

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-2167**
(22) Přihlášeno: **23.12.1999**
(30) Právo přednosti: **23.12.1998 DE 19859636**
(40) Zveřejněno: **14.11.2001**
(Věstník č. 11/2001)
(47) Uděleno: **25.03.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **05.05.2010**
(Věstník č. 18/2010)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1999/010381**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/038656**

(11) Číslo dokumentu:

301 628

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 99/55662; EP 665830.

(73) Majitel patentu:
HEXAL AG, Holzkirchen, DE
(72) Původce:
Hirsch Richard, Barleben, DE
Wesseling Martin, Barleben, DE
Strüngmann Thomas, Holzkirchen, DE
(74) Zástupce:
RNDr. Naděžda Nowaková CSc., P.O.BOX 48, Praha
54, 15004

(54) Název vynálezu:
**Pevný, orální farmaceutický prostředek s
kontrolovaně uvolňovanou maticí obsahující
tilidinmesylát**

(57) Anotace:
Pevný orální farmaceutický přípravek s kontrolovaně
uvolňující maticí, která obsahuje tyloidinmesylát jako účinnou
látku, spočívá v tom, že kontrolovaně uvolňující matrice
zahrnuje gelotvorný matricový materiál.

CZ 301628 B6

Pevný, orální farmaceutický prostředek s kontrolovaně uvolňovanou maticí obsahující tilidinmesylát

5 Oblast techniky

Vynález se týká kontrolovaně uvolňovaného pevného orálně podávaného farmaceutického prostředku, který obsahuje tilidinmesylát jako účinnou látku.

- 10 Tilidin [ethylester kyseliny 2-(dimethylamino)-1-fenyl-3-cyklohexen-1-karboxylové] představuje syntetickou opioidní látku ze skupiny analgetik působících jako morfin. Používá se stejně jako jeho soli k ošetřování silných a velmi silných akutních a chronických bolestí traumatických, při pooperačních stavech, při onemocněních kostí a kloubů, bolestí v oblasti hrudních orgánů, neuritis, neuralgie, nádorových bolestí, abdominálních spasem, bolestivých zánětů, posttraumatických bolestí a bolestí při diagnostických a terapeutických zásazích.

Dosavadní stav techniky

- 20 Tilidin stejně jako jeho soli tlumí přenos vzruchu polysynaptických cest nozireceptivního systému. Účinek je zprostředkován opiátovými receptory na neuronech, které také slouží jako vazebná místa pro přirozeně se vyskytující peptidy, tak zvané enkefaliny.

- 25 Tilidin stejně jako jeho soli mají jen malý analgetický účinek. Teprve až látkovou přeměnou v játrech vznikají vlastní účinné metabolity nortilidin a bishnortilidin. Oba metabolity se řadí k částečně antagonistickým látkám k morfinu, přičemž jsou morfinu velmi podobné ve farmakokinetických vlastnostech.

- 30 Tilidin a mnoho jeho farmaceuticky přijatelných solí, jako např. tilidinhydrochlorid (Tilidin-HCL) se dají jen velmi těžko, popř. se nedají vůbec vyrobit ve formě pevných dávek, protože je stabilita tilidinu velmi malá. Tilidin ve spojení s pevnými pomocnými látkami se při výrobě a při uskladnění rychle rozkládá, což se projeví zbarvením. Hodně solí tilidinu je navíc velmi hygroskopických, a tím se těžce zpracovávají.

- 35 Tilidinhydrogenorthofosfát popsán v patentovém spise EP 0 665 830 B1 poskytuje na základě své stability sůl tilidinu použitou obvyklým způsobem pro výrobu pevných lékových forem. Nicméně výroba této soli klade vysoké požadavky na bezpečnost, protože musí být dodrženy zcela určité podmínky, aby se zabránilo kritickým situacím.

- 40 Bylo však zjištěno, že tilidinmesylát má dostatečně velkou stabilitu a je tím velmi vhodný pro výrobu pevných lékových forem, protože se v pevné formě, to znamená ve spojení s pevnými pomocnými látkami, prakticky nerozkládá. Z důvodu velké stability je tak navíc možné snadné zpracování, protože nejsou nutné žádné zvláštní požadavky na klimatizaci pracovních místností a na ochranu proti korozi použitých aparatur a nástrojů. Výroba tilidinmesylátu se uskutečňuje bez
- 45 zvláštních bezpečnostních opatření za použití obvyklých laboratorních přístrojů.

- Přestože se terapie pokouší pomocí rychle se uvolňujících účinných látek udržet stálý terapeuticky účinný krevně-plasmatický obraz účinné látky častým a přitom pravidelným příjmem účinné látky, přesto dochází k velkým výkyvům v krevně-plasmatickém obraze z důvodu okamžité absorpce, systematického vylučování a hepatického metabolismu účinné látky. Tím může být účinnost účinné látky značně snížena.
- 50

- Úkolem předloženého vynálezu je tedy poskytnout pevný, orálně podávaný, kontrolovaně uvolňující farmaceutický přípravek, který obsahuje tilidinmesylát jako účinnou látku, aby se lépe
- 55 vyhovělo pacientům méně častým podáváním a aby účinnost účinné látky byla optimální.

Pod pojmem „kontrolovaně uvolňovaný“ se zde rozumí uvolňování účinné látky po částech, při kterém se dosáhne terapeuticky účinný krevně-plasmatický obraz po dobu alespoň 8 až 12 hodin a popřípadě až 24 hodin. Terapeuticky účinný krevně-plasmatický obraz je zejména mezi 30 až 50 ng/ml nortilidinu.

Podstata vynálezu

Zjistilo se tedy, že pomocí přípravku podle vynálezu lze zajistit rovnoměrný krevně-plasmatický obraz po dobu alespoň 8 až 12 hodin a popřípadě až 24 hodin. Podávání lze tak redukovat na dávku jednou nebo dvakrát denně.

Podstata pevného orálního farmaceutického přípravku s kontrolovaně uvolňující matricí, která obsahuje tilidinmesylát jako účinnou látku, spočívá podle vynálezu v tom, že kontrolovaně uvolňující matrice zahrnuje gelotvorný matricový materiál.

Přípravek podle vynálezu obsahuje v jednotce dávky analgeticky účinné množství tilidinmesylátu, které odpovídá množství 50 až 500 mg tilidinhydrochloridu (tilidin-HCl), přičemž výhodné dávkové jednotky obsahují množství tilidinmesylátu, které odpovídají 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg tilidin-HCl.

Prostředek podle vynálezu může být ve formě granulátů, pelet, sferoidů a/nebo extrudátů. Ty se mohou plnit do kapslí nebo sáčků nebo se mohou stlačit do tablet. Popřípadě se také může účinná látka a možné pomocné látky přímo tabletovat.

Účinná látka tilidinmesylát používaná v prostředek podle vynálezu může být uložena v matrici. Tato matrice zajišťuje kontrolované uvolňování tilidinmesylátu po dobu alespoň 8 až 12 hodin a popřípadě až 24 hodin (kontrolováno matricí).

Vhodné látky tvořící matrici:

a) Hydrofilní nebo hydrofobní polymery, jako např. guma, ether celulózy, ester celulózy, akrylové pryskyřice, materiály na bázi proteinů, nylon, polyvinylchlorid, škrob a/nebo polyvinylpyrrolidon. Vhodnými ve vodě rozpustnými polymery jsou mezi jinými polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxymethylcelulóza, poly(vinylalkoholy), algináty, polydextrosa, karboxymethylen, hydrogenovaná hydroxyalkylcelulóza a/nebo ether hydroxypropylmethylcelulózy. Jako ve vodě nerozpustné polymery se mohou použít polyvinylchlorid, ethylcelulóza, methylcelulóza, karboxymethylcelulóza (částečně ve vodě rozpustná, podle středního stupně substituce), acetát celulózy, acetátftalát celulózy, ethylenvinylalkohol, kyselina alginová a/nebo jejich deriváty, kopolymery kyseliny akrylové a/nebo methakrylové, kopolymery methylmethakrylátu, kopolymery ethoxyethylmethakrylátu, kyanethylmethakrylátu, kopolymery aminoalkylmethakrylátu, kyselina polyakrylová, kyselina polymethakrylová, kopolymery alkylamidu kyseliny methakrylové, poly(methylmethakrylátu), anhydridy kyseliny polymethakrylové, methylmethakrylátu, polymethakrylátu, kopolymery polymethylmethakrylátu, polyakrylamidy, kopolymery aminoalkylmethakrylátu a/nebo kopolymery glycidylmethakrylátu. Prostředek podle vynálezu může obsahovat 1 až 90 % hmotnostních jednoho nebo více hydrofilních nebo hydrofobních polymerů jako matrici.

b) Stravitelné, uhlovodíky s dlouhým řetězcem (C_8 – C_{50} , zejména C_{12} – C_{40}), substituované nebo nesubstituované, jako např. mastné kyseliny, mastné alkoholy (lauryl-, myrestyl-, stearyl-, cetostearyl-, ceryl- nebo cetylalkohol), ester glycerinu a mastných kyselin (witepsol, glycerinmonostearát), minerální a rostlinné oleje (hydrogenovaný ricinový olej) a/nebo vosky (parafinové vosky, silikonové vosky, včelí vosky, ricinové vosky, vosky carnaba a/nebo

glykovosky). Obzvláště výhodné jsou uhlovodíky, které mají teplotu tání mezi 25 a 90 °C. Výhodné uhlovodíky s dlouhými řetězci představují mastné alkoholy. Prostředek podle vynálezu může obsahovat alespoň jeden stravitelný uhlovodík s dlouhým řetězcem, přičemž ho může obsahovat až do 60 % hmotnostních, vztaženo na matici.

5

c) Polyalkylenglykoly, přičemž prostředek podle vynálezu může obsahovat až do 60 % hmotnostních jednoho nebo více polyalkylenglykolů, vztaženo na matici.

10

Výhodná forma matrice podle vynálezu může účinnou látku tilidinmesylát obsahovat v matici vytvořené z např. hydroxymethylcelulózy, hydroxyethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulózy, alginátu a/nebo kyseliny polyakrylové, zejména hydroxypropylmethylcelulózy. Polymer hydratuje a tvoří gelovou vrstvu, tzn. hydrogelovou matici, která pomalu pomocí difuze a erose kontrolovaně uvolňuje účinnou látku.

15

U další výhodné formy matrice podle vynálezu se může účinná látka tilidinmesylát kombinovat se známými ve vodě rozpustnými pomocnými látkami a s látkami podobnými tukům.

20

Jako lipofilní látky se mohou použít odbouratelné mono-, di- a triglyceridy (glycerinmonostearát, glycerinmonooleát, glycerintripalmitát), ale také mastné alkoholy podléhající erozi (lauryl-, myrestyl-, stearyl-, cetyl- a/nebo cerylalkohol) s teplotou tání 30 až 80 °C. Výdej účinné látky se uskuteční difuzí a enzymatickým odbouráním lipofilních látek. Uložení účinné látky do matrice se provádí tavením, tuhnutím při stříkání, sušením při stříkání, granulací nebo přímým tabletováním.

25

Další vhodná forma matrice kontrolovaně se uvolňující může vedle účinné látky tilidinmesylátu obsahovat známé ve vodě rozpustné pomocné látky, které jsou stejně jako účinná látka uloženy do kostry vytvořené z pomocných ve vodě nerozpustných a nestravitelných látek. Uvolněním rozpustných složek vzniknou póry, kterými účinná látka difunduje ven. Jako látky tvořící kostru lze použít polymery jako polyvinylchlorid, polyethylen, polyamid, silikony, ethylcelulózu a/nebo kopolymery methakryl-akrylátu. Směs účinná látka-pomocná látka se buď přímo nebo po granulaci za vlhka tabletuje s organickými rozpouštědly popř. s roztoky pojiv nebo se plní do kapslí ve formě pelet.

30

35

Jedna taková kontrolovaně uvolňující matrice se může skládat z jedné nebo více alkylcelulóz a z jednoho nebo více C_{12} - C_{36} alifatických alkoholů, případně rovněž z alespoň jednoho polyalkylenglykolu. Výhodně se používá C_1 - C_6 alkylcelulóza, zejména ethylcelulóza. Obsah alkylcelulóz v matici může tvořit 1-20 % hmotnostních, zejména 2 až 15 % hmotnostních.

40

Použitelné alifatické alkoholy představují lauryl-, myrestyl-, stearyl-, cetyl- a/nebo cerylalkohol. Obsah alifatických alkoholů v matici může tvořit 5 až 30 % hmotnostních, zejména 10 až 25 % hmotnostních.

Výhodně se jako polyalkylenglykolová komponenta používá polyethylenglykol.

45

Jiné farmaceuticky vhodné pomocné látky, které jsou běžné ve stavu techniky, mohou být k tomu obsaženy v kontrolovaně uvolňované matici, jako např. ředidlo, mazadlo, pojivo, pomocný prostředek pro granulaci, barviva, aromatické látky, detergenty, pufry, prostředek proti ulpívání a/nebo kluzný prostředek.

50

Prostředek podle vynálezu uložený v kontrolovaně uvolňované matici může být ještě potažen filmem známého farmaceuticky vhodného ne kontrolovaně uvolňovaného potahového prostředku. Výhodné jsou vodné filmotvorné potahy, jaké jsou například dostupné pod názvem ochranné známky Opadry®.

Další forma provedení vynálezu se může skládat z počáteční dávky a zpomaleně uvolňované komponenty. Počáteční dávka obsahuje tilidinmesylát jako prášek, granulát a/nebo pelety, vždy vedle fakultativních pomocných látek. Tilidinmesylát obsažený v počáteční dávce se okamžitě uvolní po podání. Pomocí této počáteční dávky se velmi rychle dosáhne terapeuticky účinný krevně-plasmatický obraz, takže je zaznamenatelný terapeutický účinek krátce po podání. Zpomaleně uvolňovaná komponenta obsahuje tilidinmesylát jako granulát a/nebo pelety, vždy vedle fakultativních pomocných látek. Tato zpomaleně uvolňovaná komponenta je zodpovědná za udržení terapeuticky účinného krevně-plasmatického obrazu po více hodin. Pacientovi tím lze zajistit po dobu více hodin rovnoměrně vysoký krevně-plasmatický obraz. Granulát nebo pelety mohou obsahovat retardující pomocné látky, které tvoří kontrolovaně uvolňovanou matici. Jako vhodné látky, které tvoří kontrolovaně uvolňovanou matici, se mohou použít shora uvedené látky pro tvorbu matrice.

Prostředek podle vynálezu může být ve formě dvojvrstevné tablety. První vrstvu představuje počáteční dávka, která se jako prášek a popřípadě s pomocnými látkami tlakem připojí ke shora popsanému granulátu a/nebo peletám. Druhá vrstva obsahuje shora popsanou zpomaleně uvolňovanou komponentu, které se vytlačí z odpovídajícího granulátu a/nebo pelety.

Počáteční dávka může obsahovat 5 až 30 % hmotnostních tilidinmesylátu z celkového obsahu tilidinmesylátu.

Pro výrobu shora uvedených dávkovacích forem lze používat farmaceutických pomocných látek známých ze stavu techniky, jako tabletová pojiva, plniva, konzervační prostředky, prostředek k postříku tablet, prostředek regulující zkapalnění, změkčovač, zesíťující prostředek, disperzní prostředek, emulgátor, retardační prostředek, antioxidanty a/nebo jiné známé nosiče a ředidla.

Prostředek podle vynálezu může popřípadě obsahovat vedle tilidinmesylátu opiátově antagonický naloxon. Naloxon zabraňuje zneužívání závislých na heroinu a snižuje riziko závislosti. K tomu může prostředek ještě obsahovat kyselinu citronovou, kyselinu askorbovou a/nebo jejich deriváty, oxid siřičitý, natriumsulfid, natriumbisulfid a/nebo tokoferol jakož i jeho ve vodě a v tuku rozpustné deriváty, například ty, které je možné získat pod ochrannou známkou Tocofersolan®, nebo Tocopherolacetát, sulfity, bisulfity a/nebo hydrogensulfity alkalických kovů, kovů alkalických zemin a/nebo jiných kovů, PHB-ester, BHA, BHT, galáty jakož i nízké mastné kyseliny, ovocné kyseliny, fosforečné kyseliny, kyselina sorbová a/nebo benzoová jakož i jejich soli, estery, deriváty a/nebo izomerní sloučeniny, askorbylpalmiát, lecithin, jednou nebo vícenásobně hydroxylované odvozeniny benzenu, kyselina ethylendiamintetraoctová a/nebo její soli, kyselina citronová, cystein, L-cystein, konidendriny, diethylkarbonáty, methyldioxyfenoly, kefaliny, kyselina β,β' -dithiopropionová, bifenylyl a/nebo jiné deriváty fenylu, což může sloužit ke stabilizování prostředku.

Podíl uvolněného prostředku podle vynálezu in vitro činí 5 až 50 % hmotnostních, výhodně 10 až 40 % hmotnostních tilidinmesylátu po jedné hodině, 10 až 75 % hmotnostních, výhodně 20 až 50 % hmotnostních tilidinmesylátu po dvou hodinách, 20 až 95 % hmotnostních, výhodně 30 až 80 % hmotnostních tilidinmesylátu po čtyřech hodinách, 40 až 100 % hmotnostních, výhodně 50 až 100 % hmotnostních tilidinmesylátu po osmi hodinách, více než 50 %, výhodně více než 60 %, hmotnostních tilidinmesylátu po dvanácti hodinách, více než 70 %, výhodně více než 80 % hmotnostních tilidinmesylátu po osmnácti hodinách a více než 80 %, výhodně více než 90 % hmotnostních tilidinmesylátu po dvaceti čtyřech hodinách, výhodně určováno podle USP, metody Basket, v 1 000 ml 0,1 M HCl.

Dále se u prostředku podle vynálezu absorbuje in vivo po osmi hodinách alespoň 70 až 95 % hmotnostních tilidinmesylátu, po deseti hodinách alespoň 77 až 97 % hmotnostních tilidinmesylátu a po dvanácti hodinách alespoň 80 až 100 % tilidinmesylátu.

Vynález je následujícími příklady blíže objasněn, aniž by se tím rozsah vynálezu omezoval.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5

Obsažené látky	mg/tablet
Tilidinmesylát (bezvodý)	120,00
Naloxon-HCl x 2 H ₂ O	8,80
Směs laktosy a mikrokrytalické celulosy (Microcellac 100)	350,00
polyvinylpyrolidon (Kollidon® 25)	50,00
ether celulosy (Metolose 90 SH 100000)	50,00
oxid křemičitý (Aerosil)	2,00
stearat hořečnatý	2,00

10 Komponenty 1 až 6 se prosívají a vroucí se smíchají. Stearát hořečnatý se rovněž proseje a smíchá s komponentami 1 až 6. Prostředek se přímo tabletuje. Jádru tablety (celková hmotnost 582,8 mg) se po stlačení potáhne vodným filmem (Opadry®). Tloušťka filmu je přitom variabilní.

Příklad 2

15 Následující látky se použijí pro výrobu 1 000 tablet [253,64 mg celková hmotnost, 59,64 mg tilidinmesylátu (odpovídá 50 mg tilidin-HCl popř. 44,12 mg tilidinu)]

Obsažené látky	Procenta	Hmotnost (g)
Tilidinmesylát	23,5	59,64
Naloxon-HCl	1,6	4
manitol	19,6	50
bezvodá laktosa	13,8	35
hydroxymethylcelulosa (Natrosol® 250HX)	10,5	26,6
hydroxypropylcelulosa (Klucel® HF)	10	25
cetostearylalkohol	21	53,4

20 Tilidinmesylát, naloxon-HCl, manitol, laktóza, hydroxyethylcelulóza a hydroxypropylcelulóza (15 g jako vazebný prostředek) se za sucha míchají. Směs se pak zvlhčí 439 g vody až se získá vlhká granulovací hmota. Navlhčená směs se pak mírně suší při 60 °C v zařízení Fluid Bed Dryer (FBD), granuluje a prosívá sítím o velikosti ok 12. Granulát se pak úplně suší ve FBD při 60 °C, znovu granuluje a proseje sítím 1,25 mm (velikost ok 16). K teplému granulátu tilidinmesylátu se
25 přidá tavený cetylstearylalkohol a promíchá se. Směs se ochladí v proudu vzduchu, znovu granuluje a proseje sítím 1,25 mm. Zbývá hydroxypropylcelulóza (10 g) se přidá ke směsi a míchá se s granulátem až má granulát dostatečně silný povlak hydroxypropylcelulózy. Pak se granulát stlačí na tablety. Tablety se mohou podle potřeby ještě potáhnout standardními potahovými látkami.

30

Příklad 3

Obsažené látky	Hmotnost v gramech
Tilidinmesylát	119,27
Karboxymethylcelulosa	135
Diocetylatriumsulfosukcinát (Ultrawet 40DS)	7,5
mastek	2,5
stearát hořečnatý	1,5
laktosa	53,75

- 5 Dioktylnatriumsulfosukcinát se rozpustí v isopropanolu. Karboxymethylcelulóza se s tímto roztokem smíchá až je směs homogenní. Směs se pak granuluje a proseje sítem o velikosti ok 16. Granulát se suší v proudu vzduchu až se veškerý isopropanol odpaří. K tomu se přidá tilidinmesylát a laktóza a míchá se to. Pak se přidá stearát hořečnatý a mastek tak dlouho se míchá až se získá homogenní směs. Nakonec se směs znovu granuluje a proseje sítem o velikosti ok 16.
- 10 Získaný granulát se pak protlačuje na tablety, popř. se plní do kapslí nebo sáčků. Množství tilidinmesylátu na jednu kapsli, tabletu nebo jeden sáček je 119,27 mg, což odpovídá 100 mg tilidinu-HCl a 88,24 mg tilidinu. Vyrobí se 1000 kusů vždy o celkové hmotnosti 319,52 mg.

15 Příklad 4

Obsažené látky	Hmotnost v gramech
Tilidinmesylát	119,27
Naloxon-HCl	8
Polydextrosa	20
Hydrogenovaný ricinový olej	15
Cetostearylalkohol	35
Mastek	3
Stearát hořečnatý	1

- 20 Tilidinmesylát, naloxon-HCl a hydrogenovaný ricinový olej se granulují s polydextrosou a granulát se a prosívá sítem 1,25 mm a suší se ve FBD při 60 °C. K tomuto granulátu se přidá tavený cetostearylalkohol. Tato směs se ochladí v proudu a znovu proseje sítem 1,25 mm. Ke granulátu se přimíchá stearát hořečnatý a mastek a pak se buď protlačuje na tablety nebo se plní do kapslí nebo sáčků. Tato dávka má 1 000 jednotek o celkové hmotnosti 201,07 mg/jednotka.
- 25 Každá tableta, kapsle nebo sáček obsahují 119,27 mg tilidinmesylátu, což odpovídá 100 mg tilidinu-HCl a 88,24 mg tilidinu.

Příklad 5

Obsažené látky	Hmotnost v gramech
Tilidinmesylát	119,27 (odpovídá 100 mg tilidin-HCl)
Polyvinylpyrolidon	3,4
Akrylová pryskyřice (Eudragit® RS)	20
Aceton/isopropanol	q.s.
Cetostearylalkohol	66,6
Stearát hořečnatý	2,4
Mastek	6

- 5 Tilidinmesylát a polyvinylpyrolidon (PVP) se plynule míchají v odpovídajícím zařízení Eudragit se rozpustí v acetonu/isopropanolu (50:50) (granulovací kapalina). Tato granulovací kapalina se pomalu přidává během míchání tilidinmesylátu a PVP až vznikne vlhká granulační hmota. Vzniklý granulát se pak suší a proseje sítím o velikosti ok 12. Cetostearylalkohol tavený při 60 až 70 °C se přidá k ještě teplému granulátu a míchá se. Po ochlazení se granulát proseje sítím 10 1,7 mm. Pak se přidá mastek a stearát hořečnatý a promíchá se to. Granulát se buď protlačuje na tablety nebo naplňuje do kapslí nebo sáčků.

Příklad 6

- 15 Přírodní guma (SMR 20 NR, 1g) se rozpustí během 24 hodin v toluenu (100 ml) pod zpětným tokem. Mírně žlutý roztok z toho vzniklý se ochladí a malá část nerozpuštěné gumy sedimentuje. Tento sedimentační krok lze urychlit centrifugací. 12 ml tohoto čirého roztoku se naředí 10 ml toluenu a použije se pro další krok zpracování.
- 20 Tilidinmesylát (3,05 g), stearát hořečnatý (0,58 g), prášek celulózy (0,44 g) a kopolymer ethylvinylacetátu (Vinnapas RE 530Z, 5,81 g) se míchají a homogenizují. Tato směs se roztírá se shora uvedeným roztokem. Získá se vlhká suspenze. Ta se suší ve vakuu při častém roztírání. Takto získaná matrice se může přímo použít pro tabletování.

Příklad 7

- 25 238,54 g tilidinmesylátu a 16 g naloxonu-HCl se smíchají se 40 g ethylcelulózy a 25 g polyvinylpyrolidonu. Pak se k tomu přidá 140 g laktózy a 203 g mastku, navlhčí dostatečným množstvím 30 alkoholu a granuluje a pak suší. Získaný granulát se buď protlačuje na tablety nebo se plní do kapslí. Takto vyrobená jednotka dávky obsahuje 238,54 mg tilidinmesylátu (což odpovídá 200 mg tilidin-HCl a 176,5 mg tilidinu).

Příklad 8

Obsažené látky	mg/tabletu
Tilidinmesylát (bezvodý)	120,00
Naloxon-HCl x 2 H ₂ O	8,00
laktosa	308,00
polyvinylpyrolidon	50,00
hydroxypropylmethylcelulosa	185,00
voda, čištěná (opět se odstraní)	185,00
stearát hořečnatý	6,00

- 5 Granulát se připraví podle příkladu 7, který se po sušení protlačuje na tablety.

Příklad 9

- 10 Dvojrstevné tablety:

Počáteční dávka:

Obsažené látky	Množství/kus
Tilidinmesylát	29,81 mg (odpovídá 25 mg tilidin-HCl)
Naloxon-HCl	2 mg
Laktosa	15 mg
Dikalciumpfosfátdihydrát	20 mg
Mikrokrystalická celulóza	24,5 mg
Natriumkarboxymethylcelulosa	4 mg
Stearát hořečnatý	1 mg
Aerosil 200	0,5 mg

Retardující dávka:

Obsažené látky	Množství/kus
Tilidinmesylát	149,1 mg (odpovídá 125 mg tilidin-HCl)
Naloxon-HCl	10 mg
Laktosa D20	128,5 mg
Metolosa® 90 Sh-100000	50 mg
Kollidon® 25	5 mg
Grünlack (zelený lak)	25 mg
Voda	5,4 µl
Stearát hořečnatý	3,75 mg
Aerosil 200	3,5 mg

5

Výroba retardujícího granulátu:

Kollidon® se rozpustí ve vodě a v něm se disperguje Grünlack (zelený lak). Tilidinmesylát, naloxon-HCl laktóza a Metolosa® se dají do vrstevně-vířivého granulátoru a granulují se spolu s výše vyrobeným roztokem. K získanému granulátu se přidá stearát hořečnatý a Aerosil a to se dá do „nuceného“ síta 1,0 mm a homogenizuje se v kontejnerovém míchacím zařízení.

10

Výroba počáteční dávky:

Všechny obsažené látky v počáteční dávce se dají do „nuceného“ síta 0,8 mm a homogenizují se v kontejnerovém míchacím zařízení.

15

Retardující granulát s počáteční dávkou se protlačují na oběžném tabletovacím stroji za vzniku dvouvrstevných tablet.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

25

1. Pevný, orální farmaceutický přípravek s kontrolovaně uvolňující matricí, která obsahuje tilidinmesylát jako účinnou látku, **vyznačující se tím**, že kontrolovaně uvolňující matrice zahrnuje gelotvorný matricový materiál.

30

2. Pevný, orální farmaceutický přípravek s kontrolovaně uvolňující matricí podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsahuje tilidinmesylát v množství odpovídající 50 až 500 mg tilidinhydrochloridu, přičemž výhodné jednotky dávky obsahují tilidinmesylát v množství odpovídající 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg tilidinhydrochloridu.

35

3. Pevný, orální farmaceutický přípravek s kontrolovaně uvolňující matricí podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že kontrolovaně uvolňující matrice obsahuje hydrofilní a/nebo hydrofobní polymery, zejména gumu, ether celulózy, ester celulózy, látky na bázi proteinů, nylon, polyvinylchlorid, škrob, polyvinylpyrolidon, algináty, polydextrosu, karboxymethylen, akrylové pryskyřice, poly(vinylalkoholy), ethylenvinylalkohol, kyselinu alginovou a/nebo její

40

deriváty a/nebo mastné kyseliny, mastné alkoholy, ester glycerinu a mastných kyselin, minerální oleje a rostlinné oleje, vosky a/nebo polyalkylenglykoly jako retardující prostředek.

5 4. Pevný, orální farmaceutický přípravek s kontrolovaně uvolňující matricí podle jednoho z předešlých nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě prášku, granulátu, pelet, sferoidů a/nebo extrudátů, které se mohou plnit do kapslí nebo sáčků nebo se tabletuji.

10 5. Pevný, orální farmaceutický přípravek s kontrolovaně uvolňující matricí podle jednoho z předešlých nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující komponenty nebo se z nich skládá:

i) počáteční dávku účinné látky, která obsahuje terapeuticky účinné množství tilidinmesylátu jako aktivní složku vedle fakultativních pomocných látek

ii) zpomaleně uvolňující komponentu, která obsahuje terapeuticky účinné množství tilidinmesylátu jako aktivní složku vedle fakultativních pomocných látek.

15 6. Pevný, orální farmaceutický přípravek s kontrolovaně uvolňující matricí podle nároku 5, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě dvouvrstevné tablety, přičemž je první vrstva složena z počáteční dávky a druhá vrstva je složena ze zpomaleně uvolňované komponenty.

20 7. Pevný, orální farmaceutický přípravek s kontrolovaným uvolňováním podle jednoho z předešlých nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako pomocné látky tabletová pojiva, plniva, konzervační prostředky, prostředek rozprskávající tablety, prostředek regulující tekutost, mazací prostředek, změkčovač, zesíťující prostředek, disperzní prostředek, emulgátor, retardační prostředek, vazebný prostředek, pomocný prostředek granulace, barviva, aromatické látky, 25 detergenty, pufr, protiulpivací prostředek, lubrikant, antioxidanty a/nebo jiné známé nosiče a ředidla.

30 8. Pevný, orální farmaceutický přípravek s kontrolovaným uvolňováním podle jednoho z předešlých nároků, **v y z n a ě u j í c í s e** kombinací účinné látky tilidinmesylátu s naloxonem a/nebo jeho farmaceuticky nezávadnými solemi.

35

Konec dokumentu
