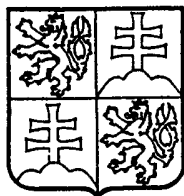


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 03320-91.I

(13) A3

5(51) A 61 K 31/165

(22) 01.11.91

(32) 11.05.84

(31) 84/3417576

(33) DE

(40) 15.04.92

(71) CL PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Linz, AT

(72) Korsatko Werner dr., Graz, AT
Korsatko-Wabnegg Brigitta, Graz, AT

(54) Retardované formy alfa-(2,5-dimethoxy-fenyl)-beta
-glycinamido-ethanolu a způsob jejich přípravy

(57) Orální retardované formy
alfa-/2,5-dimethoxyfenyl/-beta-
-glycinamidoethanolu/midodrinu/ a způsob jejich
výroby. Tyto retardované formy jsou formy získané
lisováním, obsahující poly-D/-/-3-hydroxymáseľnou
kyselinu s určitou molekulovou hmotností a
zvolenou velikostí částic jako nosný materiál
(matrici) a po orální aplikaci uvolňují řízeným
způsobem účinnou látku v žaludečním a střevním
traktu.

050521	91 XI 91	UŘAD PRO VÝVOJ A OJCEVY
--------	----------	-------------------------------

Retardované formy alfa-(2,5-dimethoxyfenyl)-beta-glycinamidoethanolu a způsob jejich přípravy

Oblast vynálezu

Vynález se týká orálních retardovaných forem alfa-(2,5-dimethoxyfenyl)- β -glycinamidoethanolu (Midodrinu) a způsobu jejich výroby. Tyto retardované přípravky jsou léčivé formy získané lisováním, které obsahují poly- α - β -hydroxymáseelnou kyselinu s určitou molekulovou hmotností a zvolenou velikostí částic jako nosný materiál (matrici) a po orální aplikaci uvolňují řízeným způsobem účinnou látku v žaludečním a střevním traktu.

Doseavadní stav techniky

V případě midodrinu /alfa-(2,5-dimethoxyfenyl)-glycinamidoethanol/ a jeho hydrochloridu se jedná o účinnou látku známou již několik let (DE-PS 1493917). Terapeutické účinky hydrochloridu midodrinu u sympatotonické a asympatotonické hypotonie byly klinickými zkouškami mnohokrát potvrzeny. Midodrin-hydrochlorid působí na rozdíl od jiných známých sympatomimetik, působících na α - a β -receptory, selektivně na periferní α -receptory a nachází oblast využití v léčbě konstitucionální a symptomatické hypotonie. Oblastí použití jsou například hypotonické stavy u infekcí, v rekonvalescenci, u operací a porodu, dále hypotonická labilita při potížích vyvolaných počasím a fůhnem nebo ranní obtíže při probuzení. U těchto chorob trpí pacienti bezprostředně po vstávání v prvních ranních hodinách zvlášť silně hypotonickými symptomy jako jsou závratě a slabost, bolesti hlavy, nedostatek aktivity atd.

Proto jsou zvláště výhodné a žádané retardované formy midodrin-hydrochloridu, které poskytují účinnou látku po podání léčiva v předvečer tak pravidelně a retardovaně, že terapeutická hladina v krvi bude udržována přes velký interval přes noc až do dalšího rána a pacientům je tak umožněno vstávání bez obtíží.

Novější výzkumy vedly ke zjištění, že podání midodrin-hydrochloridu pro pacienty, trpící nejtěžšími formami poruch regulace oběhu nebo jeho špatnou regulací, jako je například idiopatická orthostatická hypotonie nebo Shy-Dragerův syndrom, představuje v mnoha případech jedinou dosud známou účinnou medikální léčbu /viz např. Midodrine, a new agent in the management of idiopathic orthostatic hypotension and Shy-Drager syndrome od Alexandra Schirnera a spol., Mayo Clin.Proc.Juli 1981 1981, díl.56, str. 429-433). Jelikož tyto pacienti s takovými klinickými obrazy choroby jsou závislí na dlouhodobé léčbě midodrin-hydrochloridem, bylo by snížení počtu denního příjmu léčiva pro tyto pacienty zlepšením jejich situace, což je právě u dlouhodobé medikace významné.

Na základě těchto zřejmých předností retardované formy midodrin-hydrochloridu nechybí pokusy o její přípravu. Farmaceutické retardované formy mohou být například připraveny tak, že účinná látka se formuluje s pomocnými látkami tak, že bude pomalu uvolňována např. zabudováním v nerozpustné nebo pomalu rozpustné matrici. Při použití těchto metod pro midodrin-hydrochlorid se zjistilo, že se známými matricovými systémy jako s deriváty celulozy, polyvinylacetátem, polyethylenem, polyvinylchloridem nebo známým polymethakrylátem, je sice možno dosáhnout dobré retardace účinné látky, ale nevýhodné je, že u těchto retardovaných forem midodrin-hydrochloridu je uvolnění počáteční dávky na počátku medikace příliš pomalé.

Autorem W. Korsatko a spol., Pharm. Ind. 1983, 45(5), popsali, že implantátové tablety, složené z poly-HB a účinné látky 7-hydroxyethyltheofilinu, vykazují dobré retardační vlastnosti. Při pokusech vyrobit retardované tablety z poly-HB a midodrinu podle W. Korsatka vznikl problém, že uvolňování účinné látky je příliš retardované. Tuto nevýhodu lze odstranit jen přípravou nákladných lékových forem, u kterých počáteční dávka potřebného účinného množství je nanášena na retardovanou formu, například postříkem. Výroba takových směsných lékových forem je ale technicky velmi složitá a pravidelně vede k nežádoucím ztrátám účinné látky.

Podstata vynálezu

Nyní se s překvapením podařilo nalézt retardované formy midodrin-hydrochloridu, u kterých se uvolňuje dostatečná počáteční dávka po požití přímo ze vhodné retardované formy a které udržují dlouho rovnoměrnou hladinu midodrin-hydrochloridu v krvi. Současně mají tyto retardované formy ještě tu výhodu, že mohou být vyrobeny jednoduchým způsobem ve formě běžných orálních lékových forem např. tablet, a při obhospodávání lékových forem se nevyskytují výše uvedené nevýhody známých maticových forem.

Řešení problému podle vynálezu spočívá v tom, že se midodrin-hydrochlorid mísí v určitém hmotnostním poměru s mikrobiálním způsobem vyrobenou kyselinou poly-D(-)-hydroxymáselnou s dostatečně vysokou molekulovou hmotností a definovanou velikostí částic a zpracuje se lisováním.

Podstatou vynálezu jsou tedy orální retardované formy α -(2,5-dimethoxyfenyl)- β -glycinamidoethanolu (midodrinu) ve formě pevných, lisováním vyrobených lékových forem, které sestávají z účinné látky, mikrobiálním způ-

sobem získané poly-D(-)-3-hydroxymáselné kyseliny (PHB) a popřípadě běžných galenických pomocných látek a přísad, která se vyznačuje tím, že retardovaná forma obsahuje na jeden hmotnostní díl α -(2,5-dimethoxyfenyl)- β -glycin-amidoethanolu ve formě hydrochloridu (midodrin-hydrochlorid) 1 až 15 hmotnostních dílů poly-D(-)-3-hydroxymáselné kyseliny s molekulovou hmotností nejméně 5000 a velikostí částic v rozmezí 0,05 až 0,6 mm v homogenní směsi.

Jako lékové formy pro retardované formy podle vynálezu přicházejí v úvahu výlisky každé velikosti a tvaru, které jsou vhodné pro orální aplikaci jako jsou tablety, jádra dražé, tyčinky a podobně. Pro tento účel jsou však vhodné také jiné lisováním vyrobené lékové formy, např. rozmělněné komprimáty, které se nakonec plní do kapslí, nebo vícevrstvé tablety nebo dražé, u kterých vedle retardační vrstvy mohou být v jiné vrstvě obsaženy neretardované účinné látky. Zvláště výhodnou lékovou formou pro retardované preparáty podle vynálezu jsou tablety, které mohou být vyrobeny jednoduchým způsobem v jednom pracovním stupni a představují pro pacienta známou a tak zvláště dobře přijímanou formu. Tyto tablety mohou být opatřeny jednou nebo více rýhami, které umožňují pacientovi tabletu rozlomit a preparát přijímat v dávkách ordinovaných lékařem nebo zvolených podle vlastního uvážení.

Poly-D(-)-3-hydroxymáselná kyselina (PHB) používaná jako nosič léčiva a retardační prostředek je látka získaná fermentační cestou z buněčného materiálu mikroorganismů prokaryotického charakteru, které jsou schopny produkovat PHB jako zásobní látku energie a uhlíku. PHB-produkující mikroorganismy jsou prokázány mezi asi 50 různými druhy bakterií u asi 150 různých kmenů a nacházejí se např. mezi fototropními bakteriemi, gramnegativními aerobními tyčinkami a koky, gramnegativními koky a kokobacily, gramnegativními chemolithotrofními bakteriemi, endospory tvořícími tyčinkami a koky, grampozitivními asporogen-

ními tvárnými bakteriemi, endospory tvořícími tvárnými a křehkými, gram pozitivními tvárnými bakteriemi, netvárnými trochařními bakteriemi, aktinomycety, pušinci nebo převážně necitlivými cyanobakteriemi. PHB získaná fermentací a izolací z mikrobiální buněčné hmoty má chemickou strukturu stéricky jednotného chirálního polymeru, kde je možno nalézt asi 600 až 30000 opakujeících se jednotek. Pro matrice podle vynálezu jsou vhodné polymery s molekulovou hmotností od nejméně 50000 do asi 2000000, přičemž zvláště vhodné jsou polymery s molekulovou hmotností od alespoň 50000 do asi 1500000. Fermentační výroba PHB a izolace z buněčného materiálu byla popsána např. Laffertym a spol., v Chem. Rundschau 30(41), 14 až 16 (1977).

Velkou výhodou vynálezu je, že rychlost uvolňování účinné látky z retardované formy u matricového systému podle vynálezu během požadované doby více hodin je možno nastavit prakticky libovolně. Retardační účinek je překvapivě závislý jednak na velikosti částic PHB a jednak na hmotnostním poměru PHB-matrice k účinné látce, midodrin-hydrochloridu. Tyto parametry se pro optimální účinnost u léčby hypotonie retardovanými formami midodrin-hydrochloridu volí tak, že se

- a) uvolněním dostatečné počáteční dávky během prvních 20-60 minut po podání dosáhne terapeuticky účinné hladiny v krvi a
- b) pro udržení hladiny v krvi během fyziologicky potřebné doby pro průchod preparátů žaludečním a střevním traktem, což je asi 4 až 12 hodin s optimem asi 6 - 10 hodin, je umožněno úplné uvolňování účinné látky nezávisle na hodnotě pH v žaludečním a střevním traktu.

Retardované preparáty midodrin-hydrochloridu, které v každém směru splňují výše uvedené požadavky je možno neočekávaně získat tak, že se pro retardaci jako polymerní nosný materiál použije poly-D(-)-3-hydroxymáselná kyselina s velikostí částic od 0,05 do 0,6 mm, výhodně velikostí částic od 0,2 do 0,5 mm a připraví se takové směsi z polymerní matrice a účinné látky, které obsahují na 1 hmotn. díl 1 až 15 hmotn. dílů, výhodně 2 až 6 hmotn. dílů, zvláště výhodně 3 až 5 hmotn. dílů PHE. Tyto směsi se pak slisují do depotních lékových forem podle vynálezu. S frakce s velikostí částic menší než 0,05 mm, je při stejných hmotnostních poměrech uvolňování účinné látky ve fyziologickém intervalu zpožděno. U frakcí s velikostí částic nad 0,6 mm je v mnoha případech u lisování pozorováno dělení směsi, což zhoršuje možnosti zpracování a dávkování.

V těžších nebo patologických případech hypotonie na terapeutických základech je nutná vysoká počáteční dávka během prvních 30 minut a vysoká dávka po 1 až 4 hodiny. Pak jsou vhodné retardované formy podle vynálezu, které na 1 díl hmotnostní midodrin-hydrochloridu obsahují 1-2 hmotn. díly PHE. Když terapie vyžaduje po uvolnění účinné dávky udržování rovnoměrné dávky po více hodin, pak je možno doporučit depotní lékové formy, které mohou poskytovat účinnou dávku trvale v rozmezí 8 až 10 hodin, u kterých je hmotnostní poměr midodrin-hydrochlorid:PHE od 1:3 do 1:5. Je-li požadován retardovaný účinek po dobu delší než 10 hodin, užívají se lékové formy se 6 až 15 hmotn. díly PHE.

Midodrin-hydrochlorid je velmi účinné léčivo, které je podáváno pacientům v nižších dávkách. Dávka se pohybuje

u retardovaných forem podle vynálezu mezi 3,5 a 20 mg midodrin-hydrochloridu na dávkovou jednotku, výhodně mezi 7,5 a 15 mg. V jednotlivých případech patologických forem choroby může být pod lékařskou kontrolou vyjimečně použit jiný dávkový rozsah na dávkovou jednotku retardované formy.

Další podstatou vynálezu je způsob výroby těchto retardovaných forem midodrin-hydrochloridu.

PHB získaná fermentací a izolací z biomasy vykazuje na rozdíl od polylaktidů nebo jiných, pro galenické účely používaných biologicky odbouratelných polymerů lepší fyziologické vlastnosti jako jsou menší hodnoty elastických vlastností a snížené tendence k nabíjení se a má také dobré mazací a pojivové vlastnosti. Proto je překvapivě možno retardované formy podle vynálezu připravit jednoduchým způsobem z hlediska technického provedení i z hlediska zařízení.

Fermentační produkt se rozmělní mletím a získaný mletý materiál se prosieje a získá se tak frakce s požadovanou velikostí částic v rozsahu 0,05 - 0,06 mm pro výrobu homogenátu.

Ve způsobu podle vynálezu se postupuje tak, že se účinná látka smísí mechanickým způsobem s PHB v požadovaném hmotnostním poměru a směs se zhomogenizuje. Při malém množství materiálu se homogenizace provádí pomocí třecí misky a tloučku nebo hmoždíře. Velká množství se homogenizují pomocí rotačních bubnů, kubusových mísičů, lopatkových mísičů, talířových mísičů, mísících šneků, žebrových mísičů, kuželových mísičů, dvojkuželových mísičů, V-mísičů

/Twin-Shell-blendon) a podobných zařízení.

Tímto způsobem získané homogenáty se slisují vhodným způsobem zpracování přímo bez dalších přísad na tablety, jádra dražé, tyčinky nebo jiné konprimáty. Účinná látka může být také zpracována s PHB a popřípadě dalšími přímo tabletovanými pomocnými látkami, mazivý atd. na přímo tabletovatelnou směs.

Výroba lékových forem podle vynálezu se může provádět ručním nebo automatickým lisováním. Lisovací tlak může být v rozsahu od 9,81 do 982 N.m^{-2} a volí se podle druhu a formy výlisků. Rychlost uvolňování účinné látky nevýkazuje v tomto rozsahu změn tlaku žádnou významnou závislost na jeho hodnotě.

Přirozeně je možno homogenát z účinné látky a PHB nejprve zpracovat vlhkou nebo suchou granulací obvyklým způsobem na granulát a tento granulát popřípadě po smísení s galenicky běžnými pomocnými látkami slisovat na lékové formy. Je také možno účinnou látku popřípadě s běžnými pomocnými látkami nejprve převést vlhkou nebo suchou granulací na granulát, ke kterému se přidá PHB a pak se hmota slisuje na lékovou formu. Použití tohoto granulačního způsobu vyžaduje přídatný stupeň a proti přímému lisování homogenátu nemá žádné výhody.

Jednoduchost, kterou je možno podle vynálezu připravit optimální, orální, pevné retardované formy midodrin-hydrochloridu, nebylo možno předvídat. Vzhledem k obtížím, které dosud vyvstávaly při retardaci midodrin-hydrochloridu a byly spojeny s dosud známými biologicky odbouratelnými matricovými formami při přípravě lékových forem, je to pro odborníka neočekávatelný výsledek. Je možno vyrobit v mat-

ricovém systému podle vynálezu jednoduchým mísením a sli-
sováním pevné retardované formy midodrin-hydrochloridu
s téměř libovolně měnitelnými rychlostmi uvolňování. Další
neočekávatelná výhoda retardovaných forem podle vynálezu
spočívá v tom, že se během prvních 20 až 60 minut po po-
dání uvolní potřebná počáteční dávka účinné látky potřebná
pro vznik terapeuticky účinné hladiny v krvi přímo z mat-
ricového systému. Proto může být u preparátů podle vyná-
lezu na rozdíl od většiny retardovaných lékových forem pro-
vedeno i další opatření, která zaručují uvolňování počá-
teční dávky, jako například postříkávání, povrstvování
nebo potahování retardované formy s účinnou látkou v in-
stantní formě. Tímto způsobem mohou být těmito opatřeními
sníženy obvyklé ztráty účinné látky a být zjednodušena vý-
roba.

Rovnoměrné a retardované uvolňování účinné látky z
retardovaných forem podle vynálezu může být prokázáno v mo-
delových pokusech na zvířatech a také in vitro. Tak napří-
klad retardovaná tableta midodrin-hydrochloridu podle vy-
nálezu, která obsahuje 7,5 mg Gutronu a 22,5 mg PHB s ve-
líkostí částic od 0,2 do 0,315 mm a s molekulovou hmotnos-
tí $1,06 \cdot 10^6$ v homogenní směsi, v pokusech in vitro po
jedné hodině má rychlost uvolňování 47,33 %, což odpovídá
3,5 mg midodrin-hydrochloridu, zatímco po 7 hodinách je účinná
látku uvolněna z retardované formy ze 100 %. Při poku-
sech in vivo se stejnou retardovanou tabletou midodrin-hy-
drochloridu se získá podobná rychlost uvolňování, která na-
příklad činí 1 hodinu po podání 67,65 % a 8 hodin po podá-
ní 96,18 %, množství přítomné účinné látky v retardované
lékové formě.

Následující příklady slouží k ilustraci vynálezu a v
žádném případě nepředstavují jeho omezení.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

<u>Složení</u>	<u>1 kus</u>	<u>pro 5000 kusů</u>
mifedrin-hydrochlorid	15,0 mg	75 g
polv-D(-)-3-hydroxymé-		
selná kyselina (PHB)	15,0 mg	75 g
mol.hmotn. $1,06 \cdot 10^6$		
velikost částic: 0,2 - 0,315 mm		

Zpracování:

Složky byly rozmělněny na sítu a homogenizovány v kubu-
sovém mísiči.

Homogenát byl slisován za lisovacího tlaku $313,92 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$
na tablety.

Hmotnost tablet: 30 mg

Velikost tablet: průměr 4,0 mm, výška 2,0 mm

Mez pevnosti: 9,8 kp

Uvolňování mifedrin-hydrochloridu in vitro:

Podmínky: U.S.P.XX - metoda s míchadlem, $100 \text{ otáček} \cdot \text{min}^{-1}$
 37°C . fyziol. roztok NaCl

Analytické stanovení: přímé spektrofotometrické při
 $\lambda = 279 \text{ nm}$

Uvolňování in vitro bylo v následujících příkladech
prováděno za těchto podmínek:

<u>Hodina</u>	<u>0,5</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
mifedrin-hydrochlorid	33,66	55,88	91,92	99,42	100
+/-	0,30	1,29	0,95	1,84	-
n=10					

Příklad 2

Složení	1 kus	pro 10000 kusů
midodrin-hydrochlorid	7,5 mg	75 g
PHB	22,5 mg	225 g
mol.hmotn. $1,06 \cdot 10^6$		
velikost částic: 0,315 - 0,4 mm		

Zpracování na tablety bylo provedeno analogicky příkladu 1.

Lisovací tlak: $313,92 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$

Hmotnost tablety: 30 mg

Velikost tablety: průměr 4,0 mm, výška 2,00 mm

Mez pevnosti: 10,4 kp

Uvolňování midodrin-hydrochloridu in vitro:

Hodina	1	2	3	4	5	6	h0L07
midodrin-hydrochlorid	47,33	75,30	81,40	91,30	95,60	97,33	100
+/-	4,10	2,01	0,46	0,66	0,81	0,13	-
n=10							

Uvolňování midodrin-hydrochloridu in vivo:

Podmínky:

Tablety byly aplikovány krvešm pomocí speciální sondy a zkoušeno spotřebované množství midodrin-hydrochloridu ve stanoveném čase (2,4,6,8 hodin) stanovením zbylého množství. Proto byla zvířata usmrcena ranou do vazů a tablety byly vyňaty z gastrointestinálního traktu. Po čištění a vysušení byly tablety mechanicky rozdrceny, rozloženy vodou a zpracovány v ultrazvukové lázni pro úplné uvolnění midodrin-hydrochloridu. Po odstředění byl stanoven midodrin-hydrochlorid přímo z roztoku.

Hodina	2	4	6	8
midodrin-hydrochlorid	67,65	86,48	91,22	96,18
+/-	0,93	1,46	1,73	1,03
n=6				

Příklad 3

Složení	1 kus	pro 10000 kusů
midodrin-hydrochlorid	7,5 mg	75 g
PHB	52,5 mg	525 g
mol.hmotn. $2,6 \cdot 10^5$		
velikost částic: 0,2 - 0,5 mm		

Zpracování tablet se provádí analogicky příkladu 1 za rozdílných lisovacích tlaků.

Lisovací tlak: 49,05 N.mm⁻² 98,1; 147,15; 196,2 N.mm⁻²

Velikost tablet: průměr 6,0 mm, výška 2,2 mm, rýha 1,45 mm

Uvolňování midodrin-hydrochloridu in vitro:

Hodina	1	2	3	4	5	6	7	8
midodrin-hydrochlorid	20,6	29,28	39,08	47,99	54,35	67,37	68,53	72,06
+/-	1,77	1,78	2,04	1,86	2,09	2,45	2,65	3,12

Rychlosti uvolňování jsou nezávislé na tlaku, který byl v rozsahu 49,05 až 196,2 N.mm⁻² použit v příkladu 3 k lisování tablet.

Příklad 4

Složení	1 kus	pro 5000 kusů
midodrin-hydrochlorid	15,0 mg	75 g
PHB	45 mg	225 g
mol.hmotn. $6,2 \cdot 10^4$		
velikost částic: 0,2 - 0,4 mm		

Zpracování na tablety bylo provedeno analogicky příkladu 1.

Lisovací tlak: 98,1 - 196,2 N.mm⁻²

Hmotnost tablety: 60 mg

Velikost tablety: průměr 6,0 mm, výška 2,2 mm, rýha 1,45 mm

Mez pevnosti: větší než 20 kp

Uvolňování midodrin-hydrochloridu in vitro:

Hodina	0,50	1	2	3	4	5	6	7	8
midodrin-hydrochlorid	30,0	39,55	53,16	65,58	72,60	80,72	87,87	94,40	100
+/-	1,27	2,36	1,95	3,34	3,35	3,00	1,84	1,87	-
n=10									

Příklad 5

Složení	1 kus	pro 10000 kusů
midodrin-hydrochlorid	15,0 mg	150 g
PHB	75,0 mg	750 g
mol.hmotn. $1,46 \cdot 10^6$		
velikost částic: 0,2 - 0,315 mm		

Zpracování na tablety bylo analogické příkladu 1.

Lisovací tlak: 98,1 - 196,2 N.mm⁻²

Hmotnost tablety: 90 mg

Velikost tablety: průměr 8,0 mm, výška 1,6 mm

Mez pevnosti: větší než 20 kp

Uvolňování midodrin-hydrochloridu in vitro:

Hodina	0,5	1	2	4	6	8	10	12
midodrin-hydrochlorid	21,28	32,22	46,26	64,43	78,33	86,34	91,52	95,02
+/-	0,56	0,37	0,28	0,26	1,50	0,80	0,16	0,27

n=10

Příklad 6

Složení	1 kus	pro 10000 kusů
midodrin-hydrochlorid	15,0 mg	150 g
PHB	105 mg	1050 g
mol.hmotn. $6,2 \cdot 10^4$		
velikost částic: 0,05 - 0,2 mm		

Zpracování na tablety bylo analogické příkladu 1.

Lisovací tlak: $40,05 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$

Hmotnost tablety: 120 mg

Velikost tablety: průměr 8,0 mm, výška 1,6 mm

Mez pevnosti: 13,0 kp

Uvolňování midodrin-hydrochloridu in vitro:

Hodina	0,5	1	2	4	6	8	10	12
Midodrin-hydrochlorid	18,02	23,73	32,39	45,57	53,71	61,93	69,77	77,87
+/-	0,85	1,17	1,03	1,58	1,79	2,38	2,83	3,56

n=10

Příklad 7

Složení	1 kus	pro 5000 kusů
midodrin-hydrochlorid	7,5 mg	375 g
PHB	52,5 mg	265 g
mol. hmotn. $2,6 \cdot 10^5$		
velikost částic: 0,2 - 0,315 mm		

Zpracování na tablety bylo analogické příkladu 1.

Lisovací tlak: $98,1 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$.

Velikost tablety: průměr 6,0 mm, výška, 2,1 mm, rýha 1,6 mm

Mez pevnosti: 15,8 kp

Uvolňování midodrin-hydrochloridu in vitro:

Hodina	0,5	1	2	3	4	5	6
midodrin-hydrochlorid	30,32	40,85	54,74	64,27	71,05	78,76	82,06
+/-	1,06	0,41	0,06	0,82	0,39	0,45	0,63
Hodina	7	8					
	84,06	90,89					
	0,26	0,34					

n= 10

Příklad 8

Složení	1 kus	pro 20000 kusů
midodrin-hydrochlorid	3,75 mg	75 g
PHB	56,25 mg	1125 g
mol.hmotn. $2,6 \cdot 10^5$		
velikost částic: 0,4 - 0,6 mm		

Zpracování na tablety bylo analogické příkladu 1.

Lisovací tlak: 98,1 N.mm⁻²

Hmotnost tablety: 60 mg

Velikost tablety: průměr 6,0 mm, výška 2,2 mm, rýha 1,6 mm

Mez pevnosti: 15,8 kp

Uvolňování midodrin-hydrochloridu in vitro:

Hodina	0,5	1	2	3	4	5
midodrin-	22,42	29,35	41,15	50,85	61,20	68,23
hydrochlorid						
+/-	0,31	0,09	0,84	0,16	0,25	0,00

Hodina	6	7	8
midodrin-	74,85	81,04	87,07
hydrochlorid			
+/-	0,50	0,23	0,46

n=10

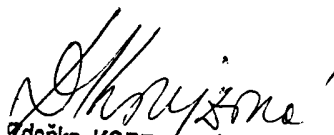

JUDr. Zdeňka KOREJČOVÁ
advokátka

PRIL	PR	91 XI 91	050521
PR	PR	PR	PR
PR	PR	PR	PR

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy retardovaných forem alfa-/2,5-dimethoxyfenyl/-beta-glycinamidoethanolu - midodrinu - ve formě pevných tvarovaných farmaceutických výrobků, připravovaných lisováním a obsahujících účinnou sloučeninu, polymerní nosičový materiál a, je-li to vhodné pomocné látky a přísady obvyklé ve farmaceutických přípravcích, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se účinná sloučenina alfa-/2,5-dimethoxyfenyl/-beta-glycinamidoethanol ve formě hydrochloridu - midodrin hydrochlorid - mechanicky smísí v hmotnostním poměru 1:1 až 1:15 s poly-D/-/-3-hydroxymáselnou kyselinou, mající molekulovou hmotnost nejméně 50000, která byla získána z fermentačního produktu, která má velikost částic v rozmezí od 0,05 do 0,6 mm, ve frakci získané mletím a síťovou analýzou a směs se homogenizuje a slisuje na tvarované farmaceutické výrobky, je-li to vhodné za přídavku pomocných látek a přísad obvyklých ve farmaceutických přípravcích, za tlaku od 9,81 do 981 N.mm⁻².
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se použije poly-D/-/-3-hydroxymáselná kyselina, mající molekulovou hmotnost od 50000 do 1500000.
3. Způsob podle nároků 1 a 2, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se použije poly-D/-/-3-hydroxymáselná kyselina o velikosti částic v rozmezí od 0,2 do 0,5 mm.
4. Způsob podle nároků 1 až 3, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se zpracuje 1 hmotnostní díl midodrinhydrochloridu se 3 až 5 hmotnostními díly poly-D/-/-3-hydroxymáselné kyseliny na homogenní směs.

5. Způsob podle nároků 1 až 4, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se vyrobí retardované formy s celkovým obsahem účinné látky od 7,5 do 15 mg midodrin-hydrochloridu na dávkovou jednotku.
6. Způsob podle nároků 1 až 5, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se homogenní směs midodrin-hydrochloridu a poly-D/-/-3-hydroxymáselné kyseliny přímo slisuje na tverované lékové výrobky.
7. Způsob podle nároků 1 až 5, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se homogenní směs midodrin-hydrochloridu a poly-D/-/-3-hydroxymáselné kyseliny slisuje na tablety, které mohou popřípadě obsahovat jednu nebo více lomících drážek.


JUDr. Zdeňka KOREJZOVÁ
advokátka