

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

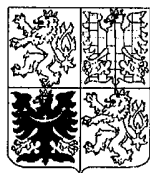
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3441

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.03.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.03.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9703835**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2000**
(Věstník č. 1/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FR98/00631**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/43636**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/4155

A 61 K 9/16

A 61 K 9/20

A 61 K 9/48

(71) Přihlašovatel:

SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce:

Abramovici Bernard, Juvignac, FR;
Condamine Christian, Fabregues, FR;
Gromenil Jean-Claude, Montbazin, FR;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek pro orální podávání
derivátu N-piperidin-3-pyrazolkarboxamidu,
jeho solí nebo solvátů a způsob jeho přípravy**

(57) Anotace:

Farmaceutické prostředky pro orální podávání obsahují 0,5 až 20 % N-piperidin-5-/4-chlorfenylyl-/1-/2,4-dichlorfenylyl-/4-methylpyrazol-3-karboxamidu v mikrokrystallické formě a farmaceutická vehikula. Tyto prostředky jsou formovány mokrou granulací.

28.09.99

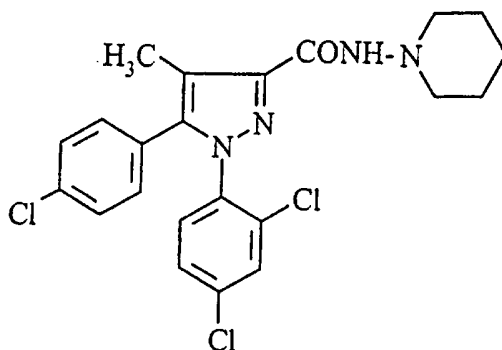
JUDr. Miloš VŠETECNA
advokát
120 00 PRAHA 2, Malá Strana 2

PV 3441 - 99

Farmaceutický prostředek pro orální podávání derivátu
N-piperidin-3-pyrazolkarboxamidu, jeho solí nebo solvátů
a způsob jeho přípravy.

Oblast vynálezu

Vynález se týká farmaceutického prostředku pro orální podávání N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamidu obecného vzorce :



jeho farmaceuticky přijatelných solí a solvátů, přičemž všechny tyto sloučeniny jsou dále nazývaných sloučeniny obecného vzorce (I), a způsobu přípravy tohoto farmaceutického prostředku.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny obecného vzorce (I) a způsob jejich přípravy jsou popsány v patentové přihlášce EP 656 354.

N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methyl-pyrazol-3-karboxamid rovněž známý pod kódovým označením SR 141716 a nazývaný sloučenina A v následujícím

28.09.99

popisu, je zvláště výhodný pro farmaceutický prostředek podle tohoto vynálezu.

Farmakologické vlastnosti sloučenin obecného vzorce (I), které jsou selektivními antagonisty receptorů v centrálních kannabinoidech CB1 jsou například uvedeny v publikaci *M. Rinaldi-Carmona a kol., FEBS Letters, 1994, 240-244.*

Pro orální podávání těchto sloučenin je nezbytné, aby měly dobrou absorbovatelnost, to znamená současně dobrou rozpustnost ve vodném prostředí a dobrou schopnost procházet intestinální membránou (viz *M. Rowland a T.N. Tozer Clinical Pharmacokinetics, concepts and applications, Lea and Fehiger ed., 1989, 2nd edition, str.113-130*).

Pro hodnocení epiteální permeability sloučenin byla použita buněčná linie Caco-2, která má schopnost se diferencovat *in vitro* a vytvořit tak epitelní monovrstvu (viz *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier System, 1991, 8(4), 105-330*). Na tomto modelu byla permeabilita sloučeniny A uvedené do roztoku v dimethylsulfoxidu (DMSO) vysoká, což ukazuje na její dobrou způsobilost k absorpci na intestinální úrovni, pokud je přítomna v roztoku.

Kromě toho se velmi silně projevuje hydrofobní charakter sloučenin obecného vzorce (I). Bylo pozorováno, že sloučenina A není smáčitelná ve vodě, a že tato sloučenina a její soli jsou prakticky nerozpustné ve vodě při jakémkoliv pH. Tyto sloučeniny jsou rozpustné v alkoholech a glykolech, zvláště pak v polyethylenglykolech (PEG).

Jestliže jsou roztoky získané za použití alkoholu nebo

28.09.99

glykolu ředěny ve vodném prostředí, sloučenina obecného vzorce (I) se sráží, díky svému silně hydrofobnímu charakteru.

Sloučeniny obecného vzorce (I) a zvláště sloučeniny A jsou málo elektrostatické. Mikronizace může být provedena s dobrým výtěžkem (přibližně 85 %) a dovoluje získat částice o velikosti přibližně 1 mikrometru. Analytická kontrola provedená po mikronizaci ukazuje, že nedošlo k modifikaci v krystalické formě.

Při studiu smáčitelnosti bylo konstatováno, že rychlost průniku vody do vrstvy prášku vzniklé mokrou granulací je mnohem vyšší než rychlost měřená ve vrstvě prášku získané mícháním za sucha. Studie vlivů inkorporace smáčecích činidel ukázala, že alkylsulfát sodný v nízkých koncentracích smáčitelnost výrazně zvýšil.

Kromě toho bylo zjištěno, že přítomnost dezintegračního činidla jako je zesítená sodná sůl karboxymethylcelulozy ve farmaceutickém prostředku dovoluje zlepšit kinetiku rozpouštění.

Překvapivým způsobem bylo zjištěno, že spojením alkylsulfátu sodného a desintegračního činidla v jedné formě bylo rychle dosaženo úplného rozpouštění formy farmaceutického prostředku a to s dobrou reprodukovatelností výsledků.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je tedy podle jednoho z jeho aspektů farmaceutický prostředek pro orální podávání

28.09.99

sloučeniny obecného vzorce (I) obsahující

- 0,5 až 20 hmotnostních % sloučeniny obecného vzorce (I) v mikronizované formě,
 - 0,05 až 0,5 hmotnostních % alkylsulfátu sodného,
 - 2,5 až 10 hmotnostních % desintegračního činidla,
- a farmaceutické vehikulum, přičemž je tento prostředek připraven mokrou granulací.

Mokrou granulací se rozumí farmaceutická operace, která dovoluje za pomoci granulární kapaliny zahustit směs prášků obsahující účinnou složku, přičemž tato směs tvoří vnitřní fázi formy prostředku, takto získaná mokrá hmota je sušena a poté kalibrována před přidáním složek které tvoří vnější fázi formy prostředku.

Podle tohoto vynálezu se alkylsulfátem sodným rozumí alkylsulfát sodný obsahující v alkylové části 8 až 12 atomů uhlíku, například oktylsulfát sodný nebo s výhodou laurylsulfát sodný.

Podle tohoto vynálezu se dezintegračním činidlem rozumí celuloza nebo deriváty celulozy, například sodná sůl karboxymethylcelulozy, zesíťená karboxymethylceluloza, crospovidon, předem želatinovaný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu; přičemž zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulozy představuje výhodné desintegrační činidlo.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou být ve formě želatinových kapslí, tablet, sáčků nebo prášků, přičemž zvláště výhodné jsou želatinové kapsle.

Mezi farmaceutická vehikula vhodná pro farmaceutický

28.09.99

prostředek podle tohoto vynálezu je možno zahrnout zvláště ředidlo, pojivo a mazivo. Rovněž může být přidáno činidlo usnadňující tečení, antiadhezní činidlo a případně barvivo a/nebo aromatické činidlo.

Ředidlo použité v prostředku podle tohoto vynálezu může být jedna nebo více sloučenin které jsou schopné zahustit účinnou složku za účelem získání žádoucí hmoty. Výhodná ředidla jsou minerální fosforečnany, například fosforečnany vápenaté; cukry, například hydratovaná nebo bezvodá laktoza, mannitol; a celuloza nebo deriváty celulozy, například mikrokrytalická celuloza, škrob, kukuřičný škrob nebo předželatinovaný škrob. Zvláště výhodná je monohydrát laktozy, mannitol, mikrokrytalická celuloza a kukuřičný škrob, používané jednotlivě nebo ve směsi, například ve směsi monohydrátu laktozy a kukuřičného škrobu.

Pojivo používané v prostředku podle tohoto vynálezu může být jedna nebo více sloučenin, které jsou schopné zahustit sloučeninu obecného vzorce (I) tím, že ji přemění na větší a hustší částice, které mají lepší vlastnosti při tečení. Výhodná pojiva jsou kyselina alginová, alginát sodný; celuloza a deriváty celulozy, například sodná sůl karboxymethylcelulozy, ethylceluloza, hydroxyethylceluloza, hydroxypropylceluloza, hydroxypropylmethylceluloza nebo methylceluloza; želatina; polymery kyseliny akrylové; povidon, například povidon K-30; přičemž povidon K-30 je zvláště výhodné pojivo. Pojivo se přidává do farmaceutického prostředku podle vynálezu ve hmotnostním poměru v rozmezí 1 až 10 %.

Mazivo použité v prostředku podle vynálezu může být jedna nebo více sloučenin, které jsou schopné zabránit

28.09.99

problémům spojeným s přípravou suchých forem, jako jsou problémy s lepením a /nebo zadřením, které nastávají u strojů v průběhu stlačování nebo plnění. Výhodné lubrifikační látky jsou mastné kyseliny nebo deriváty mastných kyselin, například stearát vápenatý, glycerylmonostearát, glycerylpalmitostearát, stearát hořečnatý, laurylsulfát sodný, stearyl fumarát sodný, stearát zinečnatý nebo kyselina stearová; hydrogenované rostlinné oleje, například hydrogenovaný ricinový olej; polyalkylenglykoly, zvláště polyethylenglykol; benzoát sodný nebo mastek. Podle tohoto vynálezu se s výhodou používá stearát hořečnatý. Mazivo je ve farmaceutickém prostředku podle vynálezu obsaženo v hmotnostním poměru v rozmezí 0,2 až 5 %.

Antiadhezní činidlo případně používané v prostředku podle tohoto vynálezu může být jedna nebo více sloučenin, které jsou schopné snížit lepivý charakter formy, například zabránit přilnavosti na kovové povrchy. Výhodná antiadhezní činidla jsou sloučeniny které obsahují křemík, například oxid křemičitý nebo mastek. Antiadhezní činidlo může být obsaženo ve farmaceutickém prostředku podle vynálezu ve hmotnostním poměru v rozmezí 0 až 5 %.

Činidlo usnadňující tečení případně používané v prostředku podle tohoto vynálezu může být jedna nebo více sloučenin, které jsou schopné usnadnit tečení připravené formy. Výhodná činidla usnadňující tečení jsou sloučeniny, které obsahují křemík, například koloidní a bezvodý oxid křemičitý nebo vysrážený oxid křemičitý. Činidlo usnadňující tečení může být obsaženo ve farmaceutickém prostředku podle vynálezu ve hmotnostním poměru v rozmezí 0 až 15 %.

28.09.99

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu jsou připraveny postupem mokré granulace. Vnitřní fáze se tímto způsobem připravuje smícháním účinné složky, ředidla, pojiva, desintegračního činidla, alkylsulfátu sodného a případně barviva při teplotě okolí, poté se smáčí granulační kapalinou. Získaná mokrá hmota se suší, poté kalibruje. K suchým kalibrovaným zrnům se přidává poté jedna nebo více přísad z vnější fáze, jako je mazivo, a případně antiadhezní činidlo, činidlo usnadňující tečení, a v krajním případě barvivo a/nebo aromatické činidlo.

Jako granulační kapalina se používá čištěná voda.

Podle jednoho z výhodných způsobů provedení se při postupu mokré granulace do čištěné vody přidává alkylsulfát sodný.

Tento vynález se zvláště týká farmaceutického prostředku pro orální podávání obsahujícího:

- 0,5 až 20 hmotnostních % sloučeniny A v mikronizované formě,
 - 0,05 až 0,5 hmotnostních % laurylsulfátu sodného,
 - 2,5 až 10 hmotnostních % zesítené sodné soli karboxymethylcelulozy,
- a farmaceutická vehikula, přičemž je tento prostředek formován mokrou granulací.

Ve výhodném provedení se vynález týká farmaceutického prostředku pro orální podávání zpracovaný mokrou granulací a obsahující:

- 0,5 až 20 hmotnostních % sloučeniny A v mikronizované formě,
- 0,1 hmotnostních % laurylsulfátu sodného,

28.09.99

- 5 % zesítené sodné soli karboxymethylcelulozy,
 - 1 až 10 hmotnostních % pojiva,
 - 0,2 až 5 hmotnostních % maziva,
- a ředidlo v dostatečném množství do 100 %.

Zvláště pak se vynález týká farmaceutických prostředků ve formě želatinových kapslí vyrobených mokrou granulací, které mají jednu z následujících forem, přičemž obsahy jsou vyjádřeny ve hmotnostních %:

(i)

- Vnitřní fáze	
mikronizovaná sloučenina A	0,59 %
kukuřičný škrob	30 %
monohydrát laktozy 200 mesh	60,78 %
povidon K30	2,53 %
zesítená sodná sůl karboxymethylcelulozy	5 %
- Granulace	
laurylsulfát sodný	0,1 %
čištěná voda	Q.S.
- Vnější fáze	
stearát hořečnatý	1 %

(ii)

- Vnitřní fáze	
mikronizovaná sloučenina A	5,88 %
kukuřičný škrob	30 %
monohydrát laktozy 200 mesh	55,49 %
povidon K30	2,53 %
zesítená sodná sůl karboxymethylcelulozy	5 %
- Granulace	
laurylsulfát sodný	0,1 %
čištěná voda	Q.S.
- Vnější fáze	

28.09.99

stearát hořečnatý	1 %
(iii)	
- Vnitřní fáze	
mikronizovaná sloučenina A	17,64 %
kukuřičný škrob	30 %
monohydrát laktozy 200 mesh	43,73 %
povidon K30	2,53 %
zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulozy	5 %
- Granulace	
laurylsulfát sodný	0,1 %
čištěná voda	Q.S.
- Vnější fáze	
stearát hořečnatý	1 %

Příklady provedení vynálezu

Charakteristiky a výhody farmaceutických prostředků podle vynálezu budou blíže objasněny v následující příkladové části, ve které budou popsány konkrétní formy farmaceutických prostředků podle vynálezu a jejich postup přípravy a použití, přičemž tyto příklady jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu.

T E S T Y

1. *Test na rozpustnost sloučenin obecného vzorce (I).*

Rozpustnosti sloučenin obecného vzorce (I) byly měřeny v různých vodných prostředích. Okamžitá rozpustnost byla určena při teplotě okolí stanovením rozpuštěného obsahu. Získané výsledky vyjádřené v µg na mililitr jsou uvedeny v následující tabulce 1:

T A B U L K A 1

Sloučenina obecného vzorce (I)	Prostředí roztoku			
	Voda	Voda + 10% ethanolu	Octový pufr pH 7,5	Fosforeč- nanový pufr pH 7,5
Sloučenina A (základní)	1	1,2	1,9	1,6
Hydrochlorid (solvát)	37	10	54	0,5
Methansulfonát (solvát)	39	48	54	0,9
Hydrogensulfát	13	38	30	0,9
Paratoluensulfonát	3,9	7,3	2,4	0,2
Fosforečnan	1,3	7,5	0,9	0,7
Sloučenina A solvát	0,7	0,9	1,2	0,9

Rovněž byla měřena rozpustnost sloučeniny A v různých rozpouštědlech (tabulka 2), a po ředění ve vodě ve vzniklých roztocích (tabulka 3).

T A B U L K A 2

Rozpouštědlo	Rozpustnost sloučeniny A
Ethanol	35 mg/ml
Polyethylenglykol 400	500 mg/ml
Polyethylenglykol 1500 při 60°C	80 mg/g

T A B U L K A 3

Rozpouštědlo	Rozpustnost sloučeniny A	Zředění ve vodě	Množství rozpuštěné sloučeniny A teoretické naměření	
Ethanol	35 mg/ml	10 %	3,5 mg/ml	$1,2 \cdot 10^{-3}$ mg/ml
Polyethylen- glykol 400	50 mg/ml	30 %	15 mg/ml	$3 \cdot 10^{-3}$ mg/ml
Polyethylen- glykol 1500 při 60°C	80 mg/ml	neředitelný		

28.09.99

2. Test na smáčitelnost

Smáčitelnost sloučeniny A byla studována v různých formách za použití metody podle H. Mohamada a kol., *Labo Pharma. Problemes techniques*, 1984, 32 (346), 284-289.

2.1. Vliv postupu granulace

Podle tohoto testu byla porovnávána forma 1 získaná jednoduchým smíšením a forma 2 získaná mokrou granulací.

Forma 1

sloučenina A	30 mg
modifikovaný kukuřičný škrob	48 mg
monohydrát laktozy krystalická	
extra jemná forma	70,1 mg
koloidní bezvodý oxid křemičitý	0,4 mg
stearát hořečnatý	1,5 mg

Želatinová kapsle	150 mg
-------------------	--------

Forma 2

sloučenina A	30 mg
modifikovaný kukuřičný škrob	51 mg
monohydrát laktozy 200 mesh	83 mg
povidon K 30	4,3 mg
stearát hořečnatý	1,7 mg

Želatinová kapsle	170 mg
-------------------	--------

Smáčitelnost měřená metodou H. Mohamada byla 22 mg²/s pro formu 1 a 110 mg²/s pro formu 2.

Tímto způsobem postup mokré granulace zlepšil smáčitelnost o faktor 5.

2.2. Vliv obsahu aktivní složky

Za účelem srovnání byly mokrou granulací připraveny formy, ve kterých obsah účinné látky byl postupně 10 mg (forma 3) a 1 mg (forma 4).

T A B U L K A 4

	Forma 3	Forma 4
sloučenina A	10 mg	1 mg
kukuřičný škrob	51 mg	51 mg
monohydrát laktozy 200 mesh	103 mg	112 mg
povidon K30	4,3 mg	4,3 mg
stearát hořečnatý	1,7 mg	1,7 mg
Želatinová kapsle	170 mg	170 mg

Forma 3 měla smáčitelnost $500 \text{ mg}^2/\text{s}$.

Forma 4 měla smáčitelnost $1000 \text{ mg}^2/\text{s}$.

Z výše uvedeného je zřejmé, že smáčitelnost je nepřímě úměrná množství účinné složky obsažené ve formě. Tento fakt dokládá hydrofobní charakter sloučeniny A.

2.3. Vliv vehikula

Mokrou granulací bylo připraveno několik forem

a porovnáno se srovnávací formou rovněž připravenou mokrou granulací.

T A B U L K A 5

	Forma			
	4	5	6	7
sloučenina A	30	30	30	30
kukuřičný škrob	51	51	51	51
monohydrát laktozy 200 mesh	83	83	83	83
povidon K30	4,3	4,3	4,3	4,3
laurylsulfát sodný		0,17	0,85	
polyethylenglykol 6000			1,7	8,5
stearát hořečnatý		1,7	1,7	1,7
smáčitelnost	600	1200	2300	1100
mg ² /s	±150	±300	±300	±200

Pouze laurylsulfát sodný s obsahem 0,5 % výrazným způsobem zlepšil smáčitelnost.

Měření smáčitelnosti nebylo vhodné pro studium vlivu desintegračního činidla jako je zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulozy.

3. Test na rozpouštění v prostředí žaludku.

Při provádění tohoto testu byla studována kinetika rozpouštění různých forem v prostředí žaludku: při teplotě

28.09.99

37°C ve fosforečnan-citrátovém pufru při pH 3 po dobu 30 minut.

Pokud bylo dávkováno 40 miligramů sloučeniny A do jednoho litru testovaného prostředí bylo zjištěno, že se nerozpustilo žádné množství této sloučeniny.

S cílem umožnit rozpuštění testovaných forem bylo do prostředí přidáno 0,2 % laurylsulfátu sodného jako tensioaktivní látky.

T A B U L K A 6

Forma	A	B	C	D
	mg	mg	mg	mg
Vnitřní fáze				
sloučenina A	30,0	30,0	30,0	30,0
kukuřičný škrob	51,0	51,0	51,0	51,0
monohydrát laktozy 200 mesh	83,0	83,0	83,0	83,0
povidon K30	4,3	4,3	4,3	4,3
laurylsulfát sodný	0,17	0,85		
polyethylenglykol 6000			1,7	8,5
zesíťená sodná sůl				
karboxymethylcelulozy				
čištěná voda pro smáčení	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Vnější fáze				
stearát hořečnatý	1,7	1,7	1,7	1,7
obsah želatinové kapsle	170,17	170,85	171,7	178,5

28.09.99

T A B U L K A 6 (pokračování)

Forma	E	F	G
	mg	mg	mg
Vnitřní fáze			
sloučenina A	30,0	30,0	30,0
kukuřičný škrob	51,0	51,0	51,0
laktosa monohydrát 200 mesh	83,0	83,0	83,0
povidon K30	4,3	4,3	4,3
laurylsulfát sodný		0,17	
polyethylenglykol 6000			
zesíťená sodná sůl			
karboxymethylcelulozy	8,5	8,5	4,25
čištěná voda pro smáčení	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Vnější fáze			
stearát hořečnatý	1,7	1,7	1,7
obsah želatinové kapsle	178,5	178,67	174,25

Pro každou formu bylo provedeno 6 pokusů a každých 5 minut bylo měřeno množství sloučeniny A rozpuštěné v daném prostředí.

V následující tabulce 7 jsou uvedeny průměrné hodnoty procentuálního množství rozpuštěné sloučeniny A a průměrné odchylky vztažené k této hodnotě pro různé formy popsané v tabulce 6.

T A B U L K A 7

Množství rozpuštěné sloučeniny A v % (průměr)				
Čas (minuty)	A	B	C	D
5	63,4 (12,8)	63,5 (24,6)	56,3 (20,1)	61,9 (17,0)
10	87,9 (13,6)	87,6 (13,5)	76,2 (15,6)	74,7 (15,6)
15	97,6 (7,9)	94,6 (9,7)	86,9 (13,5)	81,6 (16,0)
20	100,7 (5,4)	96,6 (7,7)	93,8 (11,3)	88,1 (16,0)
25	102,1 (4,2)	98,6 (5,6)	97,8 (7,7)	92,1 (15,2)
30	103,0 (3,2)	99,8 (3,7)	100,2 (5,1)	94,8 (14,2)

Tabulka 7 (pokračování)

Množství rozpuštěné sloučeniny A v % (průměr)			
Čas (minuty)	E	F	G
5	62,1 (8,5)	64,9 (6,4)	69,8 (7,2)
10	85,9 (10,0)	96,7 (4,5)	95,4 (8,8)
15	97,6 (5,9)	99,8 (2,3)	100,4 (5,2)
20	100,9 (2,8)	100,7 (2,1)	102,8 (2,8)
25	101,6 (2,7)	101,3 (1,9)	103,8 (1,7)
30	102,1 (2,8)	101,7 (1,5)	104,2 (1,6)

Bylo pozorováno, že formy C a D které obsahují postupně 1 % a 5 % polyethylenglykolu 6000 dosahují maximálního rozpouštění až po 30 minutách.

Formy A a B, které obsahují postupně 0,1 % a 0,5 % laurylsulfátu sodného dosáhly maximální hodnoty postupně po 20 a 30 minutách.

Navíc jsou měřené výsledky rozptýlené pro každou formu A, B, C nebo D.

Výsledky zjištěné u forem E, F, G ukazují vliv přítomnosti zesítěné karboxymethylcelulozy na zvýšení rozpouštění.

U forem E a G obsahujících postupně 5 % a 2,5 % zesítěné sodné soli karboxymethylcelulozy bylo pozorováno, že se 100 % sloučeniny A rozpustilo postupně po 20 a 15 minutách a že výsledky jsou relativně rozptýlené v prvních 15 minutách.

Nejlepší výsledky poskytovala forma F, která obsahovala současně 0,1 % laurylsulfátu sodného a 5 % zesítěné sodné soli karboxymethylcelulozy. Po 15 minutách se rozpustilo veškeré množství sloučeniny A a navíc odchylka mezi výsledky různých pokusů byla velmi malá (odchylka 2,3 až 1,5 mezi 15 a 30 minutami).

5. Hodnocení transepiteliálního intestinálního vstřebávání sloučeniny A.

Na mikroporézních polykarbonátových filtrech potažených kolagenem byly nanесeny buňky Caco-2. Buněčná

monovrstva vytvořená na filtru dovolila poté separovat kompartment apikální (simulující střevní prostředí) od bazálního kompartmentu (simulujícího krevní cirkulaci).

Kompozice obsahující studovanou sloučeninu byla umístěna na apikální straně a bylo hodnoceno vstřebávání této sloučeniny rozptýlené nebo rozpuštěné v Hankově prostředí skrz tuto buněčnou přepážku měřením kinetiky průniku sloučeniny do bazálního kompartmentu. Toto vodné prostředí o pH = 6,5 mělo následující složení:

NaCl = 8,0 g/l; KCl = 0,4 g/l; CaCl₂ = 0,19 g/l;
MgCl₂ = 0,1 g/l; MgSO₄ = 0,1 g/l; Na₂HPO₄ = 0,09 g/l;
KH₂PO₄ = 0,06 g/l; NaHCO₃ = 0,35 g/l; glukóza = 1 g/l;
červený fenol = 0,01 g/l.

Poté byl stanoven koeficient permeability P, v cm/s, který charakterizuje rychlost průchodu molekuly skrz membránu podle vztahu :

$$P = (da/dt) \cdot (1/A \cdot Co)$$

ve kterém :

da/dt = změna množství testované sloučeniny procházející buněčnou monovrstvou jako funkce času (mol/s)

A = povrch monovrstvy (cm²)

Co = počáteční koncentrace testované sloučeniny (mol/l).

3.1. Koeficient permeability sloučeniny A zavedené do Hankova prostředí v roztoku v DMSO

$$P = 96 \cdot 10^{-7} \text{ cm/s}$$

Takto změřená permeabilita sloučeniny A v roztoku (v DMSO) znamená vnitřní charakteristiku sloučeniny. Tento výsledek vyjadřuje velmi dobrou způsobilost sloučeniny A k transepitéálnímu vstřebávání, pokud je tato sloučenina v roztoku.

3.2. *Relativní rychlost transepitéálního intestinálního průniku sloučeniny A*

Podle tohoto testu byla měřena rychlost průniku sloučeniny A ve formě X a tato rychlost byla porovnána s rychlostí průniku sloučeniny A v suspenzi.

Forma X :

sloučenina A	30 mg
modifikovaný kukuřičný škrob	51 mg
monohydrát laktozy 200 mesh	83 mg
povidon K30	4,3 mg
laurylsulfát sodný	0,17 mg
zesíťená sodná sůl	
karboxymethylcelulozy	8,5 mg
stearát hořečnatý	1,7 mg

| Želatinová kapsle | 178,67 mg |

Forma sloučeniny A	relativní rychlost průniku
Sloučenina A v suspenzi v Hankově prostředí	1
Sloučenina A ve formě X	7

P ř í k l a d 1

Želatinová kapsle s obsahem účinné látky 1 mg

Želatinová kapsle připravená mokrou granulací, která má následující složení:

- Vnitřní fáze

mikronizovaná sloučenina A	1 mg
kukuřičný škrob	51 mg
monohydrát laktozy 200 mesh	103,33 mg
povidon K30	4,3 mg
zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulozy	8,5 mg

- Granulace

laurylsulfát sodný	0,17 mg
čištěná voda	Q.S.

- Vnější fáze

stearát hořečnatý	1,7 mg
Bílá neprůhledná želatinová kapsle o velikosti 3 celkem	170 mg

P ř í k l a d 2

Želatinová kapsle s obsahem účinné látky 10 mg

Želatinová kapsle připravená mokrou granulací, která má následující složení:

- Vnitřní fáze

mikronizovaná sloučenina A	10 mg
kukuřičný škrob	51 mg
monohydrát laktozy 200 mesh	94,33 mg
povidon K30	4,3 mg
zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulozy	8,5 mg

- Granulace

laurylsulfát sodný	0,17 mg
čištěná voda	Q.S.

- Vnější fáze

stearát hořečnatý	1,7 mg
Bílá neprůhledná želatinová kapsle o velikosti 3 celkem	170 mg

P ř í k l a d 3

Želatinová kapsle s obsahem účinné látky 30 mg

Želatinová kapsle připravená mokrou granulací, která má následující složení:

- Vnitřní fáze

mikronizovaná sloučenina A	30 mg
kukuřičný škrob	51 mg
laktosa monohydrát 200 mesh	74,33 mg
povidon K30	4,3 mg
zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulozy	8,5 mg

- Granulace

laurylsulfát sodný	0,17 mg
čištěná voda	Q.S.

- Vnější fáze

stearát hořečnatý	1,7 mg
Bílá neprůhledná želatinová kapsle o velikosti 3 celkem	170 mg

P ř í k l a d 4

Želatinová kapsle s obsahem účinné látky 30 mg

Želatinová kapsle připravená mokrou granulací, která má následující složení:

- Vnitřní fáze

mikronizovaná sloučenina A	30 mg
kukuřičný škrob	51 mg
monohydrát laktozy 200 mesh	73,65 mg
povidon K30	4,3 mg
zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulozy	8,5 mg

- Granulace

laurylsulfát sodný	0,85 mg
čištěná voda	Q.S.

- Vnější fáze

stearát hořečnatý	1,7 mg
Bílá neprůhledná želatinová kapsle o velikosti 3 celkem	170 mg

P ř í k l a d 5

Tableta s obsahem účinné látky 1 mg

- Vnitřní fáze

mikronizovaná sloučenina A	1 mg
kukuřičný škrob	50 mg
laktosa monohydrát 200 mesh	130 mg
hydroxypropylmethylceluloza 6 cP	6 mg
zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulozy	10 mg

- Granulace

laurylsulfát sodný	1 mg
čištěná voda	Q.S.

- Vnější fáze

stearát hořečnatý	2 mg
Tableta celkem	200 mg

P ř í k l a d 6

Tableta s obsahem účinné látky 10 mg

- Vnitřní fáze

mikronizovaná sloučenina A	10 mg
kukuřičný škrob	50 mg
monohydrát laktozy 200 mesh	211,5 mg
hydroxypropylmethylceluloza 6 cP	9 mg
sodná sůl karboxymethylškrobu	15 mg
laurylsulfát sodný	1,5 mg

- Granulace

čištěná voda	Q.S.
--------------	------

- Vnější fáze

stearát hořečnatý	3 mg
Tableta celkem	300 mg

P ř í k l a d 7

Tableta s obsahem účinné látky 30 mg

- Vnitřní fáze

mikronizovaná sloučenina A	30 mg
kukuřičný škrob	80 mg
monohydrát laktozy 200 mesh	252 mg
povidon K30	12 mg
zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulozy	20 mg
laurylsulfát sodný	2 mg

- Granulace

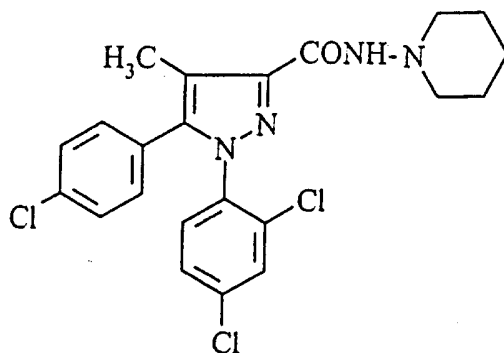
čištěná voda	Q.S.
--------------	------

- Vnější fáze

stearát hořečnatý	4 mg
Tableta celkem	400 mg

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek pro orální podávání
N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-
methyl-pyrazol-3-karboxamidu obecného vzorce:



jedné z jeho farmaceuticky přijatelných solí nebo jednoho
z jeho solvátů (dále účinné složky, vyznačující se tím, že
obsahuje

- 0,5 až 20 hmotnostních % účinné složky
- v mikronizované formě,
- 0,05 až 0,5 hmotnostních % alkylsulfátu sodného,
 - 2,5 až 10 hmotnostních % dezintegračního činidla,
- a farmaceutické vehikulum, přičemž tento prostředek se
zpracovává mokrou granulací.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1,
vyznačující se tím, že obsahuje:

- 0,5 až 20 hmotnostních % N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamidu v mikronizované formě,
- 0,05 až 0,5 hmotnostních % laurylsulfátu sodného,
- 2,5 až 10 hmotnostních % zesítné sodné soli karboxymethylcelulozy.

28.09.99

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje:

- 0,5 až 20 hmotnostních % N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamidu v mikronizované formě,
 - 0,1 hmotnostních % laurylsulfátu sodného,
 - 5 % zesítné sodné soli karboxymethylcelulozy,
 - 1 až 10 hmotnostních % pojiva,
 - 0,2 až 5 hmotnostních % maziva,
- a ředidlo v dostatečném množství na 100 %.

4. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že v tomto prostředku je při postupu mokré granulace alkylsulfát sodný přidáván k čištěné vodě.

5. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že je ve formě želatinových kapslí, tablet, sáčků nebo prášků.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že je ve formě želatinové kapsle, která má následující složení vyjádřené ve hmotnostních %:

- Vnitřní fáze :	
N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid v mikronizované formě	0,59 %
kukuřičný škrob	30 %
monohydrát laktozy 200 mesh	60,78 %
povidon K30	2,53 %
zesítná sodná sůl karboxymethylcelulozy	5 %
: Granulace	
laurylsulfát sodný	0,1 %

28.09.99

voda	Q.S.
- Vnější fáze	
stearát hořečnatý	1 %

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že je ve formě želatinové kapsle, která má následující složení vyjádřené ve hmotnostních %:

- Vnitřní fáze	
N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid v mikronizované formě	5,88 %
kukuřičný škrob	30 %
monohydrát laktozy 200 mesh	55,49 %
povidon K30	2,53 %
zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulozy	5 %
- Granulace	
laurylsulfát sodný	0,1 %
voda	Q.S.
- Vnější fáze	
stearát hořečnatý	1 %

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 ve formě želatinové kapsle, která má následující složení vyjádřené ve hmotnostních %:

- Vnitřní fáze	
N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamidu v mikronizované formě	17,64 %
kukuřičný škrob	30 %
monohydrát laktozy 200 mesh	43,73 %
povidon K30	2,53 %
zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulozy	5 %
- Granulace	
laurylsulfát sodný	0,1 %
voda	Q.S.

- Vnější fáze
stearát hořečnatý

1 %

9. Postup výroby farmaceutického prostředku podle některého z nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že:

- (a) se účinná složka, desintegrační činidlo a alkylsulfát sodný míchá při teplotě okolí s ředidlem, pojivem a případně barvivem,
- (b) tato směs se smáčí čištěnou vodou,
- (c) takto získaná mokrá hmota se suší a kalibruje,
- (d) se k takto získaným suchým kalibrovaným zrnům přidává mazivo a případně antiadhezní činidlo, činidlo usnadňující tečení, barvivo a/nebo aromatické činidlo.

10. Postup podle nároku 9 pro výrobu farmaceutického prostředku podle některého z nároků 6 až 8, vyznačující se tím, že se alkylsulfát sodný přidává ve fázi (b).

Zastupuje :

Dr. Miloš Všetečka