

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1566

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.12.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.12.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/251729**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.09.2003**

(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/14294**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/045754**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 47/00

A 61 K 38/23

A 61 P 3/14

A 61 P 19/08

A 61 P 19/10

(71) Přihlašovatel:

NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:

Ault Joseph M., Blairstown, NJ, US;

Azria Moise, Basel, CH;

Bateman Simon David, Randolph, NJ, US;

Sikora Joseph, Succasunna, NJ, US;

Sparta Gregory, Bridgewater, NJ, US;

Yang Rebecca Fai-Ying, Randolph, NJ, US;

Xiao Jie, Randolph, NJ, US;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutické přípravky pro perorální podávání
farmakologicky účinných látek**

(57) Anotace:

Řešení poskytuje tuhé farmaceutické přípravky vhodné k perorálnímu podávání farmakologicky účinných látek, např. peptidů, obsahující terapeuticky účinné množství farmakologicky účinné látky, krospovidon nebo povidon, a aplikační činidlo pro farmakologicky účinnou látku. Přípravky umožňují vynikající perorální biologickou dostupnost farmakologicky účinných látek, zejména kalcitoninu.

CZ 2003 - 1566 A3

Farmaceutické přípravky pro perorální podávání farmakologicky účinných látekOblast techniky

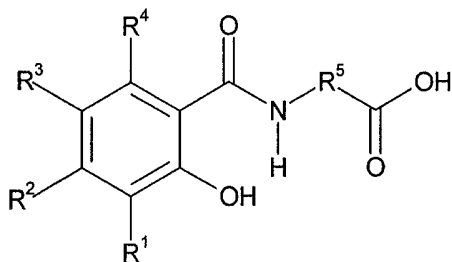
Předkládaný vynález se týká perorálních přípravků pro podávání farmakologicky účinných látek, způsobů zvýšení biologické dostupnosti perorálně podávaných farmakologicky účinných látek a léčení a/nebo prevence nemocí savců, konkrétně lidí, perorálním podáváním farmakologicky účinného přípravku podle vynálezu.

Dosavadní stav techniky

Perorální aplikace farmakologicky účinných látek je obecně aplikační metoda volby, protože je pohodlná, relativně snadná a všeobecně bezbolestná, což má za následek větší míru pacientovy compliance (ochoty spolupráce) ve srovnání s jinými způsoby aplikace. Nicméně biologické, chemické a fyzikální překážky, jako je například kolísající pH v gastrointestinálním traktu, silné zažívací enzymy a gastrointestinální membrány nepropustné pro účinnou látku, činí perorální aplikaci některých farmakologicky účinných látek savcům problematickou, např. perorální aplikace kalcitoninů, což jsou polypeptidové hormony s dlouhým řetězcem sekretované parafolikulárními buňkami štítné žlázy savců a ultimobranchiální žlázou (původem z poslední žaberní štěrbin)

ptáků a ryb, se ukázala být obtížnou kvůli, alespoň částečně, nedostatečné stabilitě kalcitoninu v gastrointestinálním traktu, a také neschopnosti kalcitoninu být snadno transportován přes střevní stěny do krevního oběhu.

Patenty Spojených Států č. 5 773 647 a 5 866 536 popisují přípravky pro perorální aplikaci účinných látek, jako je například heparin a kalcitonin, s modifikovanými aminokyselinami, jako je například N-(5-chlorsalicyloyl)-8-aminokaprylová kyselina (5-CNAC), N-(10-[2-hydroxybenzoyl]aminodekanová kyselina (SNAD) a N-(8-[2-hydroxybenzoyl]amino)kaprylová kyselina (SNAC). Kromě toho, WO 00/059863 popisuje dvojsodné soli vzorce I,



(Vzorec I)

kde

R¹, R², R³ a R⁴ jsou navzájem nezávisle atom vodíku, skupina -OH, skupina -NR⁶R⁷, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R⁵ je substituovaná nebo nesubstituovaná alkylenová skupina obsahující 2 až 16 atomů uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná alkenylenová skupina obsahující 2 až 16 atomů uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná alkyl(arylenová skupina) obsahující 1 až 12 atomů uhlíku nebo substituovaná nebo nesubstituovaná aryl(alkylenová skupina) obsahující 1 až

12 atomů uhlíku v alkylenové části a

R⁶ a R⁷ jsou nezávisle atom vodíku, atom kyslíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich hydráty a solváty jako obzvláště účinné pro perorální aplikaci účinných látek, jako je například kalcitonin, cyklosporin a heparin.

Předkládaný vynález popisuje farmaceutické přípravky, které poskytují ještě větší perorální biologickou dostupnost farmakologicky účinných látek, např. peptidů, jako je například kalcitonin.

Podstata vynálezu

V souladu s tím, co bylo výše uvedeno, se předkládaný vynález týká farmaceutických přípravků, které zcela překvapivě významně zvyšují perorální biologickou dostupnost účinných látek, obzvláště peptidů. Specificky vynález poskytuje tuhé farmaceutické přípravky vhodné k perorálnímu podávání (aplikaci) farmakologicky účinných látek, obsahující

1. Terapeuticky účinné množství farmakologicky účinné látky,
2. Krospondon nebo povidon a
3. Aplikační činidlo pro farmakologicky účinnou látku.

V jiném dalším provedení předkládaný vynález poskytuje tuhé farmaceutické přípravky vhodné k perorální aplikaci kalcitoninu obsahující

1. Terapeuticky účinné množství kalcitoninu a

2. Krospovidon nebo povidon.

V dalším provedení se vynález týká způsobu zesílení perorální biologické dostupnosti farmakologicky účinné látky, přičemž způsob spočívá v tom, že se podává pacientovi, který potřebuje farmakologicky účinnou látku, účinné množství farmaceutického přípravku podle předkládaného vynálezu.

V ještě dalším provedení se vynález týká léčení nemocí se vztahem ke kostní tkáni a poruch vápníkového metabolismu, spočívající v tom, že se podává pacientovi, který potřebuje tuto léčbu, terapeuticky účinného množství přípravku podle předkládaného vynálezu, přičemž farmakologicky účinná látka je kalcitonin.

Další charakteristické rysy a výhody vynálezu budou zřejmé z následujícího podrobného popisu vynálezu.

Podrobný popis vynálezu

Farmakologicky účinné látky vhodné pro použití v předkládaném vynálezu zahrnují terapeutické, a také preventivní přípravky, a týkají se obzvláště činidel, která samotná nepřejdou přes gastrointestinální sliznici nebo ze kterých přejde pouze malé množství podávané dávky a/nebo jsou citlivá na štěpení kyselinami a enzymy v gastrointestinálním traktu. Farmakologicky účinné látky zahrnují, ale bez omezení, proteiny, polypeptidy, hormony, polysacharidy včetně směsí mukopolysacharidů, sacharidy, lipidy a jejich kombinace.

Specifické příklady farmakologicky účinných látek zahrnují, ale bez omezení, následující látky, včetně jejich syntetických, přírodních nebo rekombinantních zdrojů: růstový hormon, včetně humánních růstových hormonů (hGH), rekombinantní humánní růstové hormony (rhGH), bovinní růstové

hormony a prasečí růstové hormony, hormony uvolňující růstové hormony, interferony, včetně α , β a γ interferonu, interleukin-1, interleukin-2, inzulín, včetně prasečího, bovinního, humánního a humánního rekombinantního, volitelně mající protiionty („counterions“) včetně sodíku, zinku, vápníku a amonia, růstové faktory podobné inzulinu, včetně IGF-1, heparin, včetně nefrakcionovaného heparinu, heparinoidy, dermatany, chondroitiny, hepariny s nízkou, velmi nízkou a ultra nízkou molekulovou hmotností, kalcitonin, včetně lososího, prasečího, úhořího, kuřecího a humánního, erythropoetin, síňový natriuretický faktor, antigeny, monoklonální protilátky, somatostatin, inhibitory proteázy, adrenokortikotropin, hormon uvolňující gonadotropin, oxytocin, hormon uvolňující luteinizační hormon, folikulární stimulační hormon, glukocerebrosidáza, trombopoetin, filgrastim, prostaglandiny, cyklosporin, vazopresin, kromolyn sodný (chromoglykát sodný nebo dvojsodný), vankomycin, desferoxamin (DFO), parathormon (PTH), včetně jeho fragmentů, antimikrobiální látky, včetně protiplísňových činidel, vitamíny, analogy, fragmenty, mimetika nebo deriváty modifikované polyethylenglykolem (PEG) těchto sloučenin nebo kterékoliv jejich kombinace.

Výhodná farmakologicky účinná látka je farmakologicky účinný peptid, obzvláště kalcitonin. Známa skupina farmakologicky účinných látek, kalcitoninů, má kolísající farmaceutickou použitelnost a je obecně používána v léčbě např. Pagetovy nemoci, hyperkalcémie a pomenopauzální osteoporózy. Různé kalcitoniny, včetně lososího, prasečího a úhořího kalcitoninu, jsou komerčně dostupné a obecně používané pro léčbu např. Pagetovy nemoci, hyperkalcémie při malignitách a osteoporózy. Kalcitonin může být kterýkoliv kalcitonin, včetně kalcitoninu pocházejícího z přírodního, syntetického

nebo rekombinantního zdroje, a také deriváty kalcitoninu, jako je například 1,7-Asu-eel kalcitonin. Přípravky mohou zahrnovat jeden kalcitonin nebo kteroukoliv kombinaci dvou nebo více kalcitoninů. Výhodný kalcitonin je syntetický kalcitonin z lososa.

Kalcitoniny jsou komerčně dostupné nebo mohou být syntetizovány známými metodami.

Množství farmakologicky účinné látky je obecně množství účinné pro dosažení zamýšleného cíle, např. terapeuticky účinné množství. Nicméně množství může být menší, než toto množství, když je podáváno větší množství přípravků, tj. celkové účinné množství může být podáváno v kumulativních lékových jednotkách. Množství účinné látky může také být větší než účinné množství, když přípravek poskytuje farmakologicky účinnou látku s prodlouženým uvolňováním. Celkové množství použité účinné látky může být určeno metodami odborníkům známými. Nicméně protože přípravky mohou doručit účinnou látku účinněji než předchozí přípravky, menší množství účinné látky než ta použitá v předchozích jednotkových lékových formách nebo aplikačních systémech mohou být podávána pacientovi při stálého dosažení stejných krevních hladin a/nebo terapeutických účinků.

Když je farmakologicky účinná látka kalcitonin z lososa, vhodná dávka se samozřejmě bude měnit v závislosti například na příjemci a povaze a závažnosti léčeného chorobného stavu. Nicméně obecně uspokojivé výsledky budou dosaženy systémově v denních dávkách přibližně od 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ do přibližně 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti živočicha, výhodně 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ až přibližně 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti.

Farmakologicky účinná látka obecně obsahuje 0,05 až 70 % hmotnostních (dále jen hmot.), relativně k celkové hmotnosti

výsledného farmaceutického přípravku, výhodně množství od 0,01 do 50 % (hmot.), výhodněji 0,3 až 30 % (hmot.), relativně k celkové hmotnosti výsledného farmaceutického přípravku.

Krospovidon může být kterýkoliv krospovidon. Krospovidon je syntetický zesítěný homopolymer N-vinyl-2-pyrolidonu, také nazývaný 1-ethenyl-2-pyrolidinon, mající molekulovou hmotnost 1 000 000 nebo více. Komerčně dostupné krospovidony zahrnují Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, Polyplasdone INF-10 dostupné od firmy ISP, Kollidon CL, k dispozici od BASF Corporation. Výhodný krospovidon je Polyplasdone XL.

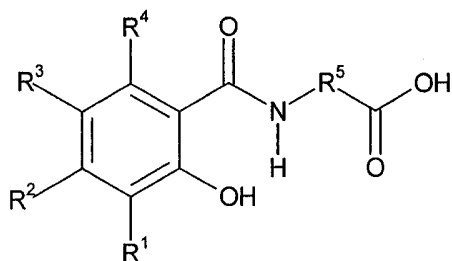
Povidon je syntetický polymer, který tvoří lineární skupiny 1-vinyl-2-pyrolidinonu mající molekulovou hmotnost obecně mezi 2 500 a 3 000 000. Komerčně dostupné povidony zahrnují Kollidon K-30, Kollidon K-90F dostupné od firmy BASF Corporation a Plasdone K-30 a Plasdone K-29/32, k dispozici od ISP.

Jak bylo uvedeno výše, krospovidony a povidony jsou komerčně dostupné. Alternativně mohou být syntetizovány známými způsoby.

Krospovidon, povidon nebo jejich kombinace jsou obecně přítomny v přípravcích v množství 0,5 až 50 % (hmot.) relativně k celkové hmotnosti celkového farmaceutického přípravku, výhodně v množství 2 až 25 procent, výhodněji 5 až 20 % (hmot.) relativně k celkové hmotnosti výsledného farmaceutického přípravku.

Aplikační činidla použitelná v předkládaném vynálezu jsou kterákoliv činidla použitelná pro aplikaci konkrétní farmakologicky účinné látky. Vhodné aplikační činidlo je kterákoliv ze 123 modifikovaných aminokyselin popsanych ve výše uvedeném patentu Spojených Států č. 5 866 536 nebo kterákoliv ze 193 modifikovaných aminokyselin popsanych ve

výše uvedeném patentu Spojených Států č. 5 773 647 nebo jejich kterákoliv kombinace. Obsah výše uvedených patentů Spojených Států č. 5 773 647 a 5 866 536 jsou tímto zahrnuty formou odkazu ve své celistvosti. Kromě toho aplikační činidlo může být dvojsodná sůl kterékoliv výše uvedené modifikované aminokyseliny, a také její ethanolové solváty a hydráty. Vhodné sloučeniny zahrnují sloučeniny následujícího vzorce I,



(Vzorec I)

kde

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle atom vodíku, skupina $-OH$, skupina $-NR^6R^7$, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R^5 je substituovaná nebo nesubstituovaná alkylenová skupina obsahující 2 až 16 atomů uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná alkenylenová skupina obsahující 2 až 16 atomů uhlíku, substituovaná nebo nesubstituovaná alkyl(arylenová skupina) obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylové části nebo substituovaná nebo nesubstituovaná aryl(alkylenová skupina) obsahující 1 až 12 atomů uhlíku v alkylenové části a

R^6 a R^7 jsou nezávisle atom vodíku, atom kyslíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a jejich hydráty a alkoholové solváty. Sloučeniny vzorce I a také jejich dvojsodné soli a jejich alkoholové solváty a hydráty jsou popsány ve WO 00/059863, spolu se způsoby jejich přípravy.

Dvojsodná sůl může být připravena z ethanolového solvátu evaporací nebo sušením ethanolového solvátu metodami v oboru známými za vzniku bezvodé dvojsodné soli. Sušení je obecně prováděno při teplotě přibližně od 80 do přibližně 120 °C, výhodně přibližně od 85 do přibližně 90 °C a nejvýhodněji v přibližně 85 °C. Sušení je obecně prováděno při tlaku 88,046 kPa (26 palců Hg) nebo vyšším. Bezvodá dvojsodná sůl obecně obsahuje méně než přibližně 5% hmotnostních ethanolu a výhodně méně než přibližně 2% hmotnostní ethanolu, na základě 100% celkové hmotnosti bezvodé dvojsodné soli.

Dvojsodná sůl aplikačního činidla může také být připravena vytvořením suspenze aplikačního činidla ve vodě a přidáním dvou molárních ekvivalentů vodného hydroxidu sodného, alkoxidu sodného nebo podobně. Vhodné alkoxidy sodné zahrnují, ale bez omezení, metoxid sodný, ethoxid sodný a jejich kombinace.

Ještě další způsob přípravy dvojsodné soli je reakce aplikačního činidla s jedním molárním ekvivalentem hydroxidu sodného za vzniku dvojsodné soli.

Dvojsodná sůl může být izolována jako pevná látka koncentrací roztoku obsahujícího dvojsodnou sůl na hustou pastu destilací ve vakuu. Tato pasta může být usušena ve vakuové píčce za zisku dvojsodné soli aplikačního činidla jako pevné látky. Pevná látka může také být izolována rozprachovým sušením vodného roztoku dvojsodné soli.

Aplikační činidla mohou být připravena metodami v oboru známými, např. jak uvedeno výše, metodami popsány v patentech Spojených Států č. 5 773 647 a 5 866 536.

Ethanolové solváty, jak bylo popsáno ve výše uvedené WO 00/059863, zahrnují, ale bez omezení, molekulární nebo iontový komplex molekul nebo iontů ethanolového rozpouštědla s molekulami nebo ionty dvojsodné soli aplikačního činidla.

Typicky ethanolový solvát obsahuje přibližně jednu ethanolovou molekulu nebo iont na každou molekulu dvojsodné soli aplikačního činidla.

Ethanolový solvát dvojsodné soli aplikačního činidla může být připraven rozpuštěním aplikačního činidla v ethanolu. Typicky každý gram aplikačního činidla je rozpuštěn přibližně v 1 až přibližně v 50 ml ethanolu a obecně přibližně ve 2 až přibližně v 10 ml ethanolu. Roztok aplikační činidlo/ethanol se pak reaguje s molárním nadbytkem soli obsahující sodík, jako například sůl obsahující jeden sodík, relativně k aplikačnímu činidlu, tj. na každý mol aplikačního činidla existuje víc než jeden mol sodných kationtů, za vzniku ethanolového solvátu. Vhodné sodné soli zahrnují, ale bez omezení, hydroxid sodný, alkoxidy sodné, jako je například metoxid sodný a ethoxid sodný a kterákoliv kombinace předchozích. Výhodně alespoň přibližně dva molární ekvivalenty soli obsahující jeden sodík jsou přidány k ethanolovému roztoku, tj. na každý mol aplikačního činidla existují alespoň přibližně dva moly sodných kationtů. Obecně je reakce prováděna v teplotě nebo pod teplotou varu směsi pod zpětným chladičem, jako například při teplotě místnosti. Ethanolový solvát je pak získán metodami v oboru známými, jako je například koncentrace výsledné suspenze při atmosférické destilaci, ochlazení koncentrované suspenze a filtrace pevné látky. Získaná pevná látka může pak být vakuově sušena za zisku ethanolového solvátu.

Hydráty dvojsodných solí aplikačních činidel mohou být připraveny sušením ethanolového solvátu z bezvodé dvojsodné soli, jak bylo popsáno výše a hydratací bezvodé dvojsodné soli. Výhodně je vytvořen monohydrát dvojsodné soli. Protože bezvodá dvojsodná sůl je velmi hygroscopická, hydrát se tvoří

po vystavení atmosférické vlhkosti. Obecně je hydratační krok prováděn přibližně od teploty místnosti do přibližně 50 °C, výhodně od teploty místnosti přibližně do 30 °C a v prostředí majícím alespoň 50% relativní vlhkost. Alternativně bezvodá dvojsodná sůl může být hydratována parou.

Výhodná aplikační činidla jsou N-(5-chlorsalicyloyl)-8-aminokaprylová kyselina (5-CNAC), N-(10-[2-hydroxybenzoyl]amino)dekanová kyselina (SNAD), N-(8-[2-hydroxybenzoyl]amino)kaprylová kyselina (SNAC) a jejich sodné a dvojsodné soli, ethanolové solváty jejich sodných solí a monohydráty jejich sodných solí a jejich kterékoliv kombinace. Nejvýhodnější aplikační činidlo je dvojsodná sůl 5-CNAC a její monohydrát.

Farmaceutické přípravky podle předkládaného vynálezu typicky obsahují aplikačně účinné množství jednoho nebo více aplikačních činidel, tj. množství postačující pro doručení účinné látky pro požadovaný efekt. Obecně je aplikační činidlo přítomné v množství 2,5 % až 99,4 % (hmot.), výhodněji 25 % až 50 % (hmot.)

Farmaceutické přípravky podle předkládaného vynálezu mohou být poskytovány jako tobolky, včetně měkkých želatinových tobolek, tablety, kaplety nebo jiné tuhé perorální lékové formy, každá forma může být připravena metodami v oboru dobře známými.

Přípravky mohou dodatečně zahrnovat aditiva v množství obvykle používaných včetně, ale bez omezení, činidla upravujícího pH, konzervačního činidla, příchutí, činidla maskujícího chuť, vůně, smáčedla, tonizující činidla, barviva, surfaktantu, změkčovadla, lubrikantu, jako je například stearát hořečnatý, činidla zlepšující sypkost, činidla zlepšující lisovatelnost, solubilizačního činidla, excipientu,

ředidla, jako je například mikrokryсталická celulóza, např. avicel PH 102 dodávaný firmou FMC corporation, nebo jejich kterýmikoliv kombinacemi. Jiná aditiva mohou zahrnovat fosfátové puřrovací soli, kyselinu citronovou, glykoly a další dispergační činidla.

Přípravek může také zahrnovat jeden nebo více inhibitorů enzymů, jako je například actinonin nebo epiactinonin a jejich deriváty, aprotinin, Trasylol a Bowman-Birkův inhibitor.

Dále může být v přípravcích podle předkládaného vynálezu přítomný inhibitor transportu, tj. ρ -glykoprotein, jako je například Ketoprofin.

Výhodně tuhé farmaceutické přípravky podle předkládaného vynálezu obsahují ředidlo, jako je například Avicel a lubrikant, jako je například stearát hořečnatý.

Tuhé farmaceutické přípravky podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny obvyklými metodami např. smícháním směsi účinné látky nebo účinných látek, aplikačního činidla, kros повідonu nebo повідonu a dalších složek, smísením a naplněním do tobolek nebo, místo plnění do tobolek, formováním následovaným dalším tabletováním nebo formováním komprimací za vzniku tablet. Kromě toho tuhé disperze mohou být vytvořeny známými metodami následovanými dalším zpracováním za vzniku tablety nebo tobolky.

Výhodně složky ve farmaceutických přípravcích podle předkládaného vynálezu jsou homogenně nebo jednotně promíchány v tuhé lékové formě.

Přípravky podle předkládaného vynálezu mohou být podávány pro aplikaci účinné látky kterémukoliv zvířeti, které to potřebuje, včetně, ale bez omezení, savců, jako jsou například hlodavci, krávy, prasata, psi, kočky a primáti, zejména lidé.

Následující příklady slouží k dalšímu podrobnějšímu popisu a ilustraci vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Tablety byly připraveny podle předkládaného vynálezu (příklad A), a dále jsou zde uvedeny také komparativní příklady B a C, které používají Ac-Di-Sol místo krospovidonu (Ac-Di-Sol je zesíťená karboxymethylcelulóza sodná) a komparativní příklad D, kde je uvedena kolyofilizovaná (společně lyofilizovaná) tobolka obsahující 5-CNAC a kalcitonin z lososa.

Specificky byly tablety připraveny následovně:

Přípravek podle příkladu **A**

0,502 kalcitoninu z lososa, předem proseto přes síto velikosti 40 mesh, 120 g 5-CNAC dvojsodné soli, předem proseto přes síto velikosti 35 mesh a 20 g Polyplasdone XL (krospovidon, NF) bylo smícháno v nádobě o objemu 500 ml a bylo mícháno s použitím mixéru Turbula po dobu 2 minut rychlostí 46 rpm. Dalších 125,4 g 5-CNAC dvojsodné soli, předem proseto přes síto velikosti 35 mesh a 32,5 g Avicelu PH 102 bylo přidáno do nádoby a bylo mícháno po dobu 8 minut

rychlostí 46 rpm. Do nádoby bylo přidáno dalších 32,5 g Avicelu a bylo mícháno po dobu 5 minut rychlostí 46 rpm. Do nádoby byly prosety 4,0 g stearátu hořečnatého s použitím síta velikosti 35 mesh a byly míhány po dobu 1 minuty rychlostí 46 rpm. Konečná směs byla lisována do tablet s použitím tabletovacího lisu Manesty B3B. Hmotnost tablety je přibližně 400 mg.

Komparativní příklad B

14 g dvojsodné soli 5-CNAC a 0,56 g CabOSil bylo smícháno a proseto přes síto velikosti 40 mesh. 0,3 g směsi 5-CNAC dvojsodné soli/CabOSil, 0,028 g kalcitoninu z lososa, předem proseto přes síto velikosti 40 mesh a 0,56 g Ac-Di-Sol, předem proseto přes síto velikosti 30 mesh, bylo smícháno v míse V-mixéru o objemu 946 cm³ (1 quart). Směs byla míchána po dobu dvou minut. Přibližně 14,3 g směsi 5-CNAC dvojsodné soli/Cab-O-Sil bylo přidáno geometricky do mísy V-mixéru a mícháno po dobu dvou minut po každém přidání (postupně bylo přidáno přibližně 0,8, 1,7, 3,2 a 8,6 g). 12,43 g Avicelu PH 102 a 0,42 g stearátu hořečnatého, předem proseto přes síto velikosti 40 mesh, bylo přidáno do V-mixéru a mícháno po dobu 5 minut. Konečná směs pak byla proseta přes síto velikosti 40 mesh a byla lisována do tablet s použitím lisu, např. Manesty F3. Hmotnost tablety je přibližně 400 mg.

Komparativní příklad C

0,1224 kalcitoninu z lososa, předem proseto přes síto velikosti 40 mesh, 30 g 5-CNAC dvojsodné soli, předem proseto

přes síto velikosti 35 mesh a 4 g Ac-Di-Sol byly umístěny v nádobě Pyrex® o objemu 500 ml a byly míchány s použitím mixéru Turbula po dobu 2 minut rychlostí 46 rpm. Dalších 31,35 g 5-CNAC dvojsodné soli, předem proseto přes síto velikosti 35 mesh, a 15 g Avicelu PH 102 bylo přidáno do nádoby a bylo mícháno po dobu 8 minut rychlostí 46 rpm (ot./min). 2 g CabOSil a 16,15 g Avicelu bylo smícháno a bylo proseto přes síto velikosti 18 mesh. Směs CabOSil/Avicel byla přidána do nádoby a byla míchána po dobu 5 minut rychlostí 46 rpm. 1,5 g stearátu hořečnatého bylo proseto do nádoby s použitím síta velikosti 35 mesh a bylo mícháno po dobu 2 minut rychlostí 46 rpm. Konečná směs byla lisována do tablet s použitím tabletovacího lisu Manesty B3B. Hmotnost tablety je přibližně 400 mg.

Komparativní příklad D

18 kg vody pro injekci a 0,16 kg hydroxidu sodného, NF, bylo přidáno do nádoby a mícháno až do rozpuštění. Do nádoby bylo přidáno 0,800 kg volné kyseliny 5-CNAC a mícháno v 400 až 600 rpm po dobu minimálně 10 minut. pH nádoby bylo upraveno na přibližně 8,5 s použitím 10N hydroxidu sodného. Nádoba byla míchána po dobu minimálně 10 minut po každém přidání 10N hydroxidu sodného. 10N hydroxid sodný byl připraven přidáním 40 g hydroxidu sodného, NF, ke 100 ml vody pro injekci. Konečná hmotnost míchaného roztoku byla upravena na 20,320 kg přidáním vody pro injekci (densita 1,016). Nádoba byla míchána ve 400-600 rpm po dobu minimálně 30 minut. Míchaný roztok byl filtrován do další nádoby s použitím peristaltického čerpadla, silikonové hadičky a membránové filtrační jednotky DuraPore 0,45 µm MPHL.

Roztok fosfátového pufru byl připraven přidáním 13,8 g monohydrátu fosfátu sodného, USP, k 900 g vody pro injekci a upravením na pH 4,0 s použitím 1,0N roztoku kyseliny fosforečné. Roztok kyseliny fosforečné byl připraven přidáním 0,96 g kyseliny fosforečné, NF, k 25 ml vody pro injekci. Konečná hmotnost roztoku fosfátového pufru byla upravena na 1007 g (densita 1,007) s použitím vody pro injekci a roztok byl míchán po dobu 5 minut.

Pufrovaný roztok kalcitoninu z lososa byl připraven přidáním 1,6 g kalcitoninu z lososa k 660 g roztoku fosfátového pufru. Konečná hmotnost roztoku byla upravena na konečnou hmotnost 806,4 g (densita 1,008) s použitím roztoku fosfátového pufru a roztok byl míchán po dobu minimálně 5 minut rychlostí 250 rpm nebo menší.

0,800 kg pufrovaného roztoku kalcitoninu z lososa bylo po kapkách přidáno ke 20 kg roztoku 5-CNAC za stálého míchání rychlostí 250 rpm nebo menší po dobu minimálně 5 minut.

Přibližně 0,75 l roztoku kalcitoninu z lososa/5-CNAC byly plněny lyofilizační podnosy z nerezové oceli (30,5 x 30,5 cm) do konečné hloubky roztoku 0,8-0,9 cm. Přibližně 29 podnosů bylo naplněno 21,75 l roztoku kalcitoninu z lososa/5-CNAC. Podnosy byly umístěny v lyofilizačním přístroji podle Edwardse a lyofilizovány podle následujícího postupu:

1. Když byly podnosy naplněny a lyofilizační přístroj byl uzavřen, police byly ochlazeny rychlostí 1°C/minuta.
2. Jakmile teplota police dosáhla -45°C, teplota police se udržovala na -45°C po dobu minimálně 120 minut.
3. Kondenzátor byl ochlazen na -50°C nebo níže.
4. Z komory byl odsát vzduch a když bylo udržováno vakuum

300 μ , teplota police byla zvýšena na -30°C rychlostí 1°C za minutu.

5. Teplota police byla udržována na -30°C po dobu 180 minut.

6. Tlak v komoře byl snížen na 200 μ a když bylo udržováno vakuum 200 μ , teplota police byla zvýšena na -20°C rychlostí 1°C za minutu.

7. Teplota police byla udržována na -20°C po dobu 200 minut.

8. Teplota police byla zvýšena na -10°C rychlostí 1°C za minutu.

9. Teplota police byla udržována na -10°C po dobu 360 minut.

10. Teplota police byla zvýšena na 0°C rychlostí 1°C za minutu.

11. Teplota police byla udržována na 0°C po dobu 720 minut.

12. Tlak v komoře byl snížen na 100 μ a když bylo udržováno vakuum 100 μ , teplota police byla zvýšena na $+10^{\circ}\text{C}$ rychlostí 1°C za minutu.

13. Teplota police byla udržována na $+10^{\circ}\text{C}$ po dobu 540 minut.

14. Teplota police byla zvýšena na $+25^{\circ}\text{C}$ rychlostí 1°C za minutu.

15. Teplota police byla udržována na $+25^{\circ}\text{C}$ po dobu 440 minut.

16. Vakuum bylo uvolněno a podnosy vyloženy.

Kolyofilizovaný kalcitonin z lososa/5-CNAC byl odstraněn z podnosů a uskladněn za chlazení v sáčcích z polyethylenu alobalu. Přibližně 400 mg kolyofilizované látky bylo plněno do tobolek (velikosti AA) pro podávání.

Příklad 2

Podávání primátům

Tablety nebo tobolky připravené v příkladu 1 jsou podávány opicím Rhesus takto: každé ze čtyř až šesti opic ve skupině byla podávána jedna tobolka nebo dvě tablety z příkladu 1 takto:

Opice Rhesus byly bez jídla v noci před dávkováním a byly drženy židlích plně při vědomí po dobu trvání studie. Tobolky nebo tablety byly podávány prostřednictvím žaludeční sondy následované 10 ml vody.

Vzorky krve byly odebrány 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5 a 6 hodin po podávání. Plazmatické hladiny kalcitoninu z lososa byly určovány radioimunotestem. Výsledky plazmatické hladiny kalcitoninu z lososa (sCT) u primátů z každé skupiny opic byly vypočteny průměrné hodnoty a výsledné maximální průměrné plazmatické koncentrace kalcitoninu a oblasti pod křivkou (AUC) byly vypočteny a jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

léková forma	sCT Cmax (pg/ml)	sCT AUC
komparativní příklad D	415	792,4
komparativní příklad B	457	992,5
komparativní příklad C	329	797
příklad A	2420	4400

Jak lze pozorovat z dat v tabulce 2, Cmax kalcitoninu

z lososa a AUC kalcitoninu z lososa jsou mnohem větší pro přípravek podle předkládaného vynálezu obsahující krosprovidon (Příklad A) oproti komparativním přípravkům, které neobsahují krosprovidon, což má za následek velice zvýšenou perorální biologickou dostupnost formulací podle předkládaného vynálezu.

Příklad 3

Zrychlené testování stability

Tablety obsahující 0,065 mg, 0,400 mg a 2,500 mg sCT byly připraveny podle Komparativního příkladu C a příkladu A, v daném pořadí, s sCT a Avicalem upraveným tak, aby se dosáhlo dané koncentrace v tabletě. Tablety byly vloženy do láhve HDPE se sikativem, které byly uzavřeny odsátím a opatřeny uzávěrem. Zrychlené testy stability byly prováděny umístěním vzorků pro měření stability v environmentálních komorách ve 25 °C a 60% relativní vlhkosti. Vzorky byly odebírány ve stanovených časových bodech, tj. ve 3, 4 a 6 týdnech a analyzovány na sCT pomocí HPLC. Výsledky jsou ukázány v tabulce 2 (na následující straně).

Srovnání Komparativního příkladu C po 4 týdnech (přibližně 10% snížení v testu sCT) s příkladem A podle předkládaného vynálezu po 6 týdnech (přibližně 5% snížení v testu sCT), obojí při teplotě místnosti, dokazuje, že formulace podle předkládaného vynálezu mají za následek zlepšenou stabilitu tablet připravených podle předkládaného vynálezu.

Tabulka 2

sCT Test	Tableta 0,065 mg		Tableta 0,400 mg		Tableta 2,500 mg	
25°C/60% RH	Kompar. příklad C	Příklad A	Kompar. příklad C	Příklad A	Kompar. příklad C	Příklad A
0 čas	93,5 %	100,9 %	94,3 %	103,0 %	100,3 %	98,0 %
3 týdny	-	97,4 %	-	98,8 %	-	-
4 týdny	84,2 %	-	88,8 %	-	91,5 %	100,2 %
6 týdnů	-	95,2 %	-	96,9 %	-	-

Příklad 4

Rozvolňování tuhých tabletových formulací bylo určováno připravením tablet jako v příkladu 1 obsahujících 60% 5-CNAC dvojsodnou sůl, 29% Avicel, 1% stearát hořečnatý, ale bez sCT. Rozvolňování tablety bylo určováno podle testu rozvolňování USP <701>, zatímco tvrdost tablet byla určována s použitím kalibrovaného testovacího přístroje Vector/Schleuniger 6D Tablet Hardness. Výsledky jsou ukázány v tabulce 3 (na následující straně).

Výsledky v tabulce 3 ukazují, že použití Polyplasdone XL (krospovidon) v kombinaci s 5-CNAC vytvořilo nejrychlejší rozvolňování vzhledem k tabletám připraveným s použitím 5-CNAC v kombinaci s jinými excipienty, což indikuje zlepšené uvolňování farmakologicky účinné látky z tuhých formulací podle předkládaného vynálezu.

Tabulka 3

Excipient	Obsah	Tvrдост	Rozvolňování	Tvrдост	Rozvolňování
Ac-Di-Sol	10 %	5,7 kP*	1,1 - 1,4 minut	10,1 kP	5,6 - 6,5 minut
Explotab	10 %	6,9 kP	2,6 - 3,3 minut	10,3 kP	6,5 - 7,5 minut
Polyplasdone XL	10 %	7,3 kP	0,6 - 0,8 minut	10,5 kP	2,4 - 2,7 minut
Ac-Di-Sol (Cab-O-Sil)*	10 %	6,3 kP	4,3 - 5,3 minut	10,3 kP	7,3 - 8,0 minut

* kP = kilopaskaly

Příklad 5

Chemická stabilita

Vzorky pro testování stability v extrémních podmínkách byly připraveny umístěním tablet (připravených analogicky tabletám z příkladu 1, výše, s použitím poměru složek ukázaného v tabulce 4) v jantarové láhvi opatřené uzávěrem. Zrychlené testy stability jsou prováděny vložení vzorků do kalibrované pece v 60 °C. vzorky byly analyzovány na SCT na začátku a buď po 3 nebo 4 dnech, jak uvedeno, prostřednictvím HPLC. Výsledky jsou ukázány v tabulce 4 (na následující straně).

Jak lze pozorovat z tabulky 4, chemická stabilita SCT v extrémních stresových podmínkách byla zlepšena u formulace podle předkládaného vynálezu (Příklad F) obsahující kros повідon (Polyplasdone XL-10) ve srovnání s komparativní formulací bez kros повідonu.

Tabulka 4

Excipienty (0,4 mg sCT/200 mg 5-CNAC dvojsodná sůl)	60 °C	Výchozí sCT test	Stresový sCT test	% Změny
Ac-Di-Sol, Cab-O-Sil, Avicel, stearát hořečnatý (komparativní příklad C)	3 dny	94,0 %	12,3 %	- 81,7 %
10% PolypladoneXL-10, Avicel, stearát hořečnatý (příklad A)	4 dny	98,3 %	86,5 %	- 11,8 %

Výše uvedené jasně ukazuje, že přípravky podle předkládaného vynálezu mají mnohem zlepšenou perorální biologickou dostupnost účinné látky, obzvláště kalcitoninu, relativně k jiným perorálním formulacím, dobrou rychlost rozvolňování a vynikající stabilitu.

Výše uvedená provedení vynálezu a příklady jsou udávány pouze pro lepší pochopení a pro ilustraci předkládaného vynálezu a rozsah předkládaného vynálezu nijak neomezují. Četná další provedení a variace spadají do rozsahu vynálezu, jak snadno odborník nahlédne.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Tuhý farmaceutický přípravek vhodný pro perorální podávání farmakologicky účinné látky v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

- a) terapeuticky účinné množství farmakologicky účinné látky,
- b) krospovidon nebo povidon a
- c) aplikační činidlo pro farmakologicky účinnou látku.

2. Přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinná látka je peptid.

3. Přípravek podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že peptid je kalcitonin.

4. Přípravek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že kalcitonin je kalcitonin z lososa.

5. Přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje krospovidon.

6. Přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že aplikační činidlo je 5-CNAC.

7. Přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že aplikační činidlo je dvojsodná sůl 5-CNAC.

8. Přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že navíc obsahuje ředidlo.

9. Přípravek podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že ředidlo je mikrokryсталická celulóza.

10. Přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že navíc obsahuje lubrikant.

11. Přípravek podle nároku 10 v y z n a č u j í c í s e t í m, že lubrikant je stearát hořečnatý.

12. Způsob zvýšení perorální biologické dostupnosti farmakologicky účinných látek v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání pacientovi, který potřebuje farmakologicky účinnou látku, účinné množství farmaceutického přípravku podle nároku 1.

13. Způsob léčení nemocí týkajících se kostní tkáně a poruch metabolismu vápníku v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podávání pacientovi, který potřebuje tuto léčbu, terapeuticky účinného množství přípravku podle nároku 1, přičemž farmakologicky účinná látka je kalcitonin.

14. Způsob podle nároku 13 v y z n a č u j í c í s e t í m, že kalcitonin je kalcitonin z lososa.