

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 428

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 3092
(22) Přihlášeno: 12.03.1996
(30) Právo přednosti:
30.03.1995 US 1995/413505
(40) Zveřejněno: 18.03.1998
(Věstník č. 3/1998)
(47) Uděleno: 27.05.2002
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.07.2002
(Věstník č. 7/2002)
(86) PCT číslo: PCT/US96/03383
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/30021

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/52
A 61 K 9/00
A 61 K 9/12
A 61 P 29/00

(73) Majitel patentu:

MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL
EDUCATION AND RESEARCH, Rochester,
MN, US;

(72) Původce vynálezu:

Sandborn William J., Rochester, MN, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
11000;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický prostředek prostý alkalických
složek pro léčení zánětlivých onemocnění
tlustého střeva**

(57) Anotace:

Řešením je prostředek pro léčení zánětlivého onemocnění
tlustého střeva účinný místním podáváním do tračniku a
obsahující účinné množství azathioprinu nebo jeho
farmaceuticky přijatelné soli, přičemž prostředek je ve formě
upravené pro podání ústy se zpožděným uvolňováním nebo
pro rektální podávání.

CZ 290428 B6

Farmaceutický prostředek prostý alkalických složek pro léčení zánětlivých onemocnění tlustého střeva

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález poskytuje farmaceutický prostředek pro léčení zánětlivého onemocnění tlustého střeva (inflammatory bowel disease (IBD)), který obsahuje účinné množství azathioprinu (AZA), schopné odstranit příznaky uvedeného IBD. Prostředek lze podávat orálně ve formě enterosolventních dávkovacích forem nebo rektálně.

Dosavadní stav techniky

15 Zánětlivé poruchy nebo onemocnění tlustého střeva (IBD) zahrnují spektrum překrývajících se klinických onemocnění, u kterých se zdá, že nemají společnou etiologii. IBD jsou však charakterizovány chronickým zánětem na různých místech gastrointestinálního (GI) traktu. Ilustrativními IBD jsou regionální enteritidy (nebo Crohnova nemoc), idiopatická ulcerativní kolitida, idiopatická proktokolitida a infekční kolitidy. Většina hypotéz týkajících se patogeneze IBD předpokládá působení imunologických, infekčních a dietetických faktorů.

Pro léčení zánětlivého onemocnění tlustého střeva (IBD) se již přes 25 let používá 6-merkaptopurin (6MP) a jeho prekurzor azathioprin (AZA). Četné kontrolní testy i nedávné analýzy podporují pozitivní účinnost 6MP a AZA u Crohnovy nemoci, viz J. M. T. Willoughby a další, Lancet, ii 944 (1971); J. L. Rosenberg a další, Dig. Dis., 20, 721 (1975). Několik kontrolních pokusů také podporuje použití AZA u ulcerativní kolitidy, nejnověji Hawthorne a spolupracovníci v Brit. Med. J., 305, 20 (1992). Použití 6MP a AZA však bylo omezeno kvůli jejich toxicitě. U 2 až 5 % pacientů, léčených dlouhodobě 6MP nebo AZA na IBD se vyskytuje leukopenie závislá na dávce, viz např. D. H. Present a další, Am. Int. Med., 111, 641 (1989); W. R. Connel a další, Gut, 34, 1081 (1993).

Proto existuje potřeba účinné a netoxické terapie IBD.

35 Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje farmaceutický prostředek pro léčení zánětlivého onemocnění tlustého střeva (IBD), pro místní podávání do tračnicku množství azathioprinu (AZA) účinného pro odstranění příznaků uvedeného IBD pacientovi v případě potřeby. S výhodou se azathioprin podává orálně prostřednictvím enterosolventní dávkovací formy, která selektivně uvolňuje AZA v koncovém kyčelníku a/nebo tračnicku pacienta. AZA může také být účinně podáván do tračnicku rektálně ve formě nálevu s obsahem AZA. Pro špatnou absorpci AZA do krevního řečiště z tračnicku mohou být do postižené tkáně, například v případě Crohnovy nemoci nebo ulcerativní kolitidy, podávány relativně vysoké dávky AZA bez indukce systémové toxicity, jako je leukopenie. Proto je možno podávat dospělým pacientům 1 až 4 x denně účinné dávky AZA od přibližně 150 až 1000 mg (150 mg 1 x denně – 1000 mg 4 x denně) bez vzniku nežádoucí toxicity (podává se přibližně 2 až 20 mg/kg AZA).

Používaný termín „azathioprin“ zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli stejně jako funkčně ekvivalentní deriváty a metabolity, jako je 6-MP, viz např. US patent 3 056 785 a W. P. Wilson a další, Anal. Profiles of Drug Substances, 10, 29 – 53 (1981).

Podávání léků do tračnicku se používalo u pacientů s IBD pro snížení toxicity, spojené s orálním nebo intravenózním (IV) podáváním kortikosteroidů a orálním podáváním 5-aminosalicylátů. Předpokládá se, že snížená toxicita je způsobena sníženou systémovou biologickou dostupností.

V současnosti je známo několik typů systémů dodávání léčiv do tračnicku, včetně nálevů (L. R. Sutherland a další, Med. Clin. North Amer., 74, 119 (1990)); rektálních pěn (Druh. Ther. Bull., 29, 66 (1991)); a orálních prostředků se zpožděným uvolňováním ve formě Eudragitem potahovaných kapslí, které se rozpouštějí při pH 7 v koncovém kyčelníku (K. W. Schroeder a další, New Engl. J. Med., 317, 1625 (1987)).

Účinné množství azathioprinu (AZA) je možno místně podávat do kyčelníku pacienta cestou spolknutí jednotlivé dávkovací formy, obsahující účinné množství AZA, která je enterosolventní takovým způsobem, aby se z jednotlivé dávkovací formy uvolnila v nižším střevním traktu, například v koncové části kyčelníku a v tračnicku pacienta. Mikročástice AZA mohou být jednotlivě potaženy a podány jako suspenze v kapalném nosiči, mohou být zapouzdřeny jako prášek nebo mohou být stlačeny do pilulky nebo tablety a spolknuty. Alternativně může být azathioprin kombinován s adjuvans, používanými v pevných jednotlivých dávkovacích formách, jako jsou plniva a pojiva a stlačen do tvarovaných pevných dávkovacích forem, jako jsou pilulky nebo tablety, a pilulky nebo tablety mohou být zpracovány tak, aby měly na povrchu enterosolventní povlak o vhodné tloušťce. Oblast lékové formy obsahující azathioprin bude označována jako jádro azathioprinu.

Enterosolventní povlaky jsou ty, které zůstávají intaktní v žaludku, ale rozpouštějí se a uvolňují obsah dávkovací formy, jakmile dosáhnou tenkého střeva. Účelem enterosolventních povlaků je zpoždit uvolňování AZA, dokud nedosáhne cílového místa působení v tlustém střevě. Protože AZA, který je místně podáván tímto způsobem do tkáně kyčelníku, se do krevního řečiště absorbuje pouze přibližně z 10 %, je možné se vyhnout vedlejším účinkům AZA nebo je možné tyto účinky minimalizovat.

Použitelný enterosolventní povlak je tedy takový, který zůstává nedisociovaný v prostředí nízkého pH v žaludku, ale snadno se ionizuje, když pH stoupne na přibližně 4 nebo 5. Nejúčinnější enterosolventní polymery jsou polykyseliny, které mají pK_a 3 až 5.

Nejrozšířenějším polymerem pro toto použití je acetát ftalát celulózy (CAP), který je schopen účinně fungovat jako enterosolventní povlak. Pro jeho rozpuštění je však obvykle třeba pH větší než 6 a tím může vzniknout zpoždění při uvolňování léčiva. Dalším užitečným polymerem je polyvinylacetát ftalát (PVAP), který méně propouští vlhkost a žaludeční tekutinou, je stabilnější vůči hydrolýze a je schopen ionizace při nižší hodnotě pH, což má za následek dřívější uvolnění účinných látek ve dvanáctníku.

Nejnovějším dostupným polymerem je ftalát hydroxypropylmethylcelulózy. Tato látka má podobnou stabilitu jako PVAP a disociuje ve stejném rozmezí pH. Dalšími příklady běžně používaných polymerů jsou polymery založené na kyselině metakrylové, například kopolymery esterů kyseliny metakrylové se skupinami ionizujícími se v kyselém prostředí, jako je Eudragit S-100 (kopolymer kyseliny metakrylové). Pro každý z těchto enterosolventních polymerů jsou k dispozici různé systémy jejich nanášení ve formě vodných disperzí, a tedy jejich použití technologií potahování filmem ve vodném prostředí pro dosažení enterosolventních povlaků farmaceutických dávkovacích forem.

Další výhodnou dávkovací formou při místním podávání AZA do tračnicku je prostředek ve formě nálevu, který se podává rektálně do nižšího tračnicku. Použitelné prostředky obsahují účinné množství AZA, rozpuštěné (kapalné jádro AZA) nebo dispergované (pevné jádro AZA) ve vhodném tekutém nosiči, jako je například voda, alkohol nebo kapalina s obsahem vody a alkoholu. Nosič je s výhodou zahuštěn přírodními nebo syntetickými zahušťovacími prostředky, jako jsou gummy, akryláty nebo modifikované celulózy. Prostředek může také obsahovat účinné množství kluzné látky, jako je přírodní nebo syntetický tuk nebo olej, tj. triglyceridový ester mastné kyseliny nebo lecitin. Jako smáčedla a dispergující látky mohou být také zahrnuty neiontové povrchově aktivní látky. Prostředky ve formě jednotlivých nálevů mohou být podávány z předem naplněných vaků nebo stříkaček. Nosič může také obsahovat účinné

množství pěnivého prostředku jako je n-butan, propan nebo i-butan. Takové prostředky mohou být dodávány z tlakového zásobníku, takže nosič se do tračnicku přivádí ve formě pěny, která inhibuje její uvolňování z cílového místa.

- 5 Vynález bude dále popsán pomocí následujících podrobných příkladů.

Příklady provedení vynálezu

10

Příklad 1 – Příprava hydrofilní rektální pěny AZA

K 948,4 g čištěné destilované vody obsahující 1,4 g a 0,14 g methyl-, popřípadě propylparabenu jako ochranné látky, byl přidán a dispergován prostředek KELTROL TF (xanthanová guma, suspendující prostředek) v množství 2 g. Dále byly dispergovány 2 g emulgačního prostředku (neběleného) SOYA LECITHIN a 5,0 g karbomeru (CARBOPOL 974 P NF). Karbomer byl potom neutralizován 2 g hydroxidu sodného, rozpuštěného ve 20 ml čištěné vody (pH 7,10). Potom bylo přidáno ke směsi 10,0 g povrchově aktivní látky POLYSORBATE 80 spolu s parfémem CITRAL (0,250 g) a tyto dvě složky byly rovněž dispergovány. Nakonec bylo přidáno a dispergováno 2,366 g AZA. Teoretický obsah azathioprinu v tomto prostředku byl 50 mg/21 g směsi. Viskozita koncentráту měřená Brookfieldovým viskozimetrem DV-II při 20 °C a 12 ot/min s použitím rotoru 64 byla $29,700 \times 10^{-3}$ Pas.

Koncentrát byl potom smísen s n-butanem (pěnotvorný prostředek) za použití standardního vybavení pro přípravu aerosolů. Obsah n-butanu v aerosolové směsi byl 2,5 %. Směs byla potom naplněna do zásobníků typu Sepro bag-in-can (obsahujících stlačitelný plastový vak, připojený k ventilu a vložený do nedělené hliníkové nádobky: jako hnacího plynu bylo použito dusíku přítomného v hliníkové nádobce a odděleného tak od koncentráту aerosolu ve vaku). Nádobka byla opatřena nasazovacím nástavcem a kanylou. Dodané množství koncentráту z jedné nádobky bylo 21 ± 1 g, které poskytlo při 37 °C 200 až 220 ml pěny.

30

Příklad 2 – Hydrofobní rektální pěna AZA

K 948,45 g čištěné destilované vody, obsahující 1,43 g a 0,14 g methyl-, popřípadě propylparabenu jako ochranné látky, byl přidán a dispergován prostředek KELTROL TF (xanthanová guma, suspendující prostředek) v množství 2 g. Dále byly homogenizátorem SILVERSON dispergovány 2 g emulgačního prostředku (neběleného) SOYA LECITHIN a 5,0 g karbomeru (CARBOPOL 974 P NF). Karbomer byl potom neutralizován 2 g hydroxidu sodného, rozpuštěného ve 20 ml čištěné vody (pH 7,05).

40

Potom bylo přidáno 47,40 g hydrofobního prostředku WITEPSOL H 15 (Hard Fat NF) a velmi důkladně dispergováno do směsi s použitím homogenizátoru SILVERSON. Byl získán krémovitý koncentrát vyvolávající hydrofobní pocit.

45

Dále bylo přidáno a pomocí homogenizátoru dispergováno 10,50 g povrchově aktivní látky POLYSORBATE 80 a 0,25 g parfému CITRAL. Pro stabilizaci této emulze a zvláště z ní vytvořené pěny bylo přidáno a dispergováno 20,80 g neiontového emulgačního vosku POLAWAX NF. Nakonec bylo přidáno a dispergováno 1,93 g AZA. Teoretický obsah azathioprinu v prostředku byl 50 mg v 27,5 g směsi. Změřená viskozita koncentráту měřená jako v případě AZA-1 byla $41,000 \times 10^{-3}$ Pas. Koncentrát byl pak smísen s pěnotvorným prostředkem n-butanem. Stejně jako ve vzorku AZA-1 byl obsah n-butanu 2,5 %. Směs potom byla naplněna do nádobek typu Sepro bag-in-can. Množství dodaného koncentráту na nádobku bylo $27,5 \text{ g} \pm 1 \text{ g}$, které poskytne 205 až 220 ml pěny při teplotě 37 °C. Hydrofobní pěna měla nižší expanzní poměr než hydrofilní pěna.

55

Příklad 3 – Příprava enterosolventních kapslí AZA

- 5 Jedna tableta IMURANU (tableta obsahující 50 mg azathioprinu) (Burroughs Wellcome Co.) byla rozdrčena v hmoždíři a prášek byl naplněn do tvrdých želatinových kapslí velikosti 2. Kapsle byly ručně uzavřeny. Každá kapsle byla individuálně zvážena (IPC, kontrola parametrů procesu).
- 10 Kapsle byly zalepeny na laboratorním lepicím stroji 50% vodným roztokem želatiny ve vodě (1 % polysorbát 80). Kapsle byly nakonec potaženy v laboratorním potahovacím přístroji postříkem vodného roztoku Eudragitu S-100 (1N NH₄OH). Hotové kapsle (12 % hmotnostních Eudragitu) byly odolné uměle připravené žaludeční šťávě (pH 1,2) po dobu 2 hod, ale rozpadaly se v umělé střevní šťávě (pH 7,2) v době ne větší než 60 min.

15

Příklad 4 – Místní podávání AZA do tračníku

- 20 A. Testované osoby: 24 zdravých dobrovolníků bylo fyzikálně a laboratorně vyšetřeno (kompletní krevní obraz, biochemie a analýza moči). Před zahájením studie byla u všech pacientů stanovena aktivita erytrocytové thioipurin methyltransferázy (TPMT) a pacienti s homozygotně nebo heterozygotně nízkou aktivitou TPMT byli ze studie vyloučeni z důvodů dříve hlášené vážné neutropenie, spojené s použitím AZA nebo 6MP u této populace. Pacienti byli také dotazováni na zdravotní stav a dřívější chirurgické zákroky, které by mohly ovlivnit absorpci
- 25 AZA nebo jeho metabolismus. Demografické údaje pokusné skupiny jsou uvedeny v tabulce 1. Mezi skupinami nebyly pro označené parametry žádné statisticky významné rozdíly.

Tabulka 1

30

Skupina	Počet	Věk (roky)	Hmotnost (kg)	Hladina TPMT (jedm./ml RBC)
Orální	6	27,7 ± 7,5	80,3 ± 20,0	21,9 ± 2,3
DRO	6	36,7 ± 18,5	87,9 ± 44,0	21,2 ± 2,6
HBF	6	29,2 ± 5,8	83,7 ± 11,6	23,5 ± 4,0
HPF	6	33,2 ± 8,2	71,7 ± 10,0	19,5 ± 1,8

Střední hodnota ± SD (standardní odchylka), RBC = červené krvinky

- 35 B. Popis studie: Náhodně bylo vybráno vždy 6 jedinců z 24 pacientů, kteří obdrželi 50 mg AZA v jedné z následujících čtyř dávkovacích forem: orální; orální se zpožděným uvolňováním (DRO); hydrofobní rektální pěna (HBF); a hydrofilní rektální pěna (HPF). Všichni pacienti dostali také dávku 50 mg AZA intravenózně (IV). Tyto dvě dávky AZA byly podány s odstupem alespoň tři týdnů a pořadí dávek (IV nebo ne-IV) bylo určováno náhodně. Pacienti hladověli od
- 40 půlnoci předcházející studii. Jestliže byla podávána rektální pěna a pacienti se ráno před studií vyprázdnili, byl podán Fleetův nálev.

- Intravenózní dávka (viz níže) byla podána jako infuze prostředku zředěného ve 20 ml normálního fyziologického roztoku v průběhu 5 min. Orální prostředky byly podávány s douškem vody. Rektální prostředky byly podávány sestrou. Pacienti hladověli ještě 3 hod po podání dávky. Před
- 45 zahájením studie byly odebrány krevní vzorky pro čas 0. Po podání dávky nebo po zahájení IV infuze byly odebírány vzorky krve do 7 ml vakuových zkumavek s obsahem EDTA (K₃) (Sherwood Medical, St. Louis, Mo.) v následujících časových intervalech: 5, 10, 15, 30 min a 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6 a 8 hod.

Farmakokinetika AZA byla studována určováním biologické dostupnosti 6MP spíše než biologické dostupnosti AZA, protože pro měření hladiny 6MP v plazmě jsou dostupné spolehlivé techniky. Navíc je 6MP molekulou více biologicky relevantní, protože AZA funguje jako prekurzor pro 6MP. Po absorpci se AZA rychle přeměňuje neenzymatickým působením na vazbu mezi imidazolovým kruhem a molekulou 6MP sloučeninami obsahujícími sulfhydrylové skupiny, jako je glutathion, na 6MP. 6MP se potom metabolizuje na sloučeniny s imunomodulační účinností, 6-thioguaninové nukleotidy (6TGN).

C. Stanovení koncentrace 6MP v plazmě:

Ihned po odebrání byly vzorky krve umístěny do ledové tříště. Do 30 min byly vzorky krve 10 min centrifugovány při 1000 g a teplotě 4 °C. Plazma byla potom převedena do plastických kryozkumavek (Nunc. Inc., Naperville, IL) a do analýzy skladována při -70 °C. Koncentrace 6MP byly určovány pomocí AELC modifikovaným způsobem podle Zimma (20). Extrakční kolonky s pevnou fází (C18 Sep-Paks, Waters, Inc., Millford, MA) byly postupně předem propláchnuty 2,5 ml methanolu a 5 ml 0,2% kyseliny octové. Po přidavku 0,04 ml nasyceného roztoku Na₂EDTA (Aldrich, Milwaukee, Wisconsin) k plazmě byl na kolonu Sep-Pak nanesen 1 ml plazmy. Nebylo použito dithiothreitolu (DTT), protože AZA se v přítomnosti DTT ihned přeměňuje na 6MP. Kolonky byly propláchnuty 2 ml 0,2% kyseliny octové a potom centrifugovány při 3200 ot/min 5 min pro odstranění nadbytku vody. Vzorky byly eluovány z kolonek 2 ml methanolu a odpařeny do sucha v proudu dusíku při 37 °C. Vzorky byly potom rozpuštěny ve 200 µl mobilní fáze, prudce rozmíchány do dobu 30 s, převedeny do 1,5 ml kuželovitých mikrocentrifugačních zkumavek a centrifugovány v mikrocentrifuze 5 min. Do lahvíček pro HPLC bylo převedeno 0,175 ml supernatantu.

Hladiny 6MP byly stanoveny pomocí HPLC. Bylo použito analytické kolony Hewlett-Packard (Rockville, Maryland) oktadecylsilan (ODS) Hypersil, 200 x 4,6 mm, velikost částic 5 µm. Tato kolona byla chráněna ochrannou kolonou Zorbax (Mac-mod Analytical, Chadds Ford, Pennsylvania) ODS 4 x 12,5 mm. Jako mobilní fáze bylo použito 0,8 % acetonitrilu v 1 mM triethylaminu, upravené kyselinou fosforečnou na pH 3,2. Absorbance byla zaznamenávána při vlnové délce 340 nm. Objem nástřiku byl 89 µl. Neznámé látky byly určovány porovnáním se standardní křivkou vytvořenou ve stejný den přidavkem známého množství 6MP do čisté plazmy. Dolní mez stanovení 6MP byla 2 ng/ml. Střední vypočtená koncentrace ± koeficient variace pro standardy 2 ng/ml a 50 ng/ml byla 2,0 ng/ml ± 18 %, popřípadě 50,2 ng/ml ± 3,4 %.

D. Medikace při studii: 1) Intravenózní AZA, lyofilizovaný ve formě sodné soli (Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, North Carolina). 2) Standardní 50 mg orální tableta (Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, North Carolina). 3) Orální tableta se zpožděným uvolňováním 50 mg (DRO). 4) Hydrofobní rektální pěna (HBF), podávaná rektálně z tlakového pěnnotvorného zásobníku. Pro dosažení hydrofobního stavu bylo rozpuštěno 50 mg AZA (Fermion/Orion Corporation, Espoo, Finsko) v dávce pěny obsahující WITEPSOL H15 (olejotvorný základ). 5) Hydrofilní rektální pěna, podávaná rektálně z tlakového pěnnotvorného zásobníku, 50 mg AZA (Fermion/Orion Corporation, Espoo, Finsko) bylo rozpuštěno v dávce pěny. Orální prostředky se zpožděným uvolňováním a rektální pěny s obsahem AZA byly připraveny firmou Tillotts Pharma A. G. (Ziefen, Švýcarsko).

E. Výsledky:

1. Farmakokinetické parametry pro dávkování IV:

V tabulce 2 se pro všech 24 pacientů uvádějí hodnoty AUC oblast pod křivkou), CL (clearance), V_{ds} (distribuční objem) a T_{1/2} (poločas) ve formátu (střední hodnota ± SD) po intravenózním podání 50 mg AZA.

Tabulka 2: Farmakokinetické parametry pro 6MP po podání 50 mg AZA intravenózně 24 zdravým dobrovolníkům*

AUC	CL	V _{ds}	T _{1/2}
(ng . hod/ml)	(L/kg . hod)	(L/kg)	(hod)
100,7 ± 30,5	3,8 ± 1,2	6,7 ± 3,1	1,2 ± 0,37

5 * Střední hodnota ± SD

2. Farmakokinetické parametry pro podání do tračnicku:

10 V tabulce 3 se uvádějí hodnoty AUC, F (biologická dostupnost), T_{MAX} (čas maximální koncentrace) a C_{MAX} (maximální koncentrace) ve formátu (střední hodnota ± SE, standardní chyba) pro všechny neintravenózní způsoby podávání. Střední biologická dostupnost pro orální prostředek byla výrazně nižší než pro ostatní prostředky a střední hodnota T_{MAX} prostředku DRO byla výrazně vyšší než pro ostatní prostředky. Žádné z dalších rozdílů nebyly statisticky významné.

15

Tabulka 3: Farmakokinetické parametry pro 6MP po podání 50 mg AZA orálně, DRO, HBF a HPF*

Skupina	AUC	F	T _{MAX}	C _{MAX}
(n=6)	(ng . hod/ml)	(%)	(hod)	(ng/ml)
orální	55±27	52±26	1,8±0,8	21±13
DRO	11±9	13±15	5,4±0,2 ^c	5±5 ^c
HBF	5±4	5±4	2,1±0,3 ^d	2±1 ^d
HPF	3±4	2±3	2,0±0,0 ^e	1±1 ^e
Hodnota P	0,01 ^a	0,01 ^a	0,01 ^b	0,01 ^a

20 Hodnoty P jsou odvozeny z analýzy kovariance (Duncanovy testy post-hoc):

^a orální > DRO = HBF = HPF;

^b DRO > orální = HBF = HPF;

^c střední hodnota ± SE u pěti pacientů s detekovatelnými koncentracemi 6MP;

25 ^d střední hodnota ± SE u čtyř pacientů s detek. koncentracemi 6MP;

^e střední hodnota ± SE u tří pacientů s detek. koncentracemi 6MP;

* střední hodnota ± SE.

3. Rektální podávání:

30

Rektální preparáty ve formě pěny byly dobře snášeny. 22 pacientů zadržovalo pěnu po více než 6 hodin. Jeden pacient hlásil vytlačení hydrofobní pěny po 1 hod a další vytlačení hydrofobní pěny po 2 hod. Pacient s vytlačení pěny po 1 hod nedosáhl detekovatelné absorpce. U pacienta s vytlačení pěny po 2 hod bylo dosaženo ve 3. hod hodnoty C_{MAX} 2,35 ng/ml.

35

40 F. Diskuse: Tento příklad ukazuje, že systémová biologická dostupnost 6MP po podání orálního prostředku se zpožděným uvolňováním a rektálního prostředku AZA je podstatně nižší než biologická dostupnost 6MP po standardním orálním podání AZA. Je několik potenciálních faktorů, přispívajících k vysvětlení tohoto pozorování. Nejpravděpodobnější je, že absorpce AZA sliznicí tračnicku je ve srovnání s absorpcí sliznicí žaludku a tenkého střeva snížena v důsledku nepřítomnosti specifických transportních mechanismů nebo odlišnými rychlostmi pasivní absorpce. Snížená absorpce tračnickem ve srovnání s absorpcí v lačnicku byla ukázána pro 5-aminosalicyláty (5-ASA) (S. Bondesen a další, *Br. J. Clin. Pharm.*, 25, 269 (1988)). AZA a 6MP mohou být ve sliznici tračnicku v proximálnější části gastrointestinálního traktu úplněji

metabolizovány. Navíc může být určité množství AZA ztraceno ve stolici. Fekální exkrece 5-ASA po podávání Eudragitem potahovaných tablet je přibližně 25 % (B. Norlander a další, Aliment. Pharmacol. Therap., 4, 497 (1990)).

- 5 Po absorpci se AZA rychle přeměňuje v plazmě na 6MP. Tato přeměna se vyskytuje jako
výsledek neenzymatického působení sloučenin s obsahem sulfhydrylových skupin jako je gluta-
thion na vazbě mezi molekulou 6MP a imidazolovým kruhem AZA (L. Lennard a další, Clin.
Pharmacol. Ther., 46, 149 (1989)). Glutathion je přítomen v každé savčí buňce včetně
10 epitelálních buněk tračníku a lymfocytů a dřívější studie ukázaly, že lymfocyty obsahují enzymy
nutné pro přeměnu 6MP na aktivní metabolity, sloučeniny 6TGN (B. Bostrom a další, Am. J.
Ped. Hem./Onc., 15, 80 (1993)). Je proto důvod očekávat, že místní podání AZA bude mít za
následek lokální imunosupresivní účinky na lymfocyty tračníku.

15 Tento příklad ukazuje, že podávání AZA tračníkem má za následek podstatně nižší biologickou
dostupnost 6MP než je tomu u standardního orálního AZA. Předpokládá se, že podávání AZA
tračníkem může snížit toxicitu léčiva snížením systémové expozice 6MP. Navíc místní forma
podání AZA může dovést k vyšší, místně koncentrované dávce lymfocytům intraepithelia
a lamina propria tračníku.

20 Vynález byl popsán vzhledem k různým specifickým a výhodným provedením a způsobům.
Rozumí se však že mohou být provedeny různé variace a úpravy při zachování myšlenky
a předmětu vynálezu.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

- 30 1. Farmaceutický prostředek prostý alkalických složek pro léčení zánětlivých onemocnění
tlustého střeva jako je ulcerativní kolitida a Crohnova nemoc, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že
obsahuje účinné množství azathioprinu upraveného pro místní podávání do tračníku pacienta.
- 35 2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je v jednotkové
lékové formě upravené pro orální podávání.
3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jednotková
léková forma obsahuje enterosolventní povlak.
- 40 4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jednotková
léková forma obsahuje enterosolventní povlak, který se rozpadá při pH 4 a vyšším.
5. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že enterosolventní
povlak má hodnotu pK_a 3 až 5.
- 45 6. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že enterosolvent-
ním povlakem je polymer kyseliny metakrylové, acetát ftalát celulózy, ftalát polyvinylacetátu
nebo ftalát hydroxypropyl-methylcelulózy.
- 50 7. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je upraven do
formy rektálního nálevu pro podání do nižší části tračníku pacienta.
8. Farmaceutický prostředek podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jádro
azathioprinu.

55

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jádro azathioprinu je pevné.
- 5 10. Farmaceutický prostředek podle nároku 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jádro je ve formě matrice obsahující mikročástice.
11. Farmaceutický prostředek podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje azathioprin ve formě enterosolventních mikročástic v kapalném nosiči.
- 10 12. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že kapalným nosičem je voda, alkohol nebo jejich směs.
13. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje zahušťovací prostředek.
- 15 14. Farmaceutický prostředek podle nároku 13, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahušťovacím prostředkem je guma, akrylát nebo modifikovaná celulóza.
- 20 15. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje kluznou látku.
16. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje netoxickou neiontovou povrchově aktivní látku.
- 25 17. Farmaceutický prostředek podle některého z předcházejících nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jednotková léková forma poskytne celkovou denní dávku 3 až 75 mg/kg azathioprinu.
18. Farmaceutický prostředek podle některého z předcházejících nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že v jednotkové dávce obsahuje 150 až 1000 mg azathioprinu.

30

Konec dokumentu
