Těsnicí vrstva vytvořená z materiálu Surelease® (Surelease® je vodná, film vytvářející disperze, která obsahuje přibližně 25 procent pevných látek a která se skládá primárně z ethylcelulosity změkčené frakcionovaným kokosovým olejem, jejímž výrobcem je společnost Colorcon, Inc., USA). Tato vrstva tvořila přibližně 12 hmotnostních procent z celkové hmotnosti dokončené kuličky. Tato vrstva sloužila pro zpevnění povrchu jádra, během fáze uvolňování léčiva maximalizovala dobu, po kterou bylo léčivo nasycené uvnitř kuličky a minimalizovala osmotický účinek, spolu s třetí vrstvou řídila uvolňování léčiva;
- Druhá vrstva Tato vrstva byla tvořena směsí L-vínanu tolterodinu a hydroxypropylmethylelulosity (HPMC) a tvořila přibližně 3 hmotnostní procenta z celkové hmotnosti dokončené kuličky. Poměr tolterodinu:HPMC byl 5:1 a účelem této vrstvy bylo dodávat vlastní léčivo;

Třetí vrstva Tato vrstva byla tvořena směsí Surelaese®/HPMC a tvořila přibližně 12 hmotnostních procent z celkové hmotnosti dokončené kuličky. Poměr Surelease®:HPMC byl 6:1 a účelem této vrstvy bylo řídit rychlost uvolňování léčiva.

Kuličky s třívrstevným povlakem, které měly shora uvedené vlastnosti, byly připraveny následujícím postupem:

1200 gramů cukrových kuliček o velikosti 20 až 25 mesh bylo naplněno do zařízení Wurster s fluidním ložem a postupně potaženo při nominální teplotě 30 až 40 °C následujícími třemi potahovacími kapalinami:

(1) Kapalinou pro vytvoření těsnicího povlaku, která obsahovala produkt Surelease® a která byla připravena smícháním 788 gramů produktu Surelease® s 563 gramy přečištěné vody;

(2) Roztokem obsahujícím léčivo, který byl připraven rozpuštěním 35,0 gramů L-vínanu tolterodinu v 2190 gramech přečištěné vody a následným smícháním vzniklého roztoku s 6,6 gramu hydroxypropylmethylelulosy (HPMC) 5 mPa.s (5 cP); a

(3) Kapalinou pro vytvoření povlaku pro trvalé uvolňování účinné složky, která byla připravena smícháním 29 gramů HPMC 5 mPa.s (5 cP) s 375 gramy přečištěné vody a následným smícháním vzniklé směsi s 695 gramy produktu Surelease®.

Po tříhodinovém sušení v platové sušárně při teplotě 70 °C byly potažené kuličky naplněny do želatinových kapslí o

velikosti číslo 4 nebo 3, čímž byly připraveny kapsle obsahující 2 miligramy, respektive 4 miligramy L-vínanu tolterodinu. Složení těchto kapslí bylo následující:

	Kapsle obsahující 2 miligramy účinné složky	Kapsle obsahující 4 miligramy účinné složky
L-vínan tolterodinu	2,0 miligramy	4,0 miligramy
cukrové kuličky, 20 až 25 mesh	68,6 miligramu	137,2 miligramu
Surelease®	21,2 miligramu	42,4 miligramu
HPMC 5 mPa.s (5 cP)	2,0 miligramy	4,0 miligramy

Před sušením kuliček mohla být na kuličky v potahovacím zařízení Wurster případně nanesena čtvrtá vrstva.

Čtvrtá vrstva Tato vrstva byla tvořena HPMC a tvořila přibližně 1 hmotnostní procento z celkové hmotnosti dokončené kuličky. Účelem této vrstvy bylo snížit přilnavost kuliček pro účely jejich dalšího zpracování (tvrzení a plnění do kapslí).

V případě shora uvedených kuliček bylo možné uvedenou čtvrtou vrstvu nanést pomocí potahovacího roztoku, jenž byl připraven rozpuštěním 16,4 gramu HPMC ve 234 gramech vody.

Studie in vitro uvolňování léčiva

Byl použit test uvolňování léčiva podle standardu USP (United States Pharmacopea), při kterém byla použita

Aparatura 1 (rotující koš) rotující rychlostí 100 otáček za minutu spolu s 1000 mililitry odvzdušněného fosfátového pufru o pH 6,8, přičemž tento test sloužil pro studii in vitro uvolňování léčiva z kapslí obsahujících třívrstvé kuličky, které obsahovaly 2 miligramy, respektive 4 miligramy aktivní složky a jejichž příprava byla popsána výše, při teplotě 37 °C. Uvedený pufr se shodoval s pufrem, který se používá v pufrovém stupni testování dávkových forem se zpožděným uvolňováním, jež je popsáno v dokumentu USP 23 General Chapter 724, přičemž tento pufr nominálně obsahoval 0,05 M fosfátu a 0,075 M chloridu. Získané výsledky jsou graficky znázorněny na přiloženém obrázku 1. Jak vyplývá z obrázku 1, bylo 90 procent vianu tolterodinu uvolněno z obou kapslí po 12 hodinách.

Farmakokinetická studie - stanovení koncentrací tolterodinu a jeho hlavního metabolitu v séru

U pacientů trpících nadměrnou aktivitou močového měchýře byl proveden klinický test, jehož cílem bylo stanovit farmakokinetické účinky (i) jednou denně podávané dávky kapsle pro řízené uvolňování účinné složky, která obsahovala 4 miligramy tolterodinu a jejíž příprava byla popsána výše (v dalším textu je tato kapsle označována zkratkou TOD) a (ii) dvakrát denně podávané tablety pro okamžité uvolnění účinné složky, která obsahovala tolterodin a jejíž příprava je popsána dále (v dalším textu je tato tableta označována zkratkou TIR). Každé léčbě bylo podrobeno 30 pacientů. Měření probíhala sedmého dne od začátku každého léčebného cyklu a zahrnovala měření koncentrací tolterodinu a jeho hlavního,

5-hydroxymethylového metabolitu (dále označovaného jako 5-HM) v séru v závislosti na čase.

Krevní vzorky byly odebrány bezprostředně před podáním dávky a 0,5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24 a 25 hodin po podání dávky, přičemž (nevázané) koncentrace tolterodinu a jeho 5-HM metabolitu v séru byly stanovovány pomocí plynové chromatografie spřažené s hmotnostní spektroskopií. Uvedené nevázané koncentrace byly vypočteny s předpokladem, že nevázaná frakce tolterodinu tvoří 3,7 procenta a nevázaná frakce 5-HM metabolitu tvoří 36 procent, přičemž tyto hodnoty byly zjištěny při studiích vaznosti proteinu prováděné v lidském séru (viz. publikace Nilvebrant, L. a spolupracovníci, *Life Science*, **1997**, *60*, 1129-1136). Na obrázku 2 jsou graficky znázorněné zjištěné změny sumy nevázaných koncentrací tolterodinu a 5-HM (tato suma je na grafu označena jako „aktivní sloučenina“) v závislosti na čase. Uvedené změny byly měřeny jednak pro TOD kapsle obsahující 4 miligramy tolterodinu, které byly podávány jednou denně (označené na obrázku 2 jako kapsle PR), a na druhé straně pro TIR tablety obsahující 2 miligramy tolterodinu, které byly podávány dvakrát denně (tj. 24hodinové dávky účinné látky, ať už podávané kapslemi nebo tabletami, byly shodné). Jak je vyplývá z obrázku 2, byly hodnoty špičkové koncentrace, jež byly zjištěny v případě podání TIR tablet, eliminovány při podání TOD kapsle. Při podání TOD kapsle tak bylo dosaženo v podstatě konstantní koncentrace aktivní sloučeniny v séru v průběhu 24 hodin.

Rozdíl ve fluktuaci koncentrací v séru pro tabletu TIR a kapsli TOD je rovněž možné ilustrovat na výpočtu „fluktuačního

indexu", FI, který se vypočte podle vzorce $FI = (C_{\max} - C_{\min}) / AUC_{\tau} / \tau$, ve kterém τ je délka dávkovacího intervalu a AUC_{τ} je velikost plochy pod koncentrační křivkou (tj. pod křivkou závislosti koncentrace v séru na čase) pro daný dávkovací interval. Střední hodnota fluktuačního indexu aktivní sloučeniny tak činila 2,29 (95% CI 1,95-2,63) pro TIR tablety (pro $n = 28$), respektive 0,68 (95% CI 0,59-0,78) pro TOD kapsle.

Ačkoli byl předmětný vynález shora popsán s odkazem na jeho konkrétní provedení, není rozsah tohoto vynálezu jakkoli omezen na výše popsané konkrétní příklady. Právě naopak je odborníkovi v dané oblasti zřejmé, že ve výše uvedeném popisu je možné provést celou řadu změn, modifikací, náhrad, respektive vynechání určitých kroků, aniž by došlo k vybočení z rozsahu tohoto vynálezu, jenž je definován následujícími patentovými nároky. Tak je podle předmětného vynálezu možné použít i jiné, než konkrétně popsané farmaceutické prostředky s trvalým uvolňováním.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek obsahující jako aktivní složku tolterodin nebo derivát tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl tolterodinu nebo jeho derivátu, **vyznačující se tím, že** vykazuje řízené uvolňování uvedené aktivní složky, kdy po 18 hodinách se ve fosfátovém pufru při pH 6,8 uvolňuje in vitro alespoň přibližně 80 procent aktivní sloučeniny, přičemž po orálním podání pacientovi je tento farmaceutický prostředek schopen udržet v podstatě konstantní koncentraci aktivní složky nebo aktivních složek v séru po dobu 24 hodin.
2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je in vitro uvolněn po 15 hodinách, činí alespoň přibližně 80 procent.
3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je in vitro uvolněn po 12 hodinách, činí alespoň přibližně 80 procent.
4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, 2 nebo 3, **vyznačující se tím, že** podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je in vitro uvolněn po 1 hodině, činí méně než přibližně 50 procent.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, **vyznačující se tím, že** podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je in vitro uvolněn po 1 hodině, činí méně než přibližně 30 procent.
6. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je in vitro uvolněn po 3 hodinách, činí od přibližně 30 procent do přibližně 95 procent.
7. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je in vitro uvolněn po 3 hodinách, činí od přibližně 40 procent do přibližně 85 procent.
8. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je in vitro uvolněn po 7 hodinách, činí více než přibližně 50 procent.
9. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky

přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je in vitro uvolněn po 7 hodinách, činí více než přibližně 80 procent.

10. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** podíl tolterodinu nebo derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, který je in vitro uvolněn po 1 hodině, činí méně než přibližně 50 procent, po 3 hodinách činí tento podíl od přibližně 30 procent do přibližně 95 procent a po 7 hodinách činí tento podíl alespoň přibližně 50 procent.
11. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** in vitro uvolňování se měří testem uvolňování léčiva, při kterém se používá USP Aparatura 1 (rotující koš) rotující rychlostí 100 otáček za minutu spolu s 900 mililitry odvzdušněného fosfátového pufru o pH 6,8 a teplotě 37 °C, přičemž tento roztok fosfátového pufru se připravuje postupem popsáním na stranách 2049-2050 USP 23 a nominálně obsahuje 0,05 M fosfátu.
12. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** uvedený farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním umožňuje dosažení takové střední hodnoty fluktuačního indexu uvedené koncentrace aktivní sloučeniny v séru, která je menší než přibližně 2,0, výhodně menší než přibližně 1,0, přičemž uvedený fluktuační index, FI, je definován vzorcem $FI = (C_{max} - C_{min}) / AUC_t / t$, ve kterém C_{max} a C_{min} jsou

hodnoty maximální, respektive minimální koncentrace aktivní sloučeniny nebo aktivních sloučenin, AUC_t je velikost plochy pod křivkou závislosti koncentrace v séru na čase a τ je délka dávkovacího intervalu.

13. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** zahrnuje tolterodin, jeho 5-hydroxymethylový metabolit nebo odpovídající racemát tolterodinu nebo sůl uvedených sloučenin.
14. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** zahrnuje tolterodin nebo jeho sůl.
15. Farmaceutický prostředek podle nároku 14 nebo 15, **vyznačující se tím, že** 24hodinový koncentrační profil v séru, vyjádřený jako AUC nevázaného tolterodinu a jeho 5-hydroxymethylového metabolitu, činí od přibližně 5 nM.h do přibližně 150 nM.h, výhodně od přibližně 10 nM.h do přibližně 120 nM.h.
16. Farmaceutický prostředek podle nároku 14 nebo 15, **vyznačující se tím, že** hodnota koncentrace nevázaného tolterodinu a jeho 5-hydroxymethylového metabolitu v séru činí od přibližně 0,2 nM do přibližně 6,3 nM, výhodně od přibližně 0,4 nM do přibližně 5,0 nM.
17. Způsob léčby nadměrné aktivity močového měchýře, **vyznačující se tím, že** zahrnuje podávání terapeuticky

aktivního množství farmaceutického prostředku podle kteréhokoli z nároků 1 až 16.

18. Způsob léčby močové inkontinence, **vyznačující se tím, že** zahrnuje podávání terapeuticky aktivního množství farmaceutického prostředku podle kteréhokoli z nároků 1 až 16.
19. Způsob léčby nokturie, **vyznačující se tím, že** zahrnuje podávání terapeuticky aktivního množství farmaceutického prostředku podle kteréhokoli z nároků 1 až 16.
20. Způsob léčby poruch gastrointestinálního traktu, **vyznačující se tím, že** zahrnuje podávání terapeuticky aktivního množství farmaceutického prostředku podle kteréhokoli z nároků 1 až 16.
21. Použití tolterodinu nebo jeho derivátu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení poruchy vybrané ze skupiny zahrnující nadměrnou aktivitu močového měchýře, včetně močové inkontinence, nokturie a poruch gastrointestinálního traktu, přičemž tento farmaceutický prostředek vykazuje řízené uvolňování tolterodinu, jeho derivátu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu, kdy po 18 hodinách se ve fosfátovém pufru při pH 6,8 uvolňuje in vitro alespoň přibližně 80 procent aktivní sloučeniny, přičemž po orálním podání pacientovi je tento farmaceutický prostředek schopen udržet v podstatě konstantní

koncentraci aktivní složky nebo aktivních složek v séru po dobu 24 hodin.

22. Způsob orálního podávání tolterodinu nebo jeho derivátu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu nebo jeho derivátu pacientovi za účelem udržení v podstatě konstantní koncentrace aktivní složky nebo aktivních složek v séru po dobu 24 hodin, **vyznačující se tím, že** zahrnuje podávání farmaceutického prostředku obsahujícího tolterodin, derivát tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl tolterodinu nebo jeho derivátu, který vykazuje řízené uvolňování uvedené aktivní složky, kdy po 18 hodinách se ve fosfátovém pufru při pH 6,8 uvolňuje in vitro alespoň přibližně 80 procent tolterodinu, derivátu tolterodinu nebo farmaceuticky přijatelné soli tolterodinu.

22.08.02

111

2002-1617

