

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

15015

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/18

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004 - 15532**
(22) Přihlášeno: **09.06.2004**
(30) Právo přednosti: **10.11.2003 JP 2003/380442**
(47) Zapsáno: **13.01.2005**

(73) Majitel:
Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, JP

(72) Původce:
Sako Kazuhiro, Yaizu-shi, JP
Sawada Toyohiro, Tokyo, JP
Yoshihara Keiichi, Yaizu-shi, JP
Kojima Hiroyuki, Yaizu-shi, JP

(74) Zástupce:
JUDr. Ing. Michal Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název užitého vzoru:
Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním

CZ 15015 U1

Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním

Oblast techniky

Předložený užitečný vzor se týká farmaceutické kompozice s postupným uvolňováním, který obsahuje tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl. Konkrétně se předložený užitečný vzor 5 týká farmaceutické kompozice s postupným uvolňováním, který obsahuje tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a nosič pro farmaceutickou kompozici s postupným uvolňováním a má specifický profil uvolňování léku.

Dosavadní stav techniky

Tamsulosin nebo jeho sůl, konkrétně jeho hydrochlorid (hydrochlorid tamsulosinu), blokuje 10 funkci α receptoru adrenalinu v oblastech močové trubice a prostaty a je široce používán jako lék, který snižuje prostatický tlak uretrálního tlakového profilu a zlepšuje urinární disturbanci spojenou se zvětšením prostatické žlázy. V poslední době byla také potvrzena jeho účinnost proti 15 exkreční disturbanci spojené s neurogenním měchýřem a nižší uropatii (což je urinární disturbance spojená s funkční obstrukcí nižšího močového traktu) (odkaz např. zveřejněný dokument WO 00/00 187 (odpovídající zveřejněné evropské přihlášce EP 1 088 551) a WO 01/10 436 (odpovídající zveřejněné evropské přihlášce EP 1 203 582)).

Informace o nepříznivých účincích hydrochloridu tamsulosinu je popsána na obalovém letáku 20 přiloženém k produktu. Zde se píše, že z 4724 případů použití předloženého agens po schválení a postmarketingové kontrole v Japonsku bylo pozorováno 104 případů (2,2 %) nepříznivých účinků (včetně abnormálních klinických dat), které pravděpodobně souvisejí s tímto agens. Většina z těchto nepříznivých účinků byly závratě a nepříjemné pocity v žaludku (reaplikaci k novému vyšetření), mdloba a bezvědomí (nejednoznačný počet) a dočasné bezvědomí v důsledku 25 hypotenze vzniklé v rámci těžkých nepříznivých účinků. Mezi další nepříznivé účinky patřily závratě a proměnlivé pocity (0,1 až méně než 5 %), ortostatická synkopa, bolest hlavy a ospalost (méně než 0,1 %) a poruchy (nejednoznačný počet) v psychoneurální oblasti a hypotenze, posturální hypotenze, krevní tlak, tachykardie a palpitace (méně než 0,1 %) a arytmie (nejednoznačný počet) v cirkulační oblasti. Dále je zde také popsáno v rámci farmakokinetiky tamsulosinu, že 30 pokud bylo toto agens podáváno zdravým dospělým jedincům perorálně v rozmezí od 0,1 do 0,6 mg, vykazovaly plazmatické koncentrace nezměněného léku pík v 7 až 8 hodinách po podání a jeho poločas byl 9,0 až 11,6 hodin, což znamená, že C_{max} a AUC byly změněny téměř úměrně k 35 podávané dávce, a pokud bylo toto agens podáváno opakovaně (perorálně) po dobu 7 dnů, dosáhly profily plazmatické koncentrace stacionární stav ve 4.den, i když poločas byl poněkud prodloužen.

Tamsulosin je agens blokující α receptor. Pokud je podáván ve formě prášku triturovaného laktózou, indukuje nepříznivé účinky, např. posturální hypotenzi. V současných klinických testech 35 je používán preparát s postupným uvolňováním podávaný jednou denně (Flomax/Harnal/Omic (všechny jsou to registrované ochranné známky)), kde nepříznivé účinky, např. posturální hypotenze, jsou potlačeny použitím preparátu na bázi velkého počtu partikulí s postupným uvolňováním (odkaz např. JP-B-7-72129 odpovídající US 4 772 475). Preparát s postupným uvolňováním 40 využívající tuto farmaceutickou techniku je používán v dávce od 0,1 mg do 0,2 mg denně v Japonsku a 0,4 mg do 0,8 mg denně v Evropě a Americe.

Bylo publikováno, že nepříznivé účinky, erektilní a ejakulární dysfunkce, hypotenze, proměnlivé pocity, atd., dosahují v Evropě a Americe asi 5 %. Ačkoliv běžný preparát má vynikající 45 parametry postupného uvolňování, které snižují nepříznivé účinky při blokování funkce α receptoru, lze u preparátu používaného v současné době měnit některé parametry, např. farmakokinetiky za rychlých podmínek, a tím ho dále zlepšovat.

Na druhé straně, existují i jiná agens blokující α receptor, např. prazosin, terazosin, alfuzosin, doxazosin. Všechny z těchto léků byly původně používány jako hypotenziva, a tudíž vykazují

jako nepříznivý účinek posturální hypotenzi a využívají metodu postupného zvyšování dávky, která trvá asi 4 až 6 týdnů, k dosažení terapeutických hladin léku v plazmě, z čehož vyplývá, že jde o léky, jejichž použití a podávání je v klinické praxi limitováno.

U preparátu s postupným uvolňováním, který obsahuje agens blokující α receptor (prazosin nebo alfuzosin) uvedené výše, dochází po jeho podání v oblasti tlustého střeva ke špatné absorpci léků, a poněvadž koncentrace léku v plazmě extrémně snižuje řízení uvolňování léku z preparátu a to rychlostí tzv. nultého řádu, kde lék je uvolňován postupným způsobem přímo konstantní rychlostí, a to není výhodné. Kvůli potlačení nepříznivých účinků, např. posturální hypotenze, a k dosažení dobrého terapeutického účinku se tento vynález zabývá preparátem, ze kterého se uvolní první část léku do horní části gastrointestinálního traktu a druhá část léku se uvolňuje postupným způsobem v oblasti tlustého střeva (odkaz např. na WO 94/27 582 (odpovídající EP 0 700 285)). Tyto farmaceutické preparáty umožňují kompenzovat snížení absorpce léku zvýšením rychlosti uvolňování léku v dolní části gastrointestinálního traktu díky nízké absorpci v tlustém střevě. Tyto preparáty jsou na bázi časově řízeného systému uvolňování léku, a tudíž zde existuje stálá potřeba zlepšovat zvýšení absorpce léku v tlustém střevě. Navíc, pokud agens blokující α receptor je snadno absorbován v dolní části gastrointestinálního traktu, např. tlustém střevě, dochází k výskytu vysokých koncentrací léku v plazmě a tudíž i k dalším problémům s nepříznivými účinky, např. těžká hypotenze, kteréžto je také stále potřeba vylepšovat.

Naopak dávky tamsulosinu pro terapii nebo prevenci budou z důvodu expanze jeho klinického vývoje po nalezení dalších indikací léku dosahovat 0,8 mg nebo ještě výše.

U běžného preparátu, který obsahuje hydrochlorid tamsulosinu, existuje omezení ve velikosti dávky po jídle. Nicméně vzhledem k samotnému životu a QOL (kvalitě života) plně zaměstnaných lidí nebo starších lidí v současné době a kompliance léků, zde existuje potřeba vývoje preparátů, které nemají žádná omezení příjmu potravy v průběhu jejich dávkování (nedochází k ovlivnění biologické dostupnosti potravinami).

Pozornost je také věnována WO 00/00 187, WO 01/10 436, JP-B-7-72129 a WO 94/27 582.

Existovala zde tedy potřeba vývoje farmaceutického preparátu s postupným uvolňováním, ve kterém by v porovnání se současnými perorálními preparáty s postupným uvolňováním na bázi hydrochloridu tamsulosinu, který je využíván v klinických testech, byla účinnost stejná nebo větší, vedlejší účinky, např. nepříznivé účinky (např. posturální hypotenze) sníženy, dávka mohla být zvýšena a neexistovalo by omezení příjmu potravy v průběhu dávkování, pokud by bylo třeba, a také způsobu podání hydrochloridu tamsulosinu, při kterém jsou nepříznivé účinky tamsulosinu, spojené s terapií nebo prevencí na bázi blokování funkce α receptoru, redukovány.

Z výše uvedených důvodů byly prováděny intenzivně nejprve různé výzkumy s novým preparátem tvořícím hydrogel s postupným uvolňováním vyrobeným skupinou vynálezců, a bylo zjištěno, že preparát vykazující specifický profil uvolňování léku za specifických podmínek rozpouštěcího testu má stejnou nebo vyšší účinnost než běžný preparát a dále mohou být nepříznivé účinky tamsulosinu v porovnání s běžným preparátem sníženy.

Na základě *in vitro* a *in vivo* korelační teorie se předpokládá, že pokud preparáty vykazují podobný profil uvolňování léku za stejných podmínek rozpouštěcího testu jako shora uvedený preparát tvořící hydrogel, mají preparáty podobné i farmakokinetické parametry, a to i kdyby to byly preparáty na bázi jiných farmaceutických postupů (technik). Proto byly připraveny preparáty mající podobný profil uvolňování léku jako shora uvedený preparát tvořící hydrogel, které vytvářejí předložený vynález.

45 Podstata technického řešení

Podstatou předloženého technického řešení tedy je:

1. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním, vyznačující se tím, že obsahuje tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a nosič pro farmaceutickou kompozici s po-

- stupným uvolňováním, přičemž se tamsulosin uvolní po 7 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od 20 do 85 %, když se test provádí podle rozpouštěcího testu lopatkovou metodou při rychlosti otáčení lopatek 200 ot./min. Pozn.: Uvedený test byl prováděn podle Japonského lékopisu: Rozpouštěcí test - metoda 2 (Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test Method 2) (lopatkový způsob: 200 ot./min.);
- 5 2. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle bodu 1, kde tamsulosin se uvolňuje po 7 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od asi 20 do 75 %;
 3. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle bodu 1 nebo 2, kde tamsulosin se uvolňuje po 7 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od 25 do 65 %;
 - 10 4. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle bodu 1 až 3, kde tamsulosin se uvolňuje po 3 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od 5 do 45 %;
 5. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv bodu 1 až 4, kde tamsulosin se uvolňuje po 3 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od 5 do 40 %;
 - 15 6. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv bodu 1 až 5, kde tamsulosin se uvolňuje po 3 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od 5 do 35 %;
 7. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv z bodů 1 až 6, kde tamsulosin se uvolňuje po 12 hodinách od začátku rozpouštění v množství 40 % nebo více;
 8. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv z bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že tamsulosin se uvolňuje po 12 hodinách od začátku rozpouštění v množství 50 % nebo více;
 - 20 9. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv z bodů 1 až 8, vyznačující se tím, že doba, během které se uvolní 50 % tamsulosinu (T50) se pohybuje v rozmezí od 3 hodin do 15 hodin;
 10. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv z bodů 1 až 9, vyznačující se tím, že doba, během které se uvolní 50 % tamsulosinu (T50) se pohybuje v rozmezí od 4 hodin do 12 hodin;
 - 25 11. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv z bodů 1 až 10, vyznačující se tím, že profil jeho nepříznivých účinků není v porovnání s profilem placeba výrazně jiný;
 - 30 12. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv z bodů 1 až 11, u které není výrazný rozdíl ve farmakokinetických parametrech získaných z plazmatických koncentrací tamsulosinu, pokud je přípravek podáván před příjmem potravy nebo po příjmu potravy;
 13. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv z bodů 1 až 12, vyznačující se tím, že je to preparát tvořící hydrogel;
 - 35 14. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv z bodů 1 až 12, vyznačující se tím, že je to preparát na bázi osmotické pumpy;
 15. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv z bodů 1 až 12, vyznačující se tím, že je to preparát na bázi gelu, ve kterém je kombinován velký počet pryskyřic;
 - 40 16. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv z bodů 1 až 12 výše, vyznačující se tím, že je to vícevrstvá tableta obsahující vrstvu léku a vrstvu(y) regulující uvolňování, které jsou geometricky uspořádány;
 - 45 17. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv z bodů 1 až 12 výše, vyznačující se tím, že je to preparát, který se zadržuje v žaludku pomocí bobtnajícího polymeru;

18. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle kteréhokoliv z bodů 1 až 12 výše, vyznačující se tím, že je to matrixový preparát s polymerem rozpustným ve vodě.

Termín " C_{max} " znamená maximální plazmatickou koncentraci léku po *in vivo* podání jednotkového preparátu.

5 Termín "AUC" znamená plochu pod křivkou plazmatické koncentrace léku, která je závislá na čase a vynesena na základě údaje z *in vivo* podání jednotkového preparátu.

Termín "postupné uvolňování" znamená, že tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl je uvolňována postupným způsobem a to tak, že plazmatické koncentrace tamsulosinu se pohybují v rozmezí účinné hladiny pro terapii nebo prevenci onemocnění na bázi účinku blokujícího α receptor během asi 6 až 8 hodin nebo ještě lépe není tato doba kratší než 12 hodin.

10 Termín "stacionární stav" znamená, že plazmatické koncentrace tamsulosinu (hladiny) se pohybují v rozmezí od minimální účinné koncentrace tamsulosinu, což znamená koncentraci (hladinu) pro terapii nebo prevenci onemocnění, do koncentrace (hladiny), která je nižší než je minimální toxická koncentrace (hladina) v plazmě, a dále udržení koncentrace v tomto rozmezí (hladině).

15 Termín "dávkování" znamená způsob použití farmaceutického preparátu s postupným uvolňováním obsahujícího tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a nosiče pro farmaceutickou kompozici s postupným uvolňováním na pacientech za účelem terapie nebo prevence určitých onemocnění na bázi blokování α receptoru adrenalinu. Například termín "podání po příjmu potravy" znamená podání po asi 30 minutách od příjmu potravy. Termín "neexistuje omezení příjmu potravy" znamená, že pro podávaný preparát, který nemá například vliv na biologickou dostupnost, neexistuje žádné omezení jeho podání, např. že musí být podáván po příjmu potravy (asi 30 minut po příjmu potravy) nebo před příjmem potravy (asi 30 minut před příjmem potravy). Termín "podávaný za rychlých podmínek" znamená, že se má podávat alespoň 8 hodin před příjmem potravy.

25 Termín "biologicky ekvivalentní" znamená, že 90% interval spolehlivosti poměru střední hodnoty testovaného preparátu vůči referenčnímu preparátu týkajících se AUC a C_{max} se pohybuje v rozmezí od 80 do 125 %.

Termín "nepříznivý účinek" znamená účinek, který je inherentní vůči tamsulosinu používanému pro terapii nebo prevenci onemocnění na bázi účinku blokujícího α receptor adrenalinu.

30 Termín "biologická dostupnost" znamená míru a rozsah nezměněné látky nebo aktivního metabolitu, který se dostane do systémové cirkulace.

Termín "biologicky ekvivalentní preparát" znamená preparát, jehož biologická dostupnost je ekvivalentní.

35 Termín "terapeuticky ekvivalentní preparát" znamená preparát, jehož terapeutický účinek je ekvivalentní.

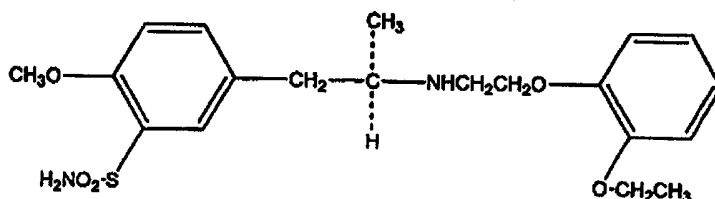
Termín "není významný rozdíl" znamená, že neexistuje statisticky významný rozdíl ve výskytu nepříznivých účinků, pokud jsou ovlivněny příjmem potravy, mezi subjekty při použití preparátu s postupným uvolňováním, který obsahuje tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí, nebo neexistuje rozdíl v omezeních při klinickém používání.

40 V porovnání s běžným perorálním preparátem s postupným uvolňováním obsahujícím hydrochlorid tamsulosinu, který se v současné době používá v klinických testech, má farmaceutický preparát s postupným uvolňováním podle předloženého řešení a způsob podání tamsulosinu stejnou nebo ještě větší účinnost a dále jsou nepříznivé účinky sníženy, např. vedlejší účinky (např. posturální hypotenzi). Navíc jde o přípravek a způsob podání s vynikajícími parametry, jehož dávky mohou být zvýšeny, a nemá žádná omezení při příjmu potravy. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle technického řešení je tedy vysoce účinný jako preparát s postupným uvolňováním, který obsahuje hydrochlorid tamsulosinu pro perorální použití a způsob podání.

Farmaceutická kompozice tamsulosinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli s postupným uvolňováním pro perorální použití podle technického řešení budou nyní detailně popsány.

Uvolňování léku z farmaceutické kompozice podle technického řešení se vyznačuje tím, že má specifický profil rozpouštění za specifických podmínek rozpouštěcího testu. Díky této charakteristické vlastnosti může farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním podle předloženého řešení uvolňovat tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl postupným způsobem, tzn. že plazmatické koncentrace tamsulosinu vznikají v rozmezí, které je účinné pro terapii nebo prevenci onemocnění na bázi blokování α receptoru, což je efektivní z hlediska redukce nepříznivých účinků.

Tamsulosin je (*R*)(-)-5-[2-[[2-(*o*-ethoxyfenoxy)ethyl]-amino]propyl]-2-methoxybenzensulfonamid a je reprezentován následujícím strukturálním vzorcem



Tamsulosin nebo jeho sůl, konkrétně jeho hydrochlorid (hydrochlorid tamsulosinu), blokuje funkci α receptoru adrenalinu v oblastech močové trubice a prostaty a je široce používán jako lék, který snižuje prostatický tlak uretrálního tlakového profilu a zlepšuje urinární disturbanci spojenou se zvětšením prostatických žláz. Dále je hydrochlorid tamsulosinu velmi účinným lékem při klinických testech, tj. byla klinicky potvrzena jeho účinnost při terapii symptomů dysfunkce dolního močového traktu.

Tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl byly nejdříve publikovány v JP-A-56-110665. Tamsulosin je schopný vytvářet farmaceuticky přijatelné adiční soli s různými organickými či anorganickými kyselinami nebo bázemi. Tyto soli rovněž spadají do předloženého užitného vzoru. Příklady takových solí zahrnují soli s anorganickými kyselinami, např. kyselinou chlorovodíkovou, sírovou a fosforečnou; soli s organickými kyselinami, např. kyselinou fumarovou, jablečnou, citrónovou a jantarovou; soli s alkalickými kovy, např. sodík a draslík; soli s kovy alkalických zemin, např. vápník a hořčík; atd. V předloženém užitném vzoru je nejpreferovanější solí hydrochlorid. Tyto soli lze připravit standardními způsoby.

Dávka tamsulosinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli může být v každém případě vhodně určena na základě způsobu podání, symptomu onemocnění, věku, pohlaví pacientů, ačkoliv zde neexistuje specifické omezení jen do té míry, do které půjde o farmaceuticky účinné množství pro terapii nebo prevenci specifického onemocnění. Obvykle je taková dávka účinné množství pro terapii nebo prevenci onemocnění na bázi blokování α receptoru a pohybuje se v rozmezí od 0,1 do 2 mg, výhodně 0,1 až 1,5 mg, výhodněji 0,1 až 1,2 mg, a ještě výhodněji 0,4 až 0,8 mg.

Pro zlepšení urinární dysfunkce spojené s benigní prostatickou hyperplazií se dávka pohybuje v rozmezí od 0,1 mg do 0,2 mg denně v Japonsku a 0,4 mg až 0,8 mg denně v Evropě a Americe. V případě, že je tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl používána pro jiné indikace kromě urinární dysfunkce, předpokládaná dávka se pohybuje v rozmezí od 0,8 mg do asi 2 mg.

Tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl používané v předloženém řešení jsou snadno dostupné způsoby přípravy uvedenými v JP-A-56-110665 a JP-A-114952 nebo podobnými způsoby přípravy. Kromě shora uvedených patentů jsou dostupné rovněž způsoby přípravy uvedenými v WO 2002/68 382, Korean zveřejněný patent č. 2002-85 278, WO 2003/35 608, WO 2003/37 850 nebo WO 2003/37 851.

Rozpouštěcí profil tamsulosinu a jeho farmaceuticky přijatelné soli regulovaný podle předloženého užitného vzoru není nikterak omezen jen do té míry, do které jde o profil, který potlačuje

počáteční uvolňování léku a vykazuje postupné uvolňování léku po dlouhou dobu, ačkoliv jsou preferovány následující rychlosti rozpouštění (%). Pokud je test prováděn podle Japonského lékopisu: Rozpouštěcí test - metoda 2 (Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test Method 2) (200 ot./min.), je tamsulosin uvolňován po 7 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od asi 20 do asi 85 %, výhodněji v rozmezí od asi 20 do asi 75 %, ještě výhodněji v rozmezí od asi 25 do asi 65 % nebo v rozmezí od asi 5 do asi 45 %, např. v rozmezí od asi 5 % do asi 40 % nebo v rozmezí od asi 5 % do asi 35 %. Pokud je test prováděn podle Japonského lékopisu: Rozpouštěcí test - metoda 2 (Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test Method 2) (200 ot./min.), je tamsulosin uvolňován po 12 hodinách od začátku rozpouštění v množství, které není menší než 40 %, výhodněji není menší než 50 %. Pokud je test prováděn podle Japonského lékopisu: Rozpouštěcí test - metoda 2 (Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test Method 2) (200 ot./min.), není doba, během které se uvolní 50 % tamsulosinu (T50), menší než asi 3 hodiny a větší než asi 15 hodin, výhodně není menší než asi 4 hodiny a větší než asi 12 hodin. Shora uvedené údaje mohou být používány samotné nebo dohromady, a to vybráním jednoho nebo více údajů (výhodně jeden nebo více parametrů je/ jsou vybráno ze skupiny rychlosti uvolňování tamsulosinu v 7 hodinách, ze skupiny rychlosti uvolňování tamsulosinu v 3 hodinách a ze skupiny rychlosti uvolňování tamsulosinu v 12 hodinách, nebo výhodně každý z nich je vybrán z každé skupiny uvádějící časové rozmezí).

Pokud je tamsulosin uvolňován z preparátu ve větší míře než je shora uvedená rychlost rozpouštění, existuje riziko vzniku nepříznivých účinků, např. ortostatické hypotenze. Na druhou stranu, pokud je tamsulosin uvolňován pomaleji než je shora uvedená rychlost uvolňování, existuje riziko neúčinnosti jednodenního léčení urinární dysfunkce spojené s benigní prostatickou hyperplazií v důsledku nižší účinné plazmatické koncentrace.

Preparát na bázi hydrochloridu tamsulosinu používaný v současnosti při klinických testech má takový profil rozpouštění, že při rozpouštěcím testu podle Japonského lékopisu: Rozpouštěcí test - metoda 2 (Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test Method 2) (100 ot./min.) nebyla rychlost rozpouštění tamsulosinu po 2 hodinách v testovacím roztoku s pH 1,2 větší než 25 % (s výhodou ne více než 15 %) a po 5 hodinách v testovacím roztoku s pH 7,2 menší než 70 % od začátku rozpouštění.

Ačkoliv různé faktory ovlivňují rozpouštěcí i absorpční vlastnosti léků v gastrointestinálním traktu, existuje v mnoha případech korelace mezi dobou rozpouštění léku *in vitro* z preparátu a jeho biologickou dostupností. Takové korelace byly publikovány v mnoha patentech a publikacích a profily uvolňování léků z preparátů s řízeným uvolňováním jsou obecně použitelné pro stanovení jejich biologické dostupnosti pro různé druhy léků v konkrétních preparátech. Tudíž doba rozpouštění léků v různých preparátech je jedním z důležitých a základních faktorů stanovení vlastností uvolňování léku *in vivo*. V porovnání s běžnými preparáty je dávka v preparátech s postupným uvolňováním větší a navíc je vlastnosti postupného uvolňování dosaženo na základě speciálního mechanismu uvolňování léku. Tudíž je velmi důležité, aby při zvažování biologické ekvivalence fungoval mechanismus uvolňování léku stejným způsobem ve stavu hladu subjektu (před příjmem potravy) i ve stavu po příjmu potravy subjektem.

Rozpouštěcí test poskytl podpůrná data pro stanovení shodnosti (podobnosti) mechanismu řízení uvolňování nebo pro stanovení biologické ekvivalence mezi preparáty. Pokud bude průběh uvolňování jednoho preparátu podobný i u druhého preparátu, lze do určité míry říci, že *in vivo* průběh bude podobný u obou preparátů jak u subjektu samotného, tak i mezi subjekty při jejich podání *in vitro*.

Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) definovaná v předloženém řešení znamená maximální koncentraci tamsulosinu v plazmě v případě, kdy je tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a nosič pro farmaceutické preparáty s postupným uvolňováním podáván perorálně. V případě, kdy hydrochlorid tamsulosinu je podáván perorálně v dávce 0,4 mg denně poprvé, není C_{max} větší než asi 20 ng/ml. V případě, kdy hydrochlorid tamsulosinu je podáván perorálně v dávce 0,4 mg denně opakovaně, není C_{max} výhodně větší než asi 20 ng/ml, výhodněji není větší

než asi 16 ng/ml, a ještě výhodněji není větší než asi 12 ng/ml. V případě, kdy hydrochlorid tamsulosinu je podáván perorálně v dávce 0,8 mg opakovaně, není C_{max} výhodně větší než asi 40 ng/ml, výhodněji není větší než asi 32 ng/ml, a ještě výhodněji není větší než asi 24 ng/ml. V případě, kdy hydrochlorid tamsulosinu je podáván perorálně v dávce 1,2 mg opakovaně, není C_{max} výhodně větší než asi 60 ng/ml, výhodněji není větší než asi 48 ng/ml, a ještě výhodněji není větší než asi 36 ng/ml.

V běžném preparátu tamsulosinu je maximální plazmatická koncentrace, pokud je podáván perorálně v dávce 0,4 mg po příjmu potravy, asi 10 ng/ml, a pokud je podáván perorálně za rychlých podmínek je maximální plazmatická koncentrace asi 17 ng/ml. Předpokládá se, že maximální plazmatická koncentrace a rychlost absorpce léku by měla hrát určitou roli při expresi posturální hypotenze tamsulosinem. Díky tomu je další postupné uvolňování léku z preparátu účinné.

Jak bylo uvedeno výše v souvislosti s rozmezím plazmatických koncentrací tamsulosinu, neexistuje zde specifické omezení jen do té míry, do které si tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, jež fungují jako aktivní látka, zachovávají svou plazmatickou hladinu, která je farmakologicky účinná pro terapii nebo prevenci onemocnění v případě, kdy je perorálně podáván farmaceutická kompozice obsahující tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a nosič pro farmaceutický preparát s postupným uvolňováním.

Nosič pro farmaceutickou kompozici s postupným uvolňováním k perorálnímu použití společně s tamsulosinem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí není specificky omezen jen do té míry, do které jde o nosič, farmaceutický preparát nebo farmaceutickou techniku (postup) která udržuje účinné plazmatické koncentrace tamsulosinu pro terapii nebo prevenci onemocnění. Příklady nosiče (nebo farmaceutického preparátu nebo farmaceutické techniky) sestávajícího se z takových přípravků a složek jsou (A) preparát tvořící hydrogel s postupným uvolňováním, kde preparát je téměř zcela zgelovatělý během pobytu v žaludku a tenkém střevu horních částí gastrointestinálního traktu, mající schopnost uvolňovat lék ještě ve střevě nižší části gastrointestinálního traktu, (B) preparát na bázi osmotické pumpy, (C) preparát na bázi gelu, ve kterém je kombinován velký počet pryskyřic, (D) vícevrstvý tabletový preparát obsahující geometricky uspořádanou vrstvu léku a vrstvu(y) regulující uvolňování, (E) nitrožaludečně reziduující preparát s bobtnajícím polymerem, (F) matrixový preparát s polymerem rozpustným ve vodě, atd. Veškeré přípravky nebo techniky farmaceutické přípravy farmaceutického preparátu spadají do předloženého užitého vzoru.

(A) Preparát tvořící hydrogel s postupným uvolňováním

Zde používaný nosič pro farmaceutickou kompozici s postupným uvolňováním obsahuje aditivum, kterým je voda permeována do vnitřní oblasti preparátu (co může být také nazýváno gelačním prostředkem, agens pro podporu gelatinizace, nebo hydrofilní bázi a v předloženém popisu bude dále používán termín "hydrofilní báze") a polymerní látka, která vytváří hydrogel (polymer tvořící hydrogel).

"Hydrofilní báze" není nijak specificky omezena jen do té míry, do které bude schopná se rozpustit před tím než polymer tvořící hydrogel používaný pro farmaceutický preparát zgelovatí. Výhodná hydrofilní báze je taková, ve které množství vody potřebné k rozpuštění 1 g substrátu není větší než 5 ml (20 ± 5 °C), nebo ještě výhodnější báze je ta, ve které množství není větší než 4 ml (při stejné teplotě), a čím větší je rozpustnost ve vodě, tím je vyšší efekt permeace vody do preparátu. Příklady takové hydrofilní báze jsou polymery mající vysokou rozpustnost ve vodě, např. polyethylenglykol (PEG: např. PEG 400, PEG 1500, PEG 4000, PEG 6000 a PEG 20000 (obchodní názvy) (vyrobený firmou NOF)); cukerné alkoholy, např. D-sorbitol a xylitol; sacharidy, např. cukr, bezvodá maltóza, D-fruktóza, dextran (např. Dextran 40) a glukóza; surfaktanty, např. polyoxyethylenový hydrogenovaný ricinový olej (HCO: např. Cremophor RH 40 (vyrobený firmou BASF) a HCO-40 a HCO-60 (vyrobený firmou Nikko Chemicals)), polyoxyethylen polyoxypropylenglykol (např. Pluronic F 68 (vyrobený firmou Asahi Denka)) a polyoxyethylenový sorbitanový ester vyšší mastné kyseliny (Tween: např. Tween 80 (vyrobený firmou Kanto Kagaku)); soli, např. chlorid sodný a chlorid hořečnatý; organické kyseliny, např. kyselina citrón-

nová a kyselina vinná; aminokyseliny, např. hydrochloridy glycinu, β -alaninu a lysinu; aminocukry, např. meglumin. Příklady zejména výhodných bází zahrnují PEG 6000, PVP a D-sorbitol. V rámci hydrofilní báze pro farmaceutickou kompozici může být používána jediná složka nebo mohou být používány dvě nebo více složek dohromady.

- 5 Poměr hydrofilní báze v preparátu se pohybuje v závislosti na charakteristických vlastnostech (např. rozpustnost a terapeutický účinek) a množství obsaženého léku, rozpustnosti hydrofilní báze, charakteristických vlastnostech polymeru tvořícího hydrogel, stavu pacienta po podání, atd. a je výhodné, aby poměr byl takový, při kterém preparát je schopný zgelovatět téměř kompletně během zadržení preparátu v horní části gastrointestinálního traktu. Ačkoliv doba zadržení prepara-
 10 rátu v horní části gastrointestinálních traktů se bude lišit v závislosti na druhu organismu (species) a také mezi jednotlivci, pohybuje se asi 2 hodiny pro psy a 4 až 5 hodin u lidí po podání (*Br. J. Clin. Pharmac.*, (1988), 26, 435 - 443). U lidí může preparát zgelovatět výhodně téměř kompletně v rozmezí od 4 do 5 hodin po podání. Obecně je poměr hydrofilní báze asi 5 až 80 hmotn. % nebo výhodně asi 5 až 60 hmotn. % z celkového preparátu. Pokud není dostatečné množství hydrofilní báze, tak se gelatinizace nedostane do ve vnitřní oblasti a není dostatečné i uvolňování ve střevě. Na druhou stranu, pokud je hydrofilní báze moc, gelatinizace začne probíhat velmi brzo, nicméně výsledné gely jsou snadno dezintegrovány a dochází k rychlému uvolňování léku, čímž nastává možnost nedostatečného postupného uvolňování. Navíc díky velkému množství substrátu je nevýhoda i ve velikosti samotného preparátu, který je větším.
- 20 Je nezbytné, aby polymery tvořící hydrogel používané v předloženém užitém vzoru měly takové fyzikální vlastnosti, včetně viskozity, v dostatečně zgelatinizovaném preparátu, jenž vydrží nápor vzniklý pohybovou kontrakcí gastrointestinálního traktu při trávení potravy a je schopný se dostat do střeva dolní části gastrointestinálního traktu bez poškození tvaru preparátu.
- 25 Je výhodné, aby polymery používané v předloženém řešení tvořící hydrogely měly po zgelovatění vysokou viskozitu. Například je výhodné, aby viskozita jeho 1% vodného roztoku při teplotě 25 °C nebyla menší než 10 Pa.s. Vlastnost polymerní látky také závisí na její molekulární hmotnosti (hmotnostně průměrná molekulová hmotnost). Je výhodné, aby polymerní látka, která vytváří hydrogel aplikovatelný na preparát, měla vyšší molekulovou hmotnost, která není menší než 2 000 000, nebo ještě výhodněji není menší než 4 000 000. Příklady takové polymerní látky zahrnují polyethylenoxid (PEO) mající molekulovou hmotnost, která není menší než 2 000 000 a z hlediska obchodních jmen to jsou např. Polyox WSR-303, obchodní název (průměrná molekulová hmotnost: 7 000 000; viskozita: 75 až 100 Pa.s (1% vodný roztok při teplotě 25 °C)), Polyox WSR Coagulant (průměrná molekulová hmotnost: 5 000 000; viskozita: 55 až 75 Pa.s (stejně podmínky)), Polyox WSR-301 (průměrná molekulová hmotnost: 4 000 000; viskozita: 16,50 až 55 Pa.s (stejně podmínky)), Polyox WSR-N-60K (průměrná molekulová hmotnost: 2 000 000; viskozita: 20 až 40 Pa.s (2% vodný roztok při teplotě 25 °C)) (vše vyrobenou firmou Union Carbide), hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC) (z hlediska obchodního označení, např. Metolose 90 SH 100 000 (viskozita: 41 až 56 Pa.s (1% vodný roztok při teplotě 20 °C)), Metolose 90 SH 50 000 (viskozita: 29 až 39 Pa.s (stejně podmínky) a Metolose 90 SH 30 000 (viskozita: 250 až 350 Pa.s (2% vodný roztok při teplotě 20 °C)) vše vyrobeno firmou Shinetsu Chemical), karboxymethylcelulóza sodná (CMC-Na) (obchodní název, např. San Rose F-15 OMC (průměrná molekulová hmotnost: 200 000; viskozita: 12 až 18 Pa.s (1% vodný roztok při teplotě 25 °C)), San Rose F-1000 MC (průměrná molekulová hmotnost: 420 000; viskozita: 80 až 120 Pa.s (stejně podmínky)) a San Rose F-3000 MC (průměrná molekulová hmotnost: 300 000; viskozita: 25 až 30 Pa.s (stejně podmínky)) vyrobené firmou Nippon Paper Industries), hydroxyethylcelulóza (HEC) (obchodní značka, např. HEC Daicel SE 850 (průměrná molekulová hmotnost: 1 480 000; viskozita: 24 až 30 Pa.s (1% vodný roztok při teplotě 25 °C)) a HEC Daicel SE 900 (průměrná molekulová hmotnost: 1 560 000; viskozita: 40 až 50 Pa.s (stejně podmínky) vyrobené firmou Daicel Chemical Industries) a polymer na bázi karboxyvinylu (např. Carbopol 940 (průměrná molekulová hmotnost: cca 2 500 000) vyrobené firmou B.F.Goodrich). Výhodné polymery zahrnují PEO s průměrnou molekulovou hmotností, která není menší než 2 000 000. Při postupném uvolňování po delší dobu, tzn. po dobu, která není kratší než 12 hodin, lze uvést jako výhodné

polymery ty, které mají vyšší molekulovou hmotnost, výhodně s průměrnou molekulovou hmotností, která není menší než 4 000 000, nebo polymery s vyšší viskozitou, výhodně s viskozitou 1% vodného roztoku, která není menší než 30 Pa.s při teplotě 25 °C. U polymerních látek tvořících hydrogel může být používána jedna složka nebo dvě nebo více dohromady. Směs obsahující dvě nebo více polymerních látek a mající shora uvedené vlastnosti jako celek může být také používána jako polymerní látka tvořící hydrogel.

K dosažení schopnosti uvolňovat lék ve střevech lidí je třeba, aby alespoň po 6 až 8 hodinách, nebo výhodně po době, která není kratší než 12 hodin od podání, zůstávala část zgelovatělého preparátu ve střevě. K přípravě preparátu na bázi hydrogelu majícího tuto schopnost je výhodné, aby v preparátu obecně o hmotnosti ne více než 600 mg/tableta byl poměr polymerní látky tvořící hydrogel ku celkovému preparátu od 10 do 95 hmotn. %, nebo výhodně od 15 do 90 hmotn. % a jeho množství na tabletu preparátu nebylo menší než 70 mg/tableta, nebo výhodně ne méně než 100 mg/tableta, ačkoliv se množství bude lišit v závislosti na velikosti preparátu, typu polymerní látky, množství a vlastnosti aditiva pro penetraci vody do léku a tablet, atd. Pokud je množství menší než shora uvedené hodnoty, nemůže si preparát zachovat vlastnost rozpouštění v gastrointestinálním traktu během permanentního cestování, přičemž existuje pravděpodobnost, že nebude dosaženo dostatečného postupného uvolňování.

Pokud je polyethylenoxid používán jako polymer tvořící hydrogel, přidává se do něj žlutý oxid železitý a/nebo červený oxid železitý v takovém množství, aby nezměnil charakteristiku uvolňování léku v čase.

Žlutý oxid železitý nebo červený oxid železitý mohou být používány dohromady nebo zvlášť.

Poměr žlutého oxidu železitého a/nebo červeného oxidu železitého v preparátu není nijak specificky omezen jen do té míry, do které je v takovém množství, aby bylo dosaženo řízeného uvolňování matrixového preparátu, a tím i charakteristického uvolňování léku. Množství v celkovém preparátu se výhodně pohybuje od 1 do 20 hmotn. %, výhodněji od 3 do 15 hmotn. %. Ve "fyzické směsi v matrix" žlutého oxidu železitého a/nebo červeného oxidu železitého to je výhodně 1 až 20 hmotn. %, výhodněji 3 až 15 hmotn. % z celého preparátu. Například u červeného oxidu železitého to je výhodně 5 až 20 hmotn. %, nebo výhodněji 10 až 15 hmotn. % z celkového preparátu. U žlutého oxidu železitého to je výhodně 1 až 20 hmotn. %, výhodněji 3 až 10 hmotn. %. Pokud žlutý oxid železitý a/nebo červený oxid železitý je/jsou používány jako "tenký film", pak se množství pohybuje od 0,3 do 2 hmotn. %, výhodněji od 0,5 do 1,5 hmotn. % tablety. V tomto případě je koncentrace žlutého oxidu železitého nebo červeného oxidu železitého ve filmu výhodně od 5 do 50 %, výhodněji od 10 do 20 %.

Termín "fyzická směs v matrix" zde používaný znamená prostředky, kde např. lék, polyethylenoxid a shora uvedený oxid železitý jsou rovnoměrně dispergovány takovým způsobem, aby lék a oxid železitý byly rovnoměrně dispergovány v PEO, což je hlavní substrát složky řídící uvolňování. Termín "tenký povlak" znamená, že například shora uvedený oxid železitý je rozpouštěn nebo suspendován v polymerním roztoku rozpustném ve vodě, např. hydroxypropylmethylcelulóza a je nanesen na odděleně připravenou tabletu jako tenký film. Obvykle může být žlutý oxid železitý a/nebo červený oxid železitý přítomen v kterémkoliv místě preparátu. Například může být přítomen ve filmu, např. tenký povlak, v granulích po granulaci nebo v matici (např. polyethylenoxid) atd.

Pokud jde o způsob výroby takového farmaceutického preparátu s postupným uvolňováním, tento není nijak specificky omezen, jen do té míry, do které je možné běžný preparát na bázi hydrogelu připravit. Například může být uvedena metoda tabletace kompresí, při které lék, hydrofilní báze a polymerní látka tvořící hydrogel jsou společně, pokud je třeba, s aditivem(y), např. žlutý oxid železitý a/nebo červený oxid železitý, smíchány a podrobny lisování, metoda kompresního plnění kapslí, metoda extruze lisování, kde směs je roztavena, nechá se ztuhnout a lisuje se, metoda injekčního lisování, atd. Také je možné, aby po lisování bylo provedeno potažení, např. běžným cukerným filmem a tenkým povlakem. Dále je možné po lisování plnit kapsle.

(B) Preparát na bázi osmotické pumpy

Preparát na bázi osmotické pumpy je preparát, kde k vytvoření hybné síly pro permeaci tekutiny do preparátu skrz semipermeabilní membránu, která umožňuje volnou difúzi léku nebo osmotického agens, je využíván osmotický tlak. Tudiž působení systému s osmotickým tlakem má takové charakteristické vlastnosti, že uvolňování léku může být prodlouženo bez závislosti na pH při konstantní rychlosti po dlouhou dobu, dokonce i za stavů s různými hodnotami pH během pohybů v gastrointestinálním traktu..

Takový preparát byl publikován Santusem a Bakerem, "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature" in *Journal of Controlled Release*, 35, p. 1 - 21 (1995). Preparát je také uveden v patentu US 3 845 770, patentu US 3 916 899, patentu US 3 995 631, patentu US 4 008 719, patentu US 4 111 202, patentu US 4 160 020, patentu US 4 327 725, patentu US 4 519 801, patentu US 4 578 075, patentu US 4 681 583, patentu US 5 019 397, patentu US 5 156 850, přičemž veškerý obsah shora uvedených patentů je zde uveden jako odkaz.

Preparát na bázi osmotické pumpy má dvouvrstvé lisované jádro zahrnující vrstvu léku obsahující tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl (výhodně hydrochlorid) a přítlačnou vrstvu potaženou semipermeabilní membránou, která propouští vodu a externí tekutiny, ale ne lék, osmotický agens nebo osmopolymer, atd. Semipermeabilní membrána je vybavena alespoň jedním otvorem pro lék k propojení vnitřní oblasti preparátu s vnějším prostředím. Tudiž preparát na bázi osmotické pumpy má mechanismus, kterým po jeho perorálním podání voda permeuje přes semipermeabilní membránu do vnitřní oblasti preparátu a v důsledku výsledného osmotického tlaku je tamsulosin uvolňován postupným způsobem s konstantní rychlostí po dlouhou dobu skrz tento otvor pro lék.

Vrstva léku obsahuje tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl (výhodně, hydrochlorid) ve směsi s vybranými aditivami.

Jak bude ilustrováno níže, tak přítlačná vrstva obsahuje osmoticky aktivní složku nebo osmoticky aktivní složky, ale neobsahuje tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl. Osmoticky aktivní složka nebo osmoticky aktivní složky je/ jsou reprezentativně složeny z osmotického agens a jednoho nebo více osmopolymeru(ů). Termín "osmopolymer", jak je zde používán, znamená polymer mající relativně velkou molekulovou hmotnost, který bobtná po absorpci tekutiny takovým způsobem, že uvolňuje tamsulosin skrz otvor pro lék.

Semipermeabilní membrána zde používaná není nijak specificky omezena jen do té míry, do které má vysokou permeabilitu pro vnější tekutiny, např. vodu a tělesné tekutiny, ale přitom zůstává v podstatě nepermeabilní pro tamsulosin, osmotický agens, osmopolymer, atd. Taková semipermeabilní membrána je inherentně nerozvívná a nerozpustná v těle.

Pro tvorbu semipermeabilní membrány může být používán jako polymer semipermeabilní homopolymer, semipermeabilní kopolymer, atd. Jako materiál pro polymer může být používán polymer celulózoového typu, např. ester celulózy, ether celulózy a ester-ether celulózy. Je používán polymer celulózoového typu, ve kterém stupeň substituce (DS) anhydroglukózové jednotky je větší než 0 a menší než 3. Stupeň substituce (DS) znamená průměrný počet hydroxylových skupin, které jsou původně přítomné na anhydroglukózové jednotce, jež je substituována substituentem nebo konvertována na jinou skupinu. Anhydroglukózová jednotka může být částečně nebo zcela substituována skupinou vybranou například ze skupiny zahrnující acyl, alkanoyl, alkenoyl, aroyl, alkyl, alkoxykupinu, halogen, karboalkyl, alkylkarbamát, alkylkarbonát, alkylsulfonát, alkylsulfamát a skupiny tvořící semipermeabilní polymer (zde organická část obsahuje 1 až 12 atomu(ů) uhlíku, nebo výhodně 1 až 8 atomu(ů) uhlíku).

V semipermeabilním přípravku je/ jsou používány jeden nebo více členů vybraných ze skupiny reprezentativně sestávající z acylátu celulózy, diacylátu celulózy, triacylátu celulózy, acetátu celulózy, diacetátu celulózy, triacetátu celulózy, alkanylátu mono-, di- a tri-celulózy, mono-, di- a tri-alkenylátu, mono-, di- a tri-aroylátu, atd. Reprezentativní polymery zahrnují acetát celulózy s 1,8 až 2,3 DS a 32 až 39,9 % acetylové složky, diacetátu celulózy s 1 až 2 DS a 21 až 35 % ace-

tylové složky, triacetátu celulózy s 2 až 3 DS a 34 až 44,8 % acetylové složky, atd. Konkrétněji polymery celulóзовého typu zahrnují propionát celulózy s 1,8 DS a 38,5 % propionylvé složky, acetát propionát celulózy s 1,5 až 7 % acetylové složky a 39 až 42 % acetylové složky, acetát propionát celulózy s 2,5 až 3 % acetylové složky, 39,2 % až 45 % v průměru propionylvé složky a 2,8 % až 5,4 % hydroxylové složky, acetát butyrát celulózy s 1,8 DS, 13 až 15 % acetylové složky, 34 až 39 % butyrylové složky, 2 až 29 % acetylové složky, 17 až 53 % butyrylové složky a 0,5 až 4,7 % hydroxylové složky, triacetylátu celulózy s 2,6 až 3 DS (např. trivalerát celulózy, trimalát celulózy, tripalmitát celulózy, trioktanoát celulózy a tripropionát celulózy), diester celulózy s 2,2 až 2,6 DS (např. disukcinát celulózy, dipalmitát celulózy, dioktanoát celulózy a dikaprylát celulózy) a směsný ester celulózy (např. acetátu valerát celulózy, acetát sukcinát celulózy, propionát sukcinát celulózy, acetát oktanoát celulózy, valerát palmitát celulózy, acetát heptanoát celulózy, atd.). Semipermeabilní polymer je zmíněn v patentu US 4 077 407 a takový polymer je dostupný synteticky podle způsobu uvedeného v "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", Vol. 3, s. 325 - 354 (1964), Interscience Publishers, Inc., New York, N. Y. "Směsný poměr" používaného polymeru není nijak specificky omezen jen do množství, do kterého je permeabilita pro vnější tekutiny, např. vodu a tělesné tekutiny, vysoká, ale permeabilita pro tamsulosin, osmotický agens, osmopolymery, atd. v podstatě neexistuje, ačkoliv množství se výhodně pohybuje v rozmezí od 6 do 20 hmotn. %, výhodněji 8 až 18 hmotn. % z hmotnosti dvouvrstvého lisovaného jádra obsahujícího vrstvu léku a přítlačnou vrstvu.

Semipermeabilní polymer pro tvorbu semipermeabilní membrány dále zahrnuje acetaldehyd dimethylacetát celulózy, acetát ethylkarbamát celulózy, acetát methylkarbamát celulózy, dimethylaminoacetát celulózy, semipermeabilní polyurethan, semipermeabilní sulfonovaný polystyren; nebo zesítěný, selektivně semipermeabilní polymer vytvořený koprecipitací z anionu a kationu popsány v patentu US 3 173 876, patentu US 3 276 586, patentu US 3 541 005, patentu US 3 541 006 a patentu US 3 546 142; semipermeabilní polymer, semipermeabilní derivát polystyrenu, semipermeabilní poly(styrensulfonát sodný) a semipermeabilní poly(chlorid vinylbenzyltrimethylamonný) popsány v patentu US 3 133 132; a semipermeabilní polymer mající permeabilitu pro tekutiny v rozmezí od 10^{-5} do 10^{-2} ($\text{ml}^3/\text{cm}.\text{hod}.\text{atm}$) z hlediska rozdílu hydrostatického tlaku nebo osmotického tlaku na atmosféru po permeaci skrz semipermeabilní stěnu. Takové polymery jsou popsány v patentu US 3 845 770, patentu US 3 916 899 a patentu US 4 160 020 a jsou také popsány v "Handbook of Common Polymers" by Scott and Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.

Semipermeabilní membrána může obsahovat prostředek regulující tok. Termín "prostředek regulující tok" používaný v předloženém řešení znamená látku, která pomáhá upravit permeabilitu tekutiny nebo množství tekutiny procházející skrz semipermeabilní membránu. Tudiž "prostředek regulující tok" obsahuje látku způsobující zvýšení toku (dále jen "prostředek zvyšující tok") nebo látku způsobující snížení toku (dále jen "prostředek snižující tok"). Prostředek zvyšující tok je v podstatě hydrofilní látka, kdežto prostředek snižující tok je v podstatě hydrofobní látka. Příklady prostředku zvyšujícího toku zahrnují vícemocný alkohol, polyalkylenglykol, polyalkylendiol a polyester alkylenglykolu. Reprezentativní prostředek zvyšující tok zahrnuje polyethylenglykol 300, 400, 600, 1500, 4000, 6000, atd.; nízkomolekulární glykol, např. polypropylenglykol, polybutylenglykol a polyamylenglykol; polyalkylendiol, např. poly(1,3-propandiol), poly(1,4-butandiol), poly(1,6-hexandiol), atd.; mastnou kyselinu, např. 1,3-butylenglykol, 1,4-pentamethylenglykol, 1,4-hexamethylenglykol, atd.; alkylentriol, např. glycerol, 1,2,3-butantriol, 1,2,4-hexantriol, 1,3,6-hexantriol, atd.; ester, např. dipropionát ethylenglykolu, butyrát ethylenglykolu, dipropionát butylenglykolu, ester acetátu glycerolu, atd. Výhodný prostředek zvyšující tok zahrnuje propylenglykolový bifunkční blokový kopolymer na bázi polyoxyalkylenu nebo jeho derivátů známý jako Pluronic (ochranná známka) (vyrobený firmou BASF). Reprezentativní prostředek snižující tok zahrnuje alkyl- nebo alkoxy-substituovaný nebo alkyl- a alkoxy-substituovaný ftalát, např. diethylftalát, dimethoxy ethylftalát a dimethylftalát, [di(2-ethylhexyl)ftalát], arylftalát, např. trifenylftalát a butylbenzylftalát; nerozpustnou sůl, např. sulfát vápenatý, sulfát barnatý, fosforečnan vápenatý, atd.; nerozpustný oxid, např. oxid titanu; polymer v prášku; částičky, atd. např. polystyren, polymethylmetakrylát, polykarbonát a polysulfon; ester, např. citrát

esterifikovaný alkylovou skupinou s dlouhým řetězcem; a inaktivní a ve vodě nepermeabilní plnidlo, např. pryskyřice, která je kompatibilní s materiálem pro tvorbu semipermeabilní membrány celulóзовého typu.

5 Směsný poměr prostředku regulujícího tok, který je obsažen v semipermeabilní membráně je asi od 0,01 do asi 20 hmotn. % nebo více.

Semipermeabilní membrána může obsahovat změkčovadlo ftalátového typu, např. dibenzylftalát, dihexylftalát, butyloktylftalát, C₆₋₁₁ ftalát s lineárním řetězcem, di-isononylftalát, di-isodecylftalát, atd. za účelem dosažení plasticity, měkkosti a smáčecích vlastností semipermeabilní membrány a ne její fragility nebo k získání strukturní pevnosti semipermeabilní membrány. Příklady
10 takových změkčovadel zahrnují látky neftalátového typu, např. triacetin, dioktylazelát, epoxidovaný tallát, triisooktyltrimellitan, triisononylmellitan, acetát isobutyrylát sacharózy, epoxidovaný sojový olej, atd.

Směsný poměr změkčovadla obsaženého v semipermeabilní membráně se pohybuje v rozmezí od asi 0,01 do 20 hmotn. % nebo více.

15 Přítlačná vrstva sousedí s vrstvami připojenými k vrstvě léku. Kvůli extruzi tamsulosinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli z otvoru preparátu obsahuje přítlačná vrstva osmopolymer, který po absorpci tekutiny nebo tělních tekutin nabobtná. Termín "osmopolymer" používaný v předloženém řešení znamená vysoce bobtnající polymer nebo polymer, který expanduje v důsledku interakcí s vodou nebo vodnými biologickými tekutinami. Výhodný osmopolymer je např.
20 hydrofilní polymer, který je schopných zvětšit objem dvojnásobně až padesátinásobně. Osmopolymer může být buď zesítěný nebo nezesítěný, ačkoliv v rámci výhodného provedení je preferováno, aby byl alespoň mírně zesítěný k vytvoření polymerní síťové struktury, která je zvětšena na takový objem, jenž bude dostatečně velký, aby vystoupil z preparátu. Ačkoliv množství používaného "osmopolymery" závisí na faktorech jako jsou například charakteristické vlastnosti,
25 obsah, atd. léku ve vrstvě léku, není nijak specificky omezen jen za předpokladu, že jeho množství bude schopné uvolňovat lék ve vrstvě léku v požadované rychlosti uvolňování. Nicméně je výhodné, aby obsahoval ne méně než 30 mg, výhodně ne méně než 50 mg. Směsný poměr přítlačné vrstvy se pohybuje od 40 do 80 hmotn. %.

Používaný "osmopolymer" obsahuje složku vybranou z poly(alkylenoxidu) majícího číselně
30 střední molekulovou hmotnost v rozmezí od 1 000 000 do 15 000 000 reprezentovanou polyethylenoxidem nebo poly(karboxymethylcelulóza alkalického kovu) mající číselně střední molekulovou hmotnost v rozmezí od 500 000 do 3 500 000 (kde alkalický kov je sodík, draslík nebo lithium). Dále je zde uveden osmopolymer obsahující polymer tvořící hydrogel, např. Carbopol (registrovaná ochranná známka), kyselý karboxypolymer, akrylový polymer zesítěný polyallylsacharózou, která je známa jako karboxypolymethylen, karboxyvinylový polymer mající molekulovou hmotnost v rozmezí od 250 000 do 4 000 000; Cyanamer (registrovaná obchodní značka) polyakrylamid; zesítěný, ve vodě bobtnající, bezvodý polymer na bázi inden-maleinové kyseliny; Good-rite (registrovaná ochranná známka) polyakrylová kyselina mající molekulovou hmotnost v rozmezí od 80 000 do 200 000; polymer na bázi akrylátu a polysacharidu obsahující
35 kondenzovanou glukózovou jednotku, např. Auqa-Keeps (registrovaná ochranná známka), a diesterový, zesítěný polyglukan; atd. Polymery, které vytvářejí hydrogel jsou uvedeny v patentu US 3 865 108, v patentu US 4 002 173 a v patentu US 4 207 893 a také uvedené v "Handbook of Common Polymers" Scottem a Roffem, Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio.

Osmotické agens používané v předloženém řešení (které může být také nazýváno osmotický solut nebo osmoticky účinné agens) může být obsaženo v obou vrstvách, a to ve vrstvě léku obsahující tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a v přítlačné vrstvě není nijak specificky omezeno jen do té míry, do které bude vykazovat osmotický gradient skrz semipermeabilní membránu. Jako osmotické agens lze použít jednu nebo více látek vybraných ze skupiny sestávající z chloridu sodného, chloridu draselného, chloritanu lithného, síranu hořečnatého, chloridu
45 hořečnatého, síranu draselného, síranu sodného, síranu lithného, kyselého fosforečnanu draselného, mannitolu, glukózy, laktózy, sorbitolu, anorganické soli, organické soli a sacharidu.
50

Směsný poměr používaného osmotického agens se pohybuje v rozmezí od 15 do 40 hmotn. % z přítlačné vrstvy.

Jako rozpouštědlo, které je vhodné pro výrobu základní složky preparátu, lze uvést ve vodě rozpustné nebo neaktivní organické rozpouštědlo, které výrazně neovlivňuje látky používané v systému. Rozpouštědlo zahrnuje složku vybranou ze skupiny sestávající z vodného rozpouštědla, alkoholu, ketonu, esteru, etheru, alifatického uhlovodíku, halogenovaného rozpouštědla, alicyklického, aromatického a heterocyklického rozpouštědla a jejich směsi. Reprezentativní rozpouštědlo zahrnuje aceton, diacetonalkohol, methanol, ethanol, isopropylalkohol, butylalkohol, methylacetát, ethylacetát, isopropylacetát, *n*-butylacetát, methyl(isobutyl)keton, methyl(propyl)keton, *n*-hexan, *n*-heptan, monoethylether ethylenglykolu, monoethylacetát ethylenglykolu, methylenchlorid, ethylenchlorid, propylendichlorid, tetrachlormethan, nitroethan, nitropropan, tetrachlorethan, ethylether, isopropylether, cyklohexan, cyklooktan, benzen, toluen, nafta, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, diglym, vodu, vodné rozpouštědlo obsahující anorganickou sůl, např. chlorid sodný a chlorid vápenatý a jejich směsi, např. aceton a vodu, aceton a methanol, aceton a ethylalkohol, methylenchlorid a methanol a ethylendichlorid a methanol.

Používaná vrstva léku je složena z farmaceutické kompozice obsahujícího tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl ve farmakologicky účinném množství pro terapii nebo prevenci a nosič pro farmaceutickou kompozici s postupným uvolňováním. Takový nosič pro farmaceutickou kompozici s postupným uvolňováním může obsahovat hydrofilní polymer. Takový hydrofilní polymer poskytuje způsob uvolňování tamsulosinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli v určité míře. Takový polymer zahrnuje poly(alkylenoxid) s číselně střední molekulovou hmotností v rozmezí od 100 000 do 750 000, např. poly(ethylenoxid), poly(methylenoxid), poly(butylenoxid) a poly(hexylenoxid); a poly(karboxymethylcelulóza) s číselně střední molekulovou hmotností v rozmezí od 40 000 do 400 000, přičemž reprezentativní příklady zahrnují poly(alkalický kov karboxymethylcelulózy), poly(sodnou sůl karboxymethylcelulózy), poly(draselnou sůl karboxymethylcelulózy) a poly(lithnou sůl karboxymethylcelulózy). Farmaceutická kompozice může obsahovat hydroxypropyl-alkylcelulózu s číselně střední molekulovou hmotností v rozmezí od 9 200 do 125 000, přičemž reprezentativní příklady zahrnují hydroxypropyl-ethylcelulózu, hydroxypropyl-methylcelulózu, hydroxypropyl-butylcelulózu a hydroxypropyl-pentylcelulózu pro zlepšení aplikačních charakteristik preparátu; a poly(vinylpyrrolidon) s číselně střední molekulovou hmotností v rozmezí od 7 000 do 75 000 pro zlepšení tokových charakteristik preparátu. Mezi polymery je zejména výhodný poly(ethylenoxid) s číselně střední molekulovou hmotností v rozmezí od 100 000 do 300 000. Ačkoliv směsný poměr používaného hydrofilního polymeru závisí na faktorech jako jsou například fyzikálněchemické vlastnosti, obsah, atd. léku v něm obsaženého, pohybuje se v rozmezí do 40 do 90 hmotn. % vrstvy léku.

Pokud je třeba, může být do vrstvy léku přimíchán povrchově aktivní prostředek nebo dezintegrující prostředek takovým způsobem, že hodnota HLB je asi 10 až asi 25, např. může být uveden polyethylenglykol 400 monostearát, polyoxyethylen 4 sorbitan monolaurát, polyoxyethylen 20 sorbitan monooleát, polyoxyethylen 20 sorbitan monopalmitát, polyoxyethylen 20 monolaurát, polyoxyethylen 40 stearát a oleát sodný. Dezintegrační prostředek může být vybrán ze škrobu, hlínky, celulózy, arginu a pryskyřice a zesíleného škrobu, celulózy a polymeru. Reprezentativně může být vybrán z kukuřičného škrobu, bramborového škrobu, kroskarmellózy, krospovidonu, sodné soli škrobového glykolátu, Veegum HV, methylcelulózy, agaru, bentonitu, karboxymethylcelulózy, kyseliny alginové, guarového polysacharidu, atd.

K výrobě finálního preparátu bez výstupního otvoru na povrchu preparátu k uvolňování léku může být použito bubnového potahování. V mechanismu bubnového potahování může být přípravek pro tvorbu semipermeabilní membrány přichycen (potažen) rozprašováním semipermeabilní membrány na povrch dvouvrstvého lisovaného jádra složeného z přítlačné vrstvy a vrstvy léku, která se točí v bubnu. Potahování shora uvedeného lisovaného jádra semipermeabilní membránou je možné provést obecně známými a běžnými technikami. Po potažení semipermeabilní membrány následuje její sušení v sušárně s řízeným provzdušňováním nebo v sušárně, ve které jsou regulovány teplota a vlhkost, načež rozpouštědlo(a) používaná pro potahování mohou

být odstraněna z preparátu. Podmínky sušení zde používané mohou být vhodně vybrány v závislosti na dostupném zařízení, podmínkách daného prostředí, rozpouštědle, potahovacím prostředkem, tloušťce vrstvy, atd.

Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním může být vyrobena známým způsobem. Například může být přípravek vyroben technikou vlhké granulace, při které se používá organické rozpouštědlo, např. denaturovaný bezvodý alkohol jako roztok pro granulaci, následně se smíchá lék a nosič pro farmaceutickou kompozici s postupným uvolňováním. Další složky mohou být rozpuštěny v části roztoku pro granulaci, např. shora uvedené rozpouštědlo a vlhká směs, která se připraví odděleně, poté postupně přidávány do směsi léku společně s kontinuálním mícháním v míchacím stroji. Po této operaci se přidává roztok pro granulaci do té doby, dokud nevznikne vlhká směs. Vlhká bloková směs se nechá procházet skrz filtr, který se předem umístí na patro pece. Pak se směs nechá sušit v sušárně s řízeným provzdušňováním při teplotě v rozmezí od asi 24 °C do 35 °C po dobu od asi 18 do 24 hodin. Po této operaci se vysušené partikule třídí podle velikosti a k těmto lékovým částicím se přidá lubrikans, např. stearát hořečnatý. Následně se tyto partikule vloží do kulového porcelánového mlýnu a jemně rozmělní po dobu asi 10 minut. Přípravek se pak lisuje do vrstev pomocí např. Manesty (registrovaná ochranná známka) lisovacího stroje nebo Korsch LCT lisovacího stroje. Ve dvouvrstevném jádru se vrstva obsahující lék lisuje a vlhká směs přítlačné vrstvy přípravku, která je vyrobena podobným způsobem, se lisuje do vrstvy obsahující lék. Jeden nebo více otvorů je/ještě otevřeny na konci vrstvy léku preparátu. K finalizaci preparátu může být použita, pokud je třeba, ve vodě rozpustná vrchní vrstva (která může být buď obarvená (např. vrstva obarvená Opadry)) nebo prostupná.

Ve farmaceutickém preparátu s postupným uvolňováním je vytvořen alespoň jeden výstupní otvor, který uvolňuje lék rovnoměrně z preparátu v součinnosti s lisovaným jádrem. Výstupní otvor může být vytvořen buď během výroby preparátu nebo díky uvolňování léku z preparátu ve vodném prostředí. Termín "výstupní otvor", "vstupní otvor" nebo "vstupní otvor pro lék" a jiné obdobné termíny používané v předloženém řešení zahrnují termíny, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z pasáže, vstupu, otvoru a kanálku. Vyjádření dále zahrnuje vstup vytvořený polymerem nebo látkou, která je erodována, rozpuštěna nebo zapuštěna z vnějšího povrchu. Látka nebo polymer může také zahrnovat pórotvornou látku mající schopnost odstranit tekutiny vybrané ze skupiny sestávající z např. vnikající poly(glykolové kyseliny) nebo poly(mléčné kyseliny); želatinózního vlákna; vodu odstraňujícího poly(vinylalkoholu); a vnikající sloučeniny, např. anorganická a organická sůl, oxid nebo sacharid. Výstupní otvor(y) je/ještě vytvořeny instalací výstupního otvoru(ů) s malým průměrem(y) v takové velikosti, že jedna nebo více složek vybraných ze skupiny sestávající z sorbitolu, laktózy, fruktózy, glukózy, mannózy, galaktózy, talózy, chloridu sodného, chloridu draselného, citrátu sodného a mannitolu je/ještě perkolovány takovým způsobem, aby byla možná regulace konstantního uvolňování léku. Výstupní otvor může nabývat jakýkoliv tvar, např. kruh, obdélník, čtverec, elipsu, atd., pro předem stanovené uvolňování léku z preparátu. V preparátu je/ještě vytvořeny jeden nebo více výstupních otvorů v předem stanoveném intervalu, nebo nesoucích jeden nebo více povrchů preparátu. Průměr výstupního otvoru není nijak omezen jen do té míry, do které je zajištěna regulace uvolňování léku v součinnosti s lisovaným jádrem, ale výhodně se průměr pohybuje v rozmezí od 0,3 mm do 0,6 mm. Pro tvorbu výstupního otvoru může být použit způsob výroby díry zahrnující prostoupení semipermeabilní membrány, včetně mechanického a laserového způsobu výroby díry. Výstupní otvor a přístroj pro jeho výrobu je uveden v patentu US 3 916 899 patřící Theeuwes a Higuchi a v patentu US 4 088 864 patřící Theeuwes, *et al.* a v předloženém užitém vzoru, přičemž veškerý obsah je zde uveden jako odkaz.

(C) Preparát na bázi gelu, ve kterém je kombinován velký počet pryskyřic

Nosič používaný pro farmaceutickou kompozici s postupným uvolňováním obsahuje excipient s postupným uvolňováním a s pryskyřicí na bázi heteropolysacharidu a homopolysacharid, který je schopný tvořit příčné vazby (zesíťování) s pryskyřicí na bázi heteropolysacharidu, pokud je vystaven tekutému prostředí; inertní ředící roztok vybraný např. z monosacharidu, disacharidu, vícemocnému alkoholu a jejich směsi; a farmaceuticky přijatelný, ve vodě rozpustný kationak-

tivní zesíťovadlo pro získání vlastností postupného uvolňování léku alespoň po dobu asi 24 hodin, pokud je preparát vystaven prostředí tekutin. Termín "prostředí tekutiny" zahrnuje vedle tělesných tekutin, např. krve a žaludečních tekutin, používání vodného roztoku např. pro *in vitro* rozpouštěcí test.

- 5 Jak je uvedeno v patentech US 4 994 276, 5 128 143 a 5 135 757 má heterodispergující excipient, který obsahuje kombinaci homopolysacharidu a heteropolysacharidu vykazující synergizmus, např. kombinace dvou nebo více pryskyřic na bázi polysacharidu, vyšší viskozitu než kterákoliv samotná pryskyřice, což vede k rychlé hydrataci a tím i k rychlejšímu vzniku gelu, který je navíc pevnější.
- 10 Termín "heteropolysacharid" používaný v předloženém řešení je definován jako polysacharid rozpustný ve vodě, který obsahuje dva nebo více sacharidových jednotek. Heteropolysacharid není nijak specificky omezen jen do té míry, do které má rozvětvený řetězec nebo spirální steric-kou konfiguraci, vynikající absorpční vlastnosti pro vodu a viskozitu. Mezi výhodné heterosacharidy patří xanthanová pryskyřice a její deriváty, např. dezacylovaná xanthanová pryskyřice, karboxymethylether a propylenglykol. Výhodný je heteropolysacharid mající vysokou molekulovou hmotnost ($> 10^6$) a xanthanová pryskyřice.

Termín "homopolysacharid" používaný v předloženém řešení je definován jako jednoduchý polysacharid obsahující jeden druh monosacharidu. Homopolysacharid není nijak specificky omezen jen do té míry, do které je schopný tvořit příčné vazby (zesíťení) s heteropolysacharidem.

20 Jako homopolysacharid může být uvedena pryskyřice na bázi galaktomannanu (polysacharid obsahující pouze mannózu a galaktózu). Výhodná je pryskyřice z lusku rohovníku, kde galaktóza je substituována mannózou v relativně vysokém měřítku.

Mezi kombinace "heteropolysacharidu" s "homopolysacharidem" patří kombinace pryskyřice na bázi xanthanu s pryskyřicí z lusku rohovníku, která je výhodná. Směsný poměr "heteropolysacharidu" s "homopolysacharidem" není nijak specificky omezen jen do té míry, do které je účinný pro získání požadované síly gelu. Poměr pryskyřice na bázi heteropolysacharidu ku galaktomannanu se pohybuje od asi 3 : 1 do asi 1 : 3, výhodněji asi 1 : 1.

Homopolysacharid není nikterak omezen jen na pryskyřici na bázi galaktomannanu a excipient s postupným uvolňováním obsahuje od asi 1 do asi 99 hmotn. % pryskyřice na bázi heteropolysacharidu a asi 99 až 1 hmotn. % pryskyřice na bázi homopolysacharidu. Směsný poměr pryskyřice se pohybuje od asi 30 do asi 60 hmotn. %, výhodně od asi 35 do asi 50 hmotn. % z celkové hmotnosti farmaceutické kompozice s postupným uvolňováním.

Poměr tamsulosinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli vůči pryskyřici se obvykle pohybuje od asi 1 : 1 do asi 1 : 5, výhodně od asi 1 : 1,5 do asi 1 : 4.

35 Používané ve vodě rozpustné, kationaktivní zesíťovadlo není nijak specificky omezeno jen do té míry, do které zůstává farmaceuticky přijatelné a obsahuje monovalentní nebo polyvalentní kation kovu. Výhodné příklady spojovacího prostředku zahrnují anorganické soli, např. soli s alkalickým kovem a/nebo kovem alkalické zeminy, např. sulfát, chlorid, borát, bromid, citrát, acetát a laktát. Konkrétněji zahrnují příklady spojovacího prostředku síran vápenatý, chlorid sodný, síran draselný, uhličitan sodný, chlorid lithný, fosforečnan draselný, boritan sodný, bromid draselný, 40 fluorid draselný, hydrogenuhličitan sodný, chlorid vápenatý, chlorid hořečnatý, citran sodný, acetát sodný, laktát vápenatý, síran hořečnatý a fluorid sodný. Jako polyvalentní kation kovu uvedený výše je výhodný divalentní kation. Mezi výhodné soli patří síran vápenatý nebo chlorid sodný.

45 Použité množství ve vodě rozpustného kationaktivního zesíťovadla se výhodně pohybuje v rozmezí od asi 1 do asi 20 hmotn. % z celkové hmotnosti farmaceutické kompozice s postupným uvolňováním. Nejvýhodněji je množství spojovacího prostředku asi 10 hmotn. % z celkového hmotnosti farmaceutické kompozice.

Inertní ředící roztok není nijak specificky omezen jen do té míry, do které je farmaceuticky přijatelný. Příklady ředících roztoků zahrnují cukry, včetně mono- a di-sacharidů, vícemocný alkohol, derivát celulózy a/nebo směs shora uvedených. Konkrétněji se jedná například o sacharózu, dextrózu, laktózu, jemně krystalickou celulózu, hydroxypropylmethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, karboxymethylcelulózu, fruktózu, xylitol, sorbitol a jejich směsi. Pro přípravu např. laktózy, dextrózy, sacharózy a jejich směsí je výhodné použít rozpustný ředící roztok.

Shora uvedená farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním může být vyrobena ve formě farmaceuticky přijatelné pevné látky pro farmaceutické perorální dávkování, například jako tableta. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním zahrnuje: (1) sušení pryskyřice na bázi heteropolysacharidu a homopolysacharidu, který je schopný pryskyřici na bázi heteropolysacharidu umožnit zesítnění, pokud je vystaven prostředí okolních tekutin, a smíchání v požadovaném poměru společně s farmaceuticky přijatelným inertním rozpouštědlem, (2) poté je směs podrobena vlhké granulaci, (3) granule se suší, (4) sušené granule se rozemelou na prášek, čímž se získá excipient s postupným uvolňováním s požadovanou velikostí částic, pak se výsledný excipient s postupným uvolňováním (5) granuluje společně s tamsulosinem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí, (6) výsledné granule se suší, pak (7) se k tomuto přidá inertní excipient (např. lubrikans) a směs se pak např. (8) lisuje tlakem na tablety. V dalším provedení se směs excipientu s postupným uvolňováním a tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl granulují společně s roztokem hydrofobní látky v takovém množství, které je dostatečné pro zpomalení jeho hydratace bez zničení pryskyřice. Poté se k tomuto přidá inertní excipient (např. lubrikans) a směs se například upraví do formy tablet lisováním tlakem.

Vlhká granulace zahrnuje homogenní smíchání předem stanovených množství pryskyřice na bázi heteropolysacharidu, pryskyřice na bázi homopolysacharidu, kationaktivního zesíťovačla a inertního ředícího prostředku, pak se přidá zvlhčovací prostředek, např. voda, propylenglykol, glycerol nebo alkohol, takto připravené vlhké aglomeráty se suší a suché aglomeráty se rozemelou na prášek ve standardním přístroji, čímž se připraví granule s předem stanovenou velikostí částic.

Jako lubrikans lze uvést kyselinu stearovou, stearát hořečnatý, stearát vápenatý, stearylumarát sodný, atd. Výhodné lubrikans je stearylumarát sodný (Edward Mendell Co., Inc.; obchodní označení: PruvR). Množství aplikovaného lubrikans se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 3 hmotn. % z celkové hmotnosti farmaceutické kompozice s postupným uvolňováním. Způsob aplikace hydrofobní látky s excipientem s postupným uvolňováním zahrnuje například metodu, ve které se provádí další granulace společně se shora uvedenými granulemi s roztokem hydrofobní látky, která se rozpustí a/nebo disperguje v organickém rozpouštědle.

Hydrofobní látka zahrnuje například ethylcelulózu, polymer nebo kopolymer na bázi kyseliny akrylové a/nebo methakrylové, hydrogenovaný rostlinný olej, zein a farmaceuticky přijatelnou látku na bázi hydrofobní celulózy, např. alkylcelulózu. Množství přidávané hydrofobní látky se pohybuje výhodně v rozmezí od asi 1 do asi 20 hmotn. %, výhodněji od asi 3 do asi 12 hmotn. %, ještě výhodněji od asi 5 do asi 10 hmotn. %, z celkové hmotnosti farmaceutické kompozice s postupným uvolňováním.

Příkladem nejlepší kombinace složek je pryskyřice na bázi xanthanu jako "heteropolysacharid" a pryskyřice z lusku rohovníku jako "homopolysacharid" ve směsném poměru asi 1 : 1 aplikovaná v množství od asi 35 do asi 50 hmotn. % z celkové hmotnosti farmaceutické kompozice s postupným uvolňováním a dohromady s ne více než asi 10 hmotn. % síranu vápenatého jako "ve vodě rozpustného kationaktivního zesíťovačla", asi 35 hmotn. % dextrózy jako "inertního ředícího roztoku" a asi 5 až asi 10 hmotn. % ethylcelulózy jako "hydrofobní látky".

(D) Vícevrstvá tableta obsahující geometricky uspořádanou vrstvu léku a vrstvu(y) regulující uvolňování

Používaný nosič pro farmaceutickou kompozici s postupným uvolňováním zahrnuje vrstvu obsahující lék a vrstvu(y) regulující uvolňování a má následující složení:

a) první vrstva (vrstva 1), která je vyrobena lisováním směsi nebo granulí obsahujících 5 až 90 hmotn. % (výhodně 10 až 85 hmotn. %) ve vodě rozpustného polymeru ve vrstvě, má vlastnosti, jež ji umožňují při kontaktu s tekutinami prostředí bobtnat;

5 b) druhá vrstva (vrstva 2), která obsahuje ve vodě rozpustný polymer a další pomocné látky a tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl (výhodně hydrochlorid), přičemž tato vrstva je přímo spojena s první vrstvou a má vhodné vlastnosti co se týče kompresibility a je dimenzována pro uvolňování fyziologicky aktivní látky v předem stanovené době; a pokud je třeba

10 c) třetí vrstva (vrstva 3), která je přichycena k vrstvě 2 a obsahuje ve vodě rozpustný polymer, jenž obecně zgelatinizuje a/nebo nabobtná a následně dojde k volnému rozpadu. Tato vrstva řídí uvolňování tamsulosinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli (výhodně hydrochlorid) z vrstvy 2. "Tekutiny prostředí" zahrnují vodný roztok, např. roztok používaný pro rozpouštěcí testy, kromě tělesných tekutin, např. krve, žaludečních tekutin a intestinálních tekutin.

15 Jak je uvedeno v patentu US 4 839 177 a patentu US 5 422 123, shora uvedený farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním se vyznačuje tím, že vrstva 2 obsahující lék je vložena mezi vrstvu 1 a vrstvu 3, ve kterých není lék obsažen nebo je případně obsažen, čímž dochází k regulaci uvolňování léku z farmaceutického preparátu. Navíc, jak je uvedeno v patentu US 5 780 057 a patentu US 6 149 940, se ví, že ve shora uvedeném farmaceutickém přípravku s postupným uvolňováním alespoň jedna vrstva 1 a vrstva 3 rychle expanduje, pokud se dostane do 20 kontaktu s tělesnými tekutinami, poté expanduje vrstva 2, nebo jinými slovy objem farmaceutické kompozice se výrazně zvýší, na základě čehož dojde k zadržení farmaceutické kompozice v žaludku na delší dobu a většina obsažené aktivní složky se uvolňuje a absorbuje v horní části gastrointestinálního traktu řízeným způsobem.

25 Vrstva 1 a vrstva 3 mohou mít stejné složení a stejné funkční charakteristické vlastnosti nebo mohou mít různé složení a různé charakteristiky. Pokud vrstva 1 a vrstva 3 mají stejné funkční charakteristiky a složení, jejich množství a tloušťka okolo vrstvy 2 může být změněna. Alespoň jedna vrstva 1 a vrstva 3 funguje jako bariéra pro uvolňování aktivní složky, nebo jinými slovy je nepermeabilní, díky čemuž tamsulosin nebo jeho sůl (výhodně hydrochlorid) obsažený ve vrstvě 2 není uvolňován nebo difundován a alespoň jedna z vrstev má charakteristické vlastnosti, v 30 důsledku kterých rychle expanduje, nebo jinými slovy její objem se rychle zvýší. Vrstva 3 případně obsahuje lék, tzn. že je možné dodatečně dosáhnout uvolňování léku, které je odlišné od vrstvy 2.

Množství tamsulosinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli (výhodně hydrochlorid) je uvedeno výše.

35 Ve vodě rozpustný polymer používaný ve vrstvě 1, vrstvě 3 a vrstvě 2 není nijak specificky omezen do té míry, do které je farmaceuticky přijatelný a biokompatibilní. Tento ve vodě rozpustný polymer se postupně rozpouští a/nebo postupně gelatinizuje ve vodné tekutině a/nebo může zgelovatět rychle nebo jinou rychlostí a poté případně dezintegrovat. Specifické příklady takového ve vodě rozpustného polymeru jsou hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza s molekulovou hmotností v rozmezí od 1 000 do 4 000 000, hydroxypropylcelulóza s molekulovou hmotností v rozmezí od 2 000 do 2 000 000, polymer na bázi karboxyvinylu, chitosan, mannan, galaktomannan, xanthan, karagenan, amyláza, kyselina alginová nebo sůl nebo její derivát, pektin, akrylát, methakrylát, kopolymer na bázi akrylové/methakrylové kyseliny, vícesytný anhydrid, polyaminokyselina, polymer na bázi poly(methyl(vinyl)ether/anhydrid kyseliny maleinové), polyvinylalkohol, glukan, skleroglukan, karboxymethylcelulóza a její derivát, ethylcelulóza, methylcelulóza a běžné, ve vodě rozpustné deriváty celulózy. Výhodným příkladem je hydroxypropylmethylcelulóza s molekulovou hmotností v rozmezí od 3 000 do 40 2 000 000. Aplikované množství vrstvy 1 a vrstvy 3 z celkového hmotnostního množství se obvykle pohybuje od 5 do 90 hmotn. %, výhodně od 10 do 85 hmotn. %, ještě výhodněji od 20 do 80 hmotn. %. Aplikované množství ve vodě rozpustného polymeru ve vrstvě 2 z celkového 50 hmotnostního množství se obvykle pohybuje v rozmezí od 5 do 90 hmotn. %, výhodněji od 10 do 85 hmotn. %.

K rychlému zvýšení objemu farmaceutického preparátu obsahujícího shora uvedený, ve vodě rozpustný polymer během přípravy vrstvy 1 a vrstvy 3 je možné použít ve vodě rozpustný excipient, který usnadňuje stupeň zvlhčení vrstev. Je výhodné, aby tento ve vodě rozpustný excipient byl vybrán ze skupiny tzv. superdezintegračních excipientů, např. zesítený polyvinylpyrrolidon, nízkomolekulární nebo středněmolekulární hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza, zesítená sodná sůl karboxymethylcelulózy, kraboxymethylový škrob a jeho sůl, kopolymer na bázi divinylbenzenu/methakrylátu draselného, atd. Směsné množství excipientu není větší než 1 až 90 hmotn. %, výhodně 5 až 50 hmotn. % z vrstvy. Pokud je třeba, může být pro zlepšení smáčecích vlastností použit surfaktant (anionaktivní, kationaktivní a neionogenní), díky čemuž jsou tekutiny prostředí a tablety více kompatibilní a následně i farmaceutická kompozice, konkrétně vrstva tvořící gel, může rychle zgelovatět. Příklady takové látky zahrnují laurylsulfát sodný, ricinolát sodný, tetradekulsulfonát sodný, dioktylsulfosukcinát sodný, cetomagrogol, poloxamer, glycerolmonostearát, polysolvát, sorbitanmonolaurát, lecithiny a kterékoliv jiné farmaceuticky přijatelné surfaktanty. Pokud je třeba, je také možné použít jinou látku modifikující hydrataci. Taková látka je vybrána z hydrofilních ředících roztoků, např. mannitolu, laktózy, škrobu získaného z různých materiálů, sorbitolu, xylitolu, mikrokrytalické celulózy a/nebo látky, která obecně usnadňuje permeaci vody nebo vodné tekutiny do farmaceutické kompozice; nebo hydrofobního ředícího roztoku, např. ethylcelulóza, glycerolmonostearát, palmitát, hydrogenovaný nebo nehydrogenovaný rostlinný olej (např. hydrogenovaný ricinový olej, vosk, monoglycerid, diglycerid a triglycerid), atd., který zpomaluje permeaci vody nebo vodné tekutiny do farmaceutického preparátu. Výhodně je žádoucí vybrat ethylcelulózu nebo hydrogenovaný rostlinný olej jako hydrofobní ředící roztok. Množství hydrofobních ředících roztoků ve vrstvě 1 a vrstvě 3 se obvykle pohybuje v rozmezí od 1 do 60 hmotn. %, výhodně od 5 do 40 hmotn. %, výhodněji od 10 do 30 hmotn. % z jeho celkového množství.

Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním může obsahovat lubrikans, např. stearát hořečnatý, talek, kyselinu stearovou, glycerolmonostearát, polyoxyethylenglykol mající molekulární hmotnost v rozmezí od 400 do 7 000 000, hydrogenovaný ricinový olej, glycerolbehenát, monoglycerid, diglycerid, triglycerid, atd.; fluidizační prostředek, např. koloidní oxid křemičitý nebo kterýkoliv jiný oxid křemičitý; pojiva; pufrý; absorpční činidla; a jiná farmaceuticky přijatelná aditiva.

Tableta obsahující farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním je vyrobena například způsobem, ve kterém je prášek a/nebo partikule je/jsou smíchány známou výrobní technologií a následně lisováním. Farmaceutická kompozice obsahující dvě nebo tři vrstvy (např. tableta) může být vyrobena známou metodou tabletování. Tableta podle předloženého vynálezu může být vyrobena např. na rotačním lisu, který je schopný vyrobit "vícevrstvé" tablety. Tlak při lisování tablet se obvykle pohybuje v rozmezí od 7 do 50 kN (kilonewtony). Při výrobě tablet v malém měřítku je také možné, aby prášek a/nebo partikule byla(y) připraveny pomocí hmoždíře a paličky. Tablety obsahující dvě nebo tři vrstvy jsou vyrobeny na tabletovacím přístroji s lisem na oleji. Tloušťka každé vrstvy tablety se může lišit v závislosti na množství aktivní složky, ačkoliv se výhodně pohybuje v rozmezí od 0,2 do 8 mm, výhodněji od 1 do 4 mm. Na farmaceutická kompozice (např. tabletě) podle předloženého řešení může být aplikována potahovací vrstva s polymerním materiálem kvůli například ochraně tablety nebo zpomalení prvotního uvolňování aktivní složky, která se uvolnila z farmaceutické kompozice. Potahovací vrstva může být rozpustná v kyselém roztoku nebo může mít takovou permeabilitu, aby po předem stanovené době tableta uvolňovala aktivní složku. Taková potahovací vrstva může být aplikována známým způsobem za použití organického nebo vodného roztoku.

Farmaceutická kompozice (např. tableta) rychle zvyšuje svůj objem při kontaktu s tekutinami a/nebo gastrointestinálními tekutinami. Samotný přírůstek objemu může být rozhodující a limitovaný v jediné vrstvě nebo několika vrstvách v tabletě. Taková farmaceutická kompozice (např. tableta) se vyznačuje tím, že po 2 hodinách se objem alespoň jedné vrstvy zvyšuje na 1,5násobek, výhodně alespoň na 3násobek původního objemu. Farmaceutická kompozice může být ve formě tablety, malých tablet nebo želatinové kapsle obsahující malé tablety. Také je

možné, aby alespoň dvě malé tablety byly kombinovány ve stejném farmaceutickém přípravku. Mohou být například baleny do kapsle oplátkového nebo želatinového typu. Pokud farmaceutická kompozice obsahuje malé tablety, pak každá z nich může mít různé nebo stejné složení.

(E) Forma gastroenteritivního dávkování s bobtnajícím polymerem(y)

- 5 Nosič používaný pro farmaceutickou kompozici s postupným uvolňováním obsahuje vysokomolekulární, ve vodě rozpustný polymer, který po absorpci vody bobtná. Takový polymer může být používán buď jako takový nebo v kombinaci.

Nosič používaný pro farmaceutickou kompozici s postupným uvolňováním je uveden např. v patentu US 6 340 475, v patentu US 5 972 389, v patentu US 5 582 837 a v patentu US 10 5 007 790 a v předloženém řešení, přičemž veškerý obsah z výše popsaných patentů je zde uveden jako odkaz.

15 "Vysokomolekulární, ve vodě rozpustný polymer, který po absorpci vody bobtná" není nijak specificky omezen jen do té míry, do které je farmaceuticky přijatelný, bobtná bez omezení po absorpci vody a je schopný uvolňovat lék postupným způsobem. Samotný polymer je výhodně polymer s hmotnostně střední molekulovou hmotností, která není menší než asi 4 500 000, výhodně polymer s hmotnostně střední molekulovou hmotností v rozmezí od 4 500 000 do asi 10 000 000, ještě výhodněji polymer s hmotnostně střední molekulovou hmotností v rozmezí od asi 5 000 000 do asi 8 000 000.

20 Pokud jde o polymery jako takové, zahrnují polymer na bázi celulózy a jejího derivátu, polysacharid a jeho derivát, polyalkylenoxid a zesítnou polyakrylovou kyselinu a její derivát. V předloženém řešení termín "celulóza" znamená lineární polymer anhydroglukózy. Výhodný polymer na bázi celulózy je polymer na bázi alkylem substituované celulózy, který je rozpustný v gastrointestinálním traktu. Výhodný alkylem substituovaný derivát celulózy je takový derivát, který je 25 pokaždé substituovaný C₁₋₃alkylovou skupinou. Příklady takového polymeru zahrnují methylcelulózu, hydroxymethylcelulózu, hydroxyethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu a karboxymethylcelulózu. Výhodná viskozita zahrnuje případ, ve kterém se viskozita 2% vodného roztoku při teplotě 20 °C pohybuje v rozmezí od asi 1 do asi 1100 Pa.s. Jiný typ zahrnuje případ, ve kterém se viskozita 1% vodného roztoku při teplotě 20 °C pohybuje 30 v rozmezí od asi 10 do asi 40 Pa.s. Zejména výhodná alkylem substituovaná celulóza je hydroxyethylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza. V současné době je výhodnou hydroxyethylcelulózou Natrasol (registrovaná ochranná známka) 250 HX NF.

V rámci jednoho výhodného provedení polymeru může být uveden derivát polyalkylenoxidu, výhodněji je polyalkylenoxid polyethylenoxid, což je lineární polymer z nesubstituovaného ethylenoxidu. Výhodný polyethylenoxid má hmotnostně střední molekulovou hmotnost v rozme- 35 zí od asi 900 000 do asi 8 000 000. Výhodné rozmezí viskozity zahrnuje případ, ve kterém se viskozita 2% vodného roztoku při teplotě 20 °C pohybuje v rozmezí od asi 0,50 do asi 20 000 Pa.s. V současné době lze uvést jako výhodný polyethylenoxid Polyox (registrovaná obchodní značka) a Grade WSR Coagulant a Grade WSR 303.

40 Další příklady takového polymeru zahrnují přirozené i modifikované (semisyntetické) pryskyřice na bázi polysacharidu, např. dextran, xanthanová pryskyřice, gellanová pryskyřice, welanová pryskyřice a rhamsanová pryskyřice, přičemž xantahnová pryskyřice je preferována. Zesítná polyakrylová kyselina s nejvyšší prospěšností má stejné vlastnosti jako shora uvedený polymer na bázi alkylem substituované celulózy a polymer na bázi polyalkylenoxidu. Výhodná zesítná polyakrylová kyselina je taková, která tvoří 1% vodný roztok při teplotě 25 °C s viskozitou po- 45 pohybující se v rozmezí od 40 do asi 400 Pa.s. V současné době patří mezi výhodné příklady Carbopol (registrovaná ochranná známka) NF grade 971 P, 974 P a 934 P nebo Water lock (registrovaná ochranná známka), což je kopolymer škrobu, akrylátu a akrylamidu.

Poměr hmotnosti tamsulosinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli vůči "vysokomolekulárnímu, ve vodě rozpustnému polymeru, který bobtná po absorpci vody" se pohybuje v rozmezí od

asi 15 : 85 do asi 80 : 20, výhodně od asi 30 : 70 do asi 80 : 20, výhodněji v rozmezí od asi 30 : 70 do asi 70 : 30.

Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním je vyráběn ve formě farmaceuticky přijatelné pevné látky pro perorální dávkování, například jako tableta, partikule nebo částice, které je možné uzavřít do tablety nebo kapsle. V současné době je výhodná forma dávkování například taková, při níž se dva nebo tři polymerní partikule (pelety) obsahující lék uzavřou v želatinové kapsli č.0. Výhodná velikost pelety pro uzavírání dvou pelet v želatinové kapsli č.0 má v průměru od asi 6,6 mm do asi 6,7 mm (nebo běžněji od 6,5 mm do 7 mm) a délka činí 9,5 mm nebo 10,25 mm (nebo běžněji 9 mm až 12 mm). Výhodná velikost pelety pro uzavírání tří pelet v želatinové kapsli č.0 má v průměru od asi 6,6 mm do asi 7 mm. Výhodná velikost pelety pro uzavírání dvou pelet v želatinové kapsli č.00 má v průměru 7,5 mm a délku 11,5 mm. Výhodná velikost pelety pro uzavírání tří pelet v želatinové kapsli č.00 má v průměru 7,5 mm a délku 7,5 mm. Mezi další výhodné formy dávkování v současnosti patří tableta mající délku v rozmezí od 18 mm do 22 mm, šířku od 6,5 mm do 7,8 mm a výšku od 6,2 mm do 7,5 mm, přičemž výhodná kombinace délky, šířky a výšky tablety činí 20 mm v délce, 6,7 mm v šířce a 6,4 mm ve výšce. Shora uvedené příklady nejsou omezením, tzn. že tvar a velikost může být podle obsahu změněna.

Granulovaná směs léku/polymeru nebo polymerní matrice, ve které je lék impregnován, může být vyrobena různými technikami míchání, jemného mletí a výroby, které jsou obecně známé. Například může být uvedeno přímé lisování nebo injekce nebo lisování pod tlakem za použití vhodného lisovadla. Během lisování pod tlakem může být přidáno lubrikans. Jako lubrikans lze uvést kyselinu stearovou, stearát hořečnatý, stearát vápenatý, stearylformarát sodný, atd., zejména výhodný je stearát hořečnatý. Směsný poměr lubrikans z celkové hmotnosti přípravku s postupným uvolňováním se pohybuje v rozmezí od 0,25 do 3 hmotn. %, výhodně je menší než 1 hmotn. %. Jako další lubrikans lze uvést hydrogenované rostlinné oleje, přičemž výhodný je triglycerid hydrogenované a purifikované stearové kyseliny a palmitové kyseliny a jejich směsný poměr z celkové hmotnosti farmaceutické kompozice s postupným uvolňováním se pohybuje v rozmezí od asi 1 do 5 hmotn. %, nebo nejméně výhodněji je asi 2 hmotn. %.

Optimální kombinace shora uvedených složek zahrnuje smíchání polyethylenoxidu hmotnostně střední molekulovou hmotností v rozmezí od asi 2 000 000 do asi 7 000 000 jako "vysokomolekulárního, ve vodě rozpustného polymeru bobtnajícího po absorpci vody" v množství pohybujícím se v rozmezí od asi 90 do asi 97 hmotn. % z celkové hmotnosti farmaceutické kompozice s postupným uvolňováním a stearátu hořečnatého jako "lubrikans" v množství, které je menší než asi 2 hmotn. % z celkové hmotnosti farmaceutické kompozice s postupným uvolňováním. Například lze uvést kombinaci dvou druhů ve vodě rozpustných polymerů, smíchání polyethylenoxidu s hmotnostně střední molekulovou hmotností pohybující se v rozmezí od asi 900 000 do asi 7 000 000 a hydroxypropylmethylcelulózy s viskozitou pohybující se v rozmezí od asi 3 do 100 Pa.s jako 2% vodného roztoku ve směsném poměru kolem 1 : 1 v množství asi 48 hmotn. % (pokaždé).

(F) Matrixový preparát s polymerem rozpustným ve vodě

Matrice tablety obsahující ve vodě rozpustné polymery je farmaceutický preparát s postupným uvolňováním, ve kterém je lék rovnoměrně dispergován v polymerních substrátech rozpustných ve vodě, např. hydroxypropylmethylcelulóza.

Matrixový preparát je uveden např. ve zveřejněném dokumentu WO 93/16 686, veškerý obsah ve výše uvedené přihlášce je zde uveden jako odkaz.

V případě, kdy je hydroxypropylmethylcelulóza, což je ve vodě rozpustný polymer, hydratována při kontaktu s vodou a vytváří vrstvu hydrogelu na povrchu tablety. Jakmile se vrstva gelu obsahující lék vzniklá na povrchu tablety postupně rozpouští a eroduje, je lék uvolňován. Tableta podle předloženého řešení má takové charakteristické vlastnosti, při kterých se lék uvolňuje po-

stupným způsobem při opakovaném kontaktu s vodou, tvorbou vrstvy gelu obsahující lék a rozpouštěním a rozmýváním vrstvy gelu.

Farmaceutický preparát s postupným uvolňováním má takové charakteristické vlastnosti, při kterých jsou excipienty s postupným uvolňováním obsahující ve vodě rozpustné polymery rovnoměrně dispergovány společně s dalšími inertními ředícími roztoky a fyziologicky aktivní složkou. Ve vodě rozpustné substráty nejsou nijak specificky omezeny jen do té míry, do které jsou schopné postupně zgelovatět a/nebo erodovat a/nebo rozpouštět a/nebo dezintegrovat po jejich expozici tekutinám prostředí. Příklady takového ve vodě rozpustného substrátu zahrnují hydroxypropylmethylcelulózu, hydroxymethylcelulózu, hydroxyethylcelulózu s molekulovou hmotností v rozmezí od 1 000 do 4 000 000, hydroxypropylcelulózu s molekulovou hmotností v rozmezí od 2 000 do 2 000 000, polymer na bázi karboxyvinylu, chitosan, mannan, galaktomannan, xanthan, karagenan, amylázu, kyselinu alginovou a její sůl a derivát, pektin, akrylát, methakrylát, kopolymer na bázi akrylové/methakrylové kyseliny, anhydrid vícesytné kyseliny, polyaminokyselinu, polymer na bázi (methyl(vinyl)etheru/anhydridu maleinové kyseliny), polyvinylalkohol, glukán, skleroglukan, karboxymethylcelulózu a její derivát, ethylcelulózu, methylcelulózu a běžný, ve vodě rozpustný derivát celulózy. Výhodnými příklady jsou hydroxypropylmethylcelulóza s molekulovou hmotností v rozmezí od 1 000 do 2 000 000 nebo polymer na bázi karboxyvinylu, kde 0,5% vodný roztok (25 °C) má od 30 do 450 Pa.s. Výhodnější příklad zahrnuje hydroxypropylmethylcelulózu mající molekulovou hmotnost v rozmezí od 10 000 do 1 000 000 nebo polymer na bázi karboxyvinylu, kde viskozita 0,5% vodného roztoku (25 °C) se pohybuje v rozmezí od 40 do 400 Pa.s. Množství ve vodě rozpustného polymeru na jednotku preparátu se pohybuje v rozmezí od 5 do 95 hmotn. %, výhodně od 10 do 90 hmotn. %, výhodně od 30 do 85 hmotn. %.

Při výrobě farmaceutického preparátu jsou vhodně používány různé druhy excipientů pro farmaka. Excipienty pro farmaka nejsou nijak specificky omezeny jen do té míry, do které jsou farmaceuticky přijatelné a jsou používány jako aditiva pro farmaka. Například mohou být používány ředící roztoky, pojiva, dezintegrační agens, kyselé prostředky, pěnotvorné prostředky, umělá sladidla, vonné látky, lubrikans, barvicí prostředky, atd. Ředící roztok je vybrán ze skupiny následujících látek: mannitol, laktóza, škrob různého původu, sorbitol, xylitol, mikrokrytalická celulóza a/nebo ve vodě rozpustný ředící roztok, který obecně usnadňuje permeaci vody nebo vodné tekutiny do farmaceutického preparátu. Příklady pojiva zahrnují hydroxypropylmethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, polyvinylalkohol, methylcelulózu a arabskou gumu. Příklady dezintegračních agens zahrnují kukuřičný škrob, škrob, karmellózu vápenatou, karmellózu sodnou a nízkosubstituovanou hydroxypropylcelulózu. Příklady kyselého prostředku zahrnují kyselinu citrónovou, kyselinu vinnou a kyselinu jablečnou. Příklady pěnotvorných prostředků zahrnují hydrogenuhličitan sodný, atd. Příklady umělých sladidel zahrnují sodnou sůl sacharinu, bisdraselnou sůl glycyrrhizinu, aspartám, stevia a thaumatin. Příklady vonné látky zahrnují citron, limetu, pomeranč a menthol. Příklady lubrikans zahrnují stearát hořečnatý, stearát vápenatý, sacharózový ester mastné kyseliny, polyethylenglykol, talek a kyselinu stearovou. Jako farmaceutický excipient může být použit jediný excipient nebo dva nebo více excipientů dohromady.

Tableta obsahující farmaceutické kompozice může být vyrobena známou technikou. Taková tableta může být vyrobena metodou tabletování, která je velmi běžně používaná a je známa mezi odborníky v oboru. Obvykle se síla potřebná k lisování tablety pohybuje v rozmezí od 3 do 20 kN (kilonewtony). Pokud se tablety vyrábějí v malém měřítku, je také možné podle metody, která bude detailněji uvedena níže v příkladech, každý prášek a/nebo granule připravit jejich rozetřením v hmoždíři paličkou a následně vyrobit na tabletovacím přístroji s lisem na olej.

Způsob podání tamsulosinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle předloženého řešení, který snižuje nepříznivé účinky spojené s terapií nebo prevencí blokování α receptoru, může být proveden podle metody uvedené výše v detailním popisu předloženého užitečného vzoru týkajícího se farmaceutické kompozice s postupným uvolňováním.

Příklady provedení

Předložený užitečný vzor bude dále ilustrován na následujících příkladech, příkladech testů a experimentálních příkladech, ačkoliv předložený užitečný vzor není jimi nikterak limitován.

Příklad A (preparát tvořící hydrogel s postupným uvolňováním)

5 Příklad A-1

PEG 6000 (3,84 dílů) bylo rozpuštěno v 10,56 dílech vody za míchaní magnetickým míchadlem. K přípravě sprejové tekutiny bylo za míchaní magnetickým míchadlem suspendováno (částečně rozpuštěno) 1,6 dílů hydrochloridu tamsulosinu předem jemně rozemletého v kladivovém mlýnku (Sample Mill AP-S, pomocí 1-mm mřížky, vyrobený firmou Hosokawa Micron). Granulátor s fluidní vrstvou (Flow Coater, vyrobený firmou Furointo) byl naplněn PEG 6000 (56,16 dílů) a 300 díly PEO (název produktu: Polyox™ WSR-303, Dow Chemical) a shora připravená sprejová tekutina byla sprejována k vyrobení partikulí (podmínky: teplota přiváděného vzduchu 25 °C, rychlost stříkání 5 g/minutu a cyklus sprejování/sušení = 20 s/40 s). Poté byly partikule sušeny za teploty přiváděného vzduchu 40 °C po dobu 30 minut. Do 361,6 dílů sušených partikulí byl přidán stearát hořečnatý (1,8 dílů), směs byla míchána a lisována na rotačním tabletovacím stroji (HT P-22, vyrobený firmou Hata Tekkosho) k přípravě tablet majících průměrnou hmotnost 181,7 mg. Byly používány paličky s průměrem 8,5 mm a k přípravě preparátu s postupným uvolňováním podle předloženého řešení (tablety) byl vyvíjen lisovací tlak 3,923 kN/palička.

20 Příklad A-2

PEG 6000 (3,84 dílů) bylo rozpuštěno v 10,56 dílech vody za míchaní magnetickým míchadlem. K přípravě sprejové tekutiny bylo za míchaní magnetickým míchadlem suspendováno (částečně rozpuštěno) 1,6 dílů hydrochloridu tamsulosinu předem jemně rozemletého v kladivovém mlýnku (Sample Mill AP-S, pomocí 1-mm mřížky, vyrobený firmou Hosokawa Micron). Granulátor s fluidní vrstvou (Flow Coater, vyrobený firmou Furointo) byl naplněn PEG 6000 (76,16 dílů) a 400 díly PEO (název produktu: Polyox™ WSR-303, Dow Chemical) a shora připravená sprejová tekutina byla sprejována k vyrobení partikulí (podmínky: teplota přiváděného vzduchu 25 °C, rychlost stříkání 5 g/minutu a cyklus sprejování/sušení = 20 s/40 s). Poté byly partikule sušeny za teploty přiváděného vzduchu 40 °C po dobu 30 minut. Do 481,6 dílů sušených partikulí byl přidán stearát hořečnatý (2,4 dílů), směs byla míchána a lisována na rotačním tabletovacím stroji (HT P-22, vyrobený firmou Hata Tekkosho) k přípravě tablet majících průměrnou hmotnost 242 mg. Byly používány paličky s průměrem 9 mm a k přípravě preparátu s postupným uvolňováním podle předloženého řešení (tablety) byl vyvíjen lisovací tlak 3,923 kN/palička.

Příklad A-3

35 PEG 6000 (3,84 dílů) bylo rozpuštěno v 10,56 dílech vody za míchaní magnetickým míchadlem. K přípravě sprejové tekutiny bylo za míchaní magnetickým míchadlem suspendováno (částečně rozpuštěno) 1,6 dílů hydrochloridu tamsulosinu předem jemně rozemletého v kladivovém mlýnku (Sample Mill AP-S, pomocí 1-mm mřížky, vyrobený firmou Hosokawa Micron). Granulátor s fluidní vrstvou (Flow Coater, vyrobený firmou Furointo) byl naplněn PEG 6000 (96,16 dílů) a 500 díly PEO (název produktu: Polyox™ WSR-303, Dow Chemical) a shora připravená sprejová tekutina byla sprejována k vyrobení partikulí (podmínky: teplota přiváděného vzduchu 25 °C, rychlost stříkání 5 g/minutu a cyklus sprejování/sušení = 20 s/40 s). Poté byly partikule sušeny za teploty přiváděného vzduchu 40 °C po dobu 30 minut. Do 601,6 dílů sušených partikulí byl přidán stearát hořečnatý (3 díly), směs byla míchána a lisována na rotačním tabletovacím stroji (HT P-22, vyrobený firmou Hata Tekkosho) k přípravě tablet majících průměrnou hmot-

nost 302,3 mg. Byly používány paličky s průměrem 9,5 mm a k přípravě preparátu s postupným uvolňováním podle předloženého řešení (tablety) byl vyvíjen lisovací tlak 3,923 kN/palička.

Příklad A-4

PEG 6000 (3,84 dílů) bylo rozpuštěno v 10,56 dílech vody za míchaní magnetickým míchadlem. K přípravě sprejové tekutiny bylo za míchaní magnetickým míchadlem suspendováno (částečně rozpuštěno) 1,0 dílů hydrochloridu tamsulosinu předem jemně rozemletého v kladivovém mlýnku (Sample Mill AP-S, pomocí 1-mm mřížky, vyrobený firmou Hosokawa Micron). Granulátor s fluidní vrstvou (Flow Coater, vyrobený firmou Furointo) byl naplněn PEG 6000 (76,16 dílů) a 400 díly PEO (název produktu: Polyox™ WSR-303, Dow Chemical) a shora připravená sprejová tekutina byla sprejována k výrobě partikulí (podmínky: teplota přiváděného vzduchu 25 °C, rychlost stříkání 5 g/minutu a cyklus sprejování/sušení = 20 s/40 s). Poté byly partikule sušeny za teploty přiváděného vzduchu 40 °C po dobu 30 minut. Do 481,0 dílů sušených partikulí byl přidán stearát hořečnatý (2,4 dílů), směs byla míchána a lisována na rotačním tabletovacím stroji (HT P-22, vyrobený firmou Hata Tekkosho) k přípravě tablet majících průměrnou hmotnost 241,7 mg. Byly používány paličky s průměrem 9 mm a k přípravě preparátu s postupným uvolňováním podle předloženého řešení (tablety) byl vyvíjen lisovací tlak 3,923 kN/palička.

Příklad A-5

PEG 6000 (3,84 dílů) bylo rozpuštěno v 10,56 dílech vody za míchaní magnetickým míchadlem. K přípravě sprejové tekutiny bylo za míchaní magnetickým míchadlem suspendováno (částečně rozpuštěno) 2,0 dílů hydrochloridu tamsulosinu předem jemně rozemletého v kladivovém mlýnku (Sample Mill AP-S, pomocí 1-mm mřížky, vyrobený firmou Hosokawa Micron). Granulátor s fluidní vrstvou (Flow Coater, vyrobený firmou Furointo) byl naplněn PEG 6000 (76,16 dílů) a 400 díly PEO (název produktu: Polyox™ WSR-303, Dow Chemical) a shora připravená sprejová tekutina byla sprejována k výrobě partikulí (podmínky: teplota přiváděného vzduchu 25 °C, rychlost stříkání 5 g/minutu a cyklus sprejování/sušení = 20 s/40 s). Poté byly partikule sušeny za teploty přiváděného vzduchu 40 °C po dobu 30 minut. Do 482,0 dílů sušených partikulí byl přidán stearát hořečnatý (2,4 dílů), směs byla míchána a lisována na rotačním tabletovacím stroji (HT P-22, vyrobený firmou Hata Tekkosho) k přípravě tablet majících průměrnou hmotnost 242,2 mg. Byly používány paličky s průměrem 9 mm a k přípravě preparátu s postupným uvolňováním podle předloženého řešení (tablety) byl vyvíjen lisovací tlak 3,923 kN/palička.

Příklad A-6

PEG 6000 (3,84 dílů) bylo rozpuštěno v 10,56 dílech vody za míchaní magnetickým míchadlem. K přípravě sprejové tekutiny bylo za míchaní magnetickým míchadlem suspendováno (částečně rozpuštěno) 0,5 dílů hydrochloridu tamsulosinu předem jemně rozemletého v kladivovém mlýnku (Sample Mill AP-S, pomocí 1-mm mřížky, vyrobený firmou Hosokawa Micron). Granulátor s fluidní vrstvou (Flow Coater, vyrobený firmou Furointo) byl naplněn PEG 6000 (76,16 dílů) a 400 díly PEO (název produktu: Polyox™ WSR-303, Dow Chemical) a shora připravená sprejová tekutina byla sprejována k výrobě partikulí (podmínky: teplota přiváděného vzduchu 25 °C, rychlost stříkání 5 g/minutu a cyklus sprejování/sušení = 20 s/40 s). Poté byly partikule sušeny za teploty přiváděného vzduchu 40 °C po dobu 30 minut. Do 480,5 dílů sušených partikulí byl přidán stearát hořečnatý (2,4 dílů), směs byla míchána a lisována na rotačním tabletovacím stroji (HT P-22, vyrobený firmou Hata Tekkosho) k přípravě tablet majících průměrnou hmotnost 241,5 mg. Byly používány paličky s průměrem 9 mm a k přípravě preparátu s postupným uvolňováním podle předloženého řešení (tablety) byl vyvíjen lisovací tlak 3,923 kN/palička.

Příklad testu A (rozpouštěcí test)

Charakteristické vlastnosti při uvolňování léku z každého preparátu podle příkladů A-1 až A-5 byly vyhodnocovány podle Japonského lékopisu: Rozpouštěcí test - metoda II (Method II, Dissolution Test, Japanese Pharmacopoeia) (lopatkový postup). Destilovaná voda (900 ml) byla v testu používána jako testovací prostředí bez sinkeru. Test byl prováděn za rychlosti rotace lo-

5 patky 200 ot./min. Pokaždé byl proveden test vzorků a hydrochlorid tamsulosinu byl ve svém roztoku kvantifikován pomocí HPLC s UV spektrometrem (225 nm). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Příklady	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5
Rychlost uvolňování v 3 h (%)	25	23	20	24	25
Rychlost uvolňování v 7 h (%)	67	55	47	56	58
Rychlost uvolňování v 12 h (%)	95	89	78	89	90

10

(Výsledky a úvahy)

Pokud byl jako substrát vytvářející hydrogel používán polyethylenoxid a PEG jako hydrofilní báze, bylo u hydrochloridu tamsulosinu zjištěno postupné uvolňování léku. Uvolňování léku by mohlo být řízeno podávaným množstvím polyethylenoxidu a PEG.

15 Jak je uvedeno v experimentálních příkladech, jenž budou popsány níže, při klinických zkouškách s preparáty podle příkladu A-2 (nebo A-4, 5, 6) byla prokázána stejná nebo lepší účinnost než u běžného preparátu a nepříznivé účinky byly v porovnání s běžným preparátem rovněž nižší. Tudíž rozmezí, ve kterých se uvolňuje lék, byly i se změnami na základě profilu uvolňování léku podle příkladu A-2 brány rovněž v úvahu. Bylo zjištěno, že charakteristické parametry

20 uvolňování léku z preparátu tvořícího hydrogel s postupným uvolňováním v gastrointestinálním traktu jsou podobné jako při rychlosti lopatky 100 ot. za min. Tudíž na základě výsledků z rozpouštěcího testu při rychlosti 100 ot. za min, s preparátem podle příkladu A-2 byly také brány v úvahu charakteristické parametry uvolňování léku v gastrointestinálních traktech

Příklad B (preparáty na bázi osmotické pumpy)

25 Krok 1: Výroba směsného prášku vytvářejícího vrstvu léku, která obsahuje aktivní složku

Směsný prášek obsahující 0,8 mg hydrochloridu tamsulosinu s následujícím složením byl připraven a používán pro výrobu dvouvrstvého lisovaného jádra.

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	7,20 mg
30	Polyethylenoxid (Polyox™ WSR N80)	100 mg
	Hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC 2910)	6 mg
	Stearát hořečnatý	1,00 mg
	Celkem	115,00 mg.

35 Lék a různá aditiva byly naváženy podle shora uvedeného složení a dobře promíchávány v hmoždíři s paličkou, dokud nebyla získána homogenní směs.

Krok 2: Výroba přítlačné vrstvy

Směsný prášek s následujícím složením byl připraven a používán pro výrobu dvouvrstvého lisovaného jádra.

	Polyethylenoxid (Polyox™ WSR Coagulant)	60 mg
40	NaCl	30 mg
	Hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC 2910)	4 mg

Červený oxid železitý	1 mg
Stearát hořečnatý	0,5 mg
Celkem	95,5 mg.

5 Různá aditiva byla navážena podle shora uvedeného složení a dobře promíchávána v hmoždíři s paličkou, dokud nebyla získána homogenní směs.

Krok 3: Výroba dvouvrstvého lisovaného jádra obsahujícího vrstvu léku a přítlačnou vrstvu

10 Dvouvrstvé lisované jádro bylo připraveno na tabletovacím přístroji s lisem na olej. Byla používána palička s průměrem 8,0 mm × 9,6 R. Hmoždíř byl naplněn směsným práškem pro přítlačnou vrstvu, pak se na tuto vrstvu přidal směsný prášek lékové vrstvy a bylo provedeno lisování. Tímto způsobem bylo získáno dvouvrstvé lisované jádro obsahující 0,8 mg hydrochloridu tamsulosinu.

Krok 4: Příprava semipermeabilní membrány a potahovací vrstvy membrány

15 PEG 400 a acetát celulózy (94 : 6 (hmotn. %)) byly rozpuštěny ve směsi rozpouštědel (dichlormethan a methanol (9 : 1 (hmotn. %)). Tento potahovací roztok obsahoval při použití asi 4 % pevného podílu a nanášel se sprejováním na shora připravené dvouvrstvé lisované jádro nanášečím strojem aeračního typu (High Coater HCT-30, vyrobený firmou Furointo Sankyo) do té doby, dokud se množství potahovací vrstvy nepohybovalo kolem 10 hmotn. % z hmotnosti dvouvrstvého lisovaného jádra.

Krok 5: Děrování

20 Tableta potažená semipermeabilní membránou byla na straně vrstvy léku děrována injekční jehlou (27G) s průměrem 0,4 mm. Preparáty podle příkladů B-2 až B-13 uvedené v tabulce 2 a tabulce 3 byly vyrobeny stejným způsobem jako je způsob popsáný výše.

Tabulka 2

Příklady	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6	B-7
Vrstva léku						
Hydrochlorid tamsulosinu	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Laktóza	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2
Polyox® WSR N10	-	-	-	20	-	-
Polyox® WSR N80	100	100	100	80	20	100
Polyox® WSR N750	-	-	-	-	80	-
HPMC 2910	6	6	6	6	6	6
Stearát hořečnatý	1	1	1	1	1	1
Celkem	115	115	115	115	115	115
Přítlačná vrstva						
Polyoxy® WSR Coagulant	60	60	60	60	60	90
NaCl	30	30	30	30	30	30
HPMC 2910	4	4	4	4	4	6
Oxid železitý	1	1	1	1	1	1
Stearát hořečnatý	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Celkem	95,5	95,5	95,5	95,5	95,5	127,5
Celkový součet	210,5	210,5	210,5	210,5	210,5	242,5
Průměr	8	8	8	8	8	8
Semipermeabilní membrána						
Acetát celulózy	19,787	19,787	19,787	19,787	19,787	22,795
PEG 400	1,263	1,263	1,263	1,263	1,263	1,455
Průměr otvoru (mm) a jejich počet	0,33 jedna	0,5 jedna	0,4 dvě	0,4 jedna	0,4 jedna	0,4 jedna

Tabulka 3

Příklady	B-8	B-9	B-10	B-11	B-12	B-13
Vrstva léku						
Hydrochlorid tamsulosinu	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Laktóza	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2
Polyox® WSR N10	-	-	-	-	-	-
Polyox® WSR N80	100	100	100	100	100	100
Polyox® WSR N750	-	-	-	-	-	-
HPMC 2910	6	6	6	6	6	6
Stearát hořečnatý	1	1	1	1	1	1
Celkem	115	115	115	115	115	115
Přítlačná vrstva						
Polyoxy® WSR Coagulant	120	60	60	60	60	60
NaCl	30	30	30	30	30	30
HPMC 2910	4	4	4	4	4	4
Oxid železitý	1	1	1	1	1	1
Stearát hořečnatý	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Celkem	158,5	95,5	95,5	95,5	95,5	95,5
Celkový součet	273,5	210,5	210,5	210,5	210,5	210,5
Průměr	8	8	8	8	8	8
Semipermeabilní membrána						
Acetát celulózy	25,709	14,642	23,74	27,10	32,054	34,825
PEG 400	1,641	0,934	1,516	1,730	2,046	2,222
Průměr otvoru (mm)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4

Příklad testu B (rozpuštěcí test)

- 5 Příklad testu B-1: Vlastnosti charakterizující uvolňování preparátů podle příkladů B-1 až B-13 byly vyhodnocovány podle způsobu z příkladu testu A a výsledky jsou uvedeny v tabulce 4. Navíc byla stanovena doba retardace do začátku uvolňování léku z profilu uvolňování léku a hodnota, při které doba retardace byla 0 hodin. Rychlost uvolňování léku po jeho iniciaci je uvedena v tabulce 5.

Tabulka 4

Příklad B-	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Rychlost uvolňování v 3 h (%)	12	8	9	9	7	4	8	1	26	6	2	0	0
Rychlost uvolňování v 7 h (%)	45	39	41	41	38	43	42	35	71	38	30	23	19
Rychlost uvolňování v 12 h (%)	77	70	77	75	70	80	79	71	90	72	56	47	41

10

Tabulka 5

Příklad B-	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Rychlost uvolňování v 3 h (%)	22	21	23	22	21	25	24	23	33	22	18	16	14
Rychlost uvolňování v 7 h (%)	50	48	53	51	49	59	55	54	78	51	42	36	32
Rychlost uvolňování v 12 h (%)	86	82	91	88	84	100	94	93	100	88	72	63	55

Všechny preparáty na bázi osmotické pumpy vykazovaly dobu retardace (doba, při které se neuvolňuje žádné množství léku) asi 2 hodiny od iniciace uvolňování léku. Po iniciaci uvolňování

léku byl pozorován profil s postupným uvolňováním léku, ve kterém se rychlost uvolňování léku ve 3 hodinách po době retardace pohybovala v rozmezí od 14 % do 33 %, v 7 hodinách se pohybovala v rozmezí od 32 % do 78 % a ve 12 hodinách činila 55 % nebo více, u všech preparátů. Tudíž lze říci, že jde o farmaceutické kompozice mající specifický profil uvolňování léku podle předloženého vynálezu. Rovněž je možné řídit míru uvolňování léku prostřednictvím nanášeného množství semipermeabilní membrány.

Příklad C (preparát na bázi gelu, ve kterém je kombinován velký počet pryskyřic)

Příklad C-1

Prášek s následujícím různým složením byl připraven navážením 5 dílů pryskyřice z lusku rohovníku (Sansho; San-Ace M175), 5 dílů xanthanové pryskyřice (Nitta Gelatin, VS 900), 7 dílů dextrózy (Wako Pure Chemical) a 1 dílu síranu vápenatého (Kanto Kagaku), poté mícháním v hmoždíři s paličkou do té doby, dokud nebylo dosaženo homogenního stavu. Do připraveného směsného prášku byly postupně přidány 2 ml (2krát 1 ml) čisté vody, následovalo míchání a promíchávání paličkou ke granulaci. Připravené granule byly prosívány na sítu (16-mesh, 0,59 µm) a sušeny za konstantní teploty 40 °C po dobu 12 hodin k připravení granulovaného prášku A.

K tomuto granulovanému prášku A byl přidán hydrochlorid tamsulosinu a laktóza a postupně 10% roztok ethylcelulózy rozpuštěné v methanolu (100 mg/ml) za míchání paličkou. Tímto způsobem připravený granulovaný prášek B byl sušen za konstantní teploty 40 °C po dobu 12 hodin. Sušený granulovaný prášek B byl vložen do hmoždíře a lisován tabletovacím přístrojem s olejovým lisem s paličkou o průměru 8,0 mm × 8,0 R s lisovacím tlakem 1000 kg/palička, čímž byly vyrobeny tablety s průměrnou hmotností 202,00 mg.

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	7,20 mg
25	Pryskyřice z lusku rohovníku (Sansho, San-Ace M175)	50,00 mg
	Xanthanová pryskyřica (Nitta Gelatin, VS 900)	50,00 mg
	Dextróza	70,00 mg
	Síran vápenatý	10,00 mg
	Ethylcelulóza	14,00 mg
30	Celkem	202,00 mg.

Příklad C-2

Ke granulovanému prášku A byl přidán hydrochlorid tamsulosinu a laktóza a postupně 10% roztok ethylcelulózy rozpuštěné v methanolu (100 mg/ml) za míchání paličkou. Tímto způsobem granulovaný prášek C byl sušen za konstantní teploty 40 °C po dobu 12 hodin. Sušený granulovaný prášek C byl vložen do hmoždíře a lisován tabletovacím přístrojem s olejovým lisem s paličkou o průměru 8,0 mm × 8,0 R s lisovacím tlakem 1000 kg/palička k výrobě tablet s průměrnou hmotností 396,00 mg.

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	7,20 mg
40	Pryskyřice z lusku rohovníku (Sansho, San-Ace M175)	100,00 mg
	Xanthanová pryskyřica (Nitta Gelatin, VS 900)	100,00 mg
	Dextróza	140,00 mg
	Síran vápenatý	20,00 mg
	Ethylcelulóza	28,00 mg
45	Celkem	396,00 mg.

Příklad C-3

Ke granulovanému prášku A byl přidán hydrochlorid tamsulosinu a laktóza a postupně 10% roztok ethylcelulózy rozpuštěné v methanolu (100 mg/ml) za míchání paličkou. Tímto způsobem granulovaný prášek D byl sušen za konstantní teploty 40 °C po dobu 12 hodin. Sušený granulovaný prášek D byl vložen do hmoždíře a lisován tabletovacím přístrojem s olejovým lisem s paličkou o průměru 8,0 mm × 8,0 R s lisovacím tlakem 1000 kg/palička k výrobě tablet s průměrnou hmotností 590,00 mg.

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	7,20 mg
10	Pryskyřice z lusku rohovníku (Sansho, San-Ace M175)	150,00 mg
	Xanthanová pryskyřice (Nitta Gelatin, VS 900)	150,00 mg
	Dextróza	210,00 mg
	Síran vápenatý	30,00 mg
	Ethylcelulóza	42,00 mg
15	Celkem	590,00 mg.

Příklad C (rozpuštěcí test)

Příklad testu C-1: Vlastnosti charakterizující uvolňování preparátů podle příkladů C-1 až C-3 byly vyhodnocovány podle způsobu z příkladu testu A a výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6

Příklady	C-1	C-2	C-3
Rychlost uvolňování v 3 h (%)	45	33	32
Rychlost uvolňování v 7 h (%)	88	70	54
Rychlost uvolňování v 12 h (%)	85	72	68

20

Výsledkem použití gelů s kombinací velkého počtu pryskyřic je dosažení postupného uvolňování léku. Uvolňování tamsulosinu z těchto preparátů může být řízeno množstvím použité pryskyřice z lusku rohovníku a xanthanové pryskyřice. Množství uvolňovaného léku po 7 hodinách od iniciace rozpuštění se pohybovalo od asi 54 % do asi 88 % u všech preparátů a bylo téměř stejné jako míra uvolňování léku uvedená v příkladu testu A. Tudíž preparáty jsou farmaceutické kompozice mající specifické profily uvolňování léku podle předloženého řešení.

25

Příklad D (vícevrstvý tabletový preparát obsahující geometricky uspořádanou vrstvu léku a vrstvu(y) regulující uvolňování)

Příklad D-1: Výroba třívrstvé tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu

30

Krok 1A: Výroba směsného prášku vytvářejícího vrstvu 2, která obsahuje aktivní složku

Směsný prášek obsahující 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu s následujícím složením byl vyroben a používán pro výrobu vrstvy 2, která je mezivrstvou v třívrstvé tabletě.

35

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	7,20 mg
35	Mannitol	10,00 mg
	Hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC 90SH-15000)	10,00 mg
	Polyvinylpyrrolidon	3,20 mg
	Mikrokrytalická celulóza	66,55 mg
	Stearát hořečnatý	1,00 mg
40	Koloidní oxid křemičitý	1,25 mg
	Celkem	100,00 mg.

Prášek mající shora uvedené složení byl připraven navážením potřebných množství aktivní složky, mannitolu, mikrokrystalické celulózy, hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC 90SH-15000), polyvinylpyrrolidonu, stearátu hořečnatého a koloidního oxidu křemičitého, poté mícháním v hmoždíři s paličkou do té doby, dokud nebyla směs homogenní.

- 5 Krok 1B: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu 1 (vrstva 1 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

Partikule s následujícím složením byly vyrobeny a používány pro výrobu vrstvy 1, která je nejvrchnější vrstvou z třívrstvé tablety.

	HPMC (90SH-15000)	80,96 mg
10	Hydrogenovaný ricinový olej	13,71 mg
	Žlutý oxid křemičitý	0,25 mg
	Ethylcelulóza	5,08 mg
	Celkem	100,00 mg.

- 15 Způsob výroby zahrnuje navážení potřebných množství hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC 90SH-15000), hydrogenovaného ricinového oleje a žlutého oxidu křemičitého a jejich dobré promíchávání v hmoždíři s paličkou do té doby, dokud není směs homogenní. Partikule byly připraveny takovým způsobem, že homogenní prášková směs byla zvlhčena 10 hmotn. % alkoholickým roztokem ethylcelulózové báze, homogenně zvlhčené aglomeráty byly sušeny při teplotě 40 °C a protaženy skrz síto.

- 20 Krok 1C: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu 3 (vrstva 3 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

Partikule s následujícím složením byly vyrobeny a používány k přípravě vrstvy 3, která je nejspodnější vrstvou z třívrstvé tablety.

	HPMC (90SH-15000)	121,45 mg
25	Hydrogenovaný ricinový olej	20,56 mg
	Žlutý oxid křemičitý	0,38 mg
	Ethylcelulóza	7,61 mg
	Celkem	150,00 mg.

- 30 Partikule používané k přípravě vrstvy 3, která je nejspodnější vrstvou z třívrstvé tablety, byly vyrobeny podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1B).

Krok 1D: Výroba třívrstvé tablety (lisování pod tlakem)

- 35 Třívrstvá tableta byla připravena na tabletovacím přístroji s lisem na oleji. Používána byla palička s průměrem 8,0 mm × 9,6 R a vyvíjený lisovací tlak činil 1000 kg/palička. Partikule z vrstvy 3 uvedené v bodě 1C byly vloženy do hmoždíře a lehce přitlačeny k vytvoření vrchní rovné plochy. Poté byl nanesen směsný prášek obsahující aktivní složku vrstvy 2 uvedené v bodě 1A a opět lehce přitlačen k vytvoření vrchní rovné vrstvy. Dále byly do hmoždíře přidány partikule z vrstvy 1 uvedené v bodě 1B a celek byl lisován. Tímto způsobem byla vyrobena třívrstvá tableta s průměrnou hmotností 350,00 mg a 0,80 mg obsahem hydrochloridu tamsulosinu. Vrstva 1 a vrstva 3 mohou být před lisováním do hmoždíře přidány v opačném pořadí.

- 40 Příklady D-2 až D-13: Výroba třívrstvých tablet obsahujících hydrochlorid tamsulosinu

Krok 2A: Výroba směsného prášku vytvářejícího vrstvu 2, která obsahuje aktivní složku

Směsný prášek používaný pro výrobu vrstvy 2, která je střední vrstvou z třívrstvé tablety s 0,80 mg obsahem hydrochloridu tamsulosinu, je vyráběn podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1A). Každý z preparátů podle příkladů D-2 až D-13 je uveden v tabulce 7 a tabulce 8.

Tabulka 7

Příklady	D-2	D-3	D-4	D-5	D-6	D-7
Hydrochlorid tamsulosinu	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Laktóza	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20
Mannitol	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
HPMC (90SH-4000)	-	-	-	-	-	-
HPMC (90SH-15000)	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
HPMC (90SH-100000)	-	-	-	-	-	-
PVP (K 30)	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20
Mikrokrystalická celulóza	66,55	66,55	66,55	66,55	66,55	66,55
Stearát hořečnatý	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Koloidní oxid křemičitý	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Celkem (mg)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabulka 8

Příklady	D-8	D-9	D-10	D-11	D-12	D-13
Hydrochlorid tamsulosinu	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Laktóza	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20
Mannitol	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
HPMC (90SH-4000)	-	10,00	-	-	-	-
HPMC (90SH-15000)	10,00	10,00	-	30,00	75,00	60,00
HPMC (90SH-100000)	-	-	10,00	-	-	-
PVP (K 30)	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20
Mikrokrystalická celulóza	66,55	68,80	68,80	48,80	3,80	18,80
Stearát hořečnatý	1,00	-	-	-	-	-
Koloidní oxid křemičitý	1,25	-	-	-	-	-
Celkem (mg)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

- 5 Krok 2B: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu 1 (vrstva 1 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

Partikule používané pro výrobu vrstvy 1, což je vrstva regulující uvolňování léku, jsou připraveny podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1B). Každý z preparátů podle příkladů D-2 až D-13 je uveden v tabulce 9 a tabulce 10.

- 10 Tabulka 9

Příklady	D-2	D-3	D-4	D-5	D-6	D-7
HPMC (90SH-4000)	-	-	80,96	-	40,48	-
HPMC (90SH-15000)	94,67	86,04	-	-	40,48	40,48
HPMC (90SH-30000)	-	-	-	-	-	-
HPMC (90SH-100000)	-	-	-	80,96	-	-
Hydrogenovaný ricinový olej	-	13,71	13,71	13,71	13,71	6,85
Žlutý oxid křemičitý	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,13
Ethylcelulóza	5,08	-	5,08	5,08	5,08	2,54
Celkem (mg)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	50,00

Tabulka 10

Příklady	D-8	D-9	D-10	D-11	D-12	D-13
HPMC (90SH-4000)	-	-	-	-	-	-
HPMC (90SH-15000)	121,45	80,96	80,96	80,96	80,96	-
HPMC (90SH-30000)	-	-	-	-	-	60,72
HPMC (90SH-100000)	-	-	-	-	-	-
Hydrogenovaný ricinový olej	20,56	13,71	13,71	13,71	13,71	10,28
Žlutý oxid křemičitý	0,38	0,25	0,25	0,25	0,25	0,19
Ethylcelulóza	7,61	5,08	5,08	5,08	5,08	3,81
Celkem (mg)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	75,00

Krok 2C: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu 3 (vrstva 3 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

- 5 Partikule používané pro výrobu vrstvy 3, což je vrstva regulující uvolňování léku, jsou připraveny podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1B). Každý z preparátů podle příkladů D-2 až D-13 je uveden v tabulce 11 a tabulce 12.

Tabulka 11

Příklady	D-2	D-3	D-4	D-5	D-6	D-7
HPMC (90SH-4000)	-	-	121,45	-	-	-
HPMC (90SH-15000)	121,45	129,06	-	-	121,45	40,48
HPMC (90SH-30000)	-	-	-	-	-	-
HPMC (90SH-100000)	-	-	-	121,45	-	-
Hydrogenovaný ricinový olej	20,56	20,56	20,56	20,56	20,56	6,85
Žlutý oxid křemičitý	0,38	0,38	0,38	0,38	0,38	0,13
Ethylcelulóza	7,61	-	7,61	7,61	7,61	2,54
Celkem (mg)	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	75,00

10 Tabulka 12

Příklady	D-8	D-9	D-10	D-11	D-12	D-13
HPMC (90SH-4000)	-	-	-	-	-	-
HPMC (90SH-15000)	121,45	121,45	121,45	121,45	121,45	-
HPMC (90SH-30000)	-	-	-	-	-	60,72
HPMC (90SH-100000)	-	-	-	-	-	-
Hydrogenovaný ricinový olej	20,56	20,56	20,56	20,56	20,56	10,28
Žlutý oxid křemičitý	0,38	0,38	0,38	0,38	0,38	0,19
Ethylcelulóza	7,61	7,61	7,61	7,61	7,61	3,81
Celkem (mg)	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	75,00

Krok 2D: Výroba třívrstvé tablety (lisování pod tlakem)

Třívrstvá tableta obsahující 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu je vyrobena podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1D).

- 15 Příklad D-14: Výroba třívrstvé tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu

Krok 3A: Výroba směšného prášku vytvářejícího vrstvu 2, která obsahuje aktivní složku

Směsný prášek obsahující 1,20 mg hydrochloridu tamsulosinu byl vyroben podle příkladu D-1 (Krok 1A) a používán pro výrobu vrstvy 2, která je mezivrstvou v třívrstvé tabletě.

	Hydrochlorid tamsulosinu	1,20 mg
	Laktóza	10,80 mg
5	Mannitol	15,00 mg
	(HPMC 90SH-15000)	15,00 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4,80 mg
	Mikrokrystalická celulóza	99,83 mg
	Stearát hořečnatý	1,50 mg
10	Koloidní oxid křemičitý	1,87 mg
	Celkem	150,00 mg.

Krok 3B: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu 1 (vrstva 1 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

Partikule používané pro výrobu vrstvy 1, což je vrstva regulující uvolňování léku, mají následující složení a jsou připraveny podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1B).

	HPMC (90SH-15000)	80,96 mg
	Hydrogenovaný ricinový olej	13,71 mg
	Žlutý oxid křemičitý	0,25 mg
	Ethylcelulóza	5,08 mg
20	Celkem	100,00 mg.

Krok 3C: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu 3 (vrstva 3 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

Partikule používané pro výrobu vrstvy 3, což je vrstva regulující uvolňování léku, mají následující složení a jsou připraveny podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1B).

25	HPMC (90SH-15000)	121,45 mg
	Hydrogenovaný ricinový olej	20,56 mg
	Žlutý oxid křemičitý	0,38 mg
	Ethylcelulóza	7,61 mg
	Celkem	150,00 mg.

30 Krok 3D: Výroba třívrstvé tablety (lisování pod tlakem)

Třívrstvá tableta s průměrnou hmotností 400,00 mg a obsahující 1,20 mg hydrochloridu tamsulosinu je vyrobena podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1D).

Příklad D-15: Výroba třívrstvé tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu

Krok 4A: Výroba směsného prášku vytvářejícího vrstvu 2 s obsahem aktivní složky

35 Směsný prášek obsahující 1,60 mg hydrochloridu tamsulosinu s následujícím složením byl vyroben podle příkladu D-1 (Krok 1A) a používán pro výrobu vrstvy 2, která je mezivrstvou v třívrstvé tabletě.

	Hydrochlorid tamsulosinu	1,60 mg
	Laktóza	14,40 mg
40	Mannitol	20,00 mg
	(HPMC 90SH-15000)	20,00 mg
	Polyvinylpyrrolidon	6,40 mg
	Mikrokrystalická celulóza	133,10 mg
	Stearát hořečnatý	2,00 mg
45	Koloidní oxid křemičitý	2,50 mg

Celkem 200,00 mg.

Krok 4B: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu 1 (vrstva 1 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

5 Partikule používané pro výrobu vrstvy 1, což je vrstva regulující uvolňování léku, mají následující složení a jsou připraveny podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1B).

	HPMC (90SH-15000)	80,96 mg
	Hydrogenovaný ricinový olej	13,71 mg
	Žlutý oxid křemičitý	0,25 mg
	Ethylcelulóza	5,08 mg
10	Celkem	100,00 mg.

Krok 4C: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu 3 (vrstva 3 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

Partikule používané pro výrobu vrstvy 3, což je vrstva regulující uvolňování léku, mají následující složení a jsou připraveny podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1B).

15	HPMC (90SH-15000)	121,45 mg
	Hydrogenovaný ricinový olej	20,56 mg
	Žlutý oxid křemičitý	0,38 mg
	Ethylcelulóza	7,61 mg
	Celkem	150,00 mg.

20 Krok 4D: Výroba třívrstvé tablety (lisování pod tlakem)

Třívrstvá tableta s průměrnou hmotností 450,00 mg a obsahující 1,60 mg hydrochloridu tamsulosinu byla vyrobena podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1D).

Příklady D-16 až C-17: Výroba třívrstvé tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu

Krok 5A: Výroba směsného prášku vytvářejícího vrstvu 2 s obsahem aktivní složky

25 Směsný prášek obsahující 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu byl vyroben podle příkladu D-1 (Krok 1A) a používán pro výrobu vrstvy 2, která je mezivrstvou v třívrstvé tabletě.

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	7,20 mg
	Mannitol	10,00 mg
30	(HPMC 90SH-15000)	10,00 mg
	Polyvinylpyrrolidon	3,20 mg
	Mikrokrystalická celulóza	66,55 mg
	Stearát hořečnatý	1,00 mg
	Koloidní oxid křemičitý	1,25 mg
35	Celkem	100,00 mg.

Krok 5B: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu 1 (vrstva 1 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

Partikule používané pro výrobu vrstvy 1, což je vrstva regulující uvolňování léku, mají následující složení a jsou připraveny podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1B).

40	HPMC (90SH-4000)	20,24 mg
	HPMC (90SH-15000)	20,24 mg
	Hydrogenovaný ricinový olej	6,85 mg
	Žlutý oxid křemičitý	0,13 mg

Ethylcelulóza	2,54 mg
Celkem	50,00 mg.

Krok 5C: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu 3 (vrstva 3 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

- 5 Partikule používané pro výrobu vrstvy 3, což je vrstva regulující uvolňování léku, mají následující složení a jsou připraveny podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1B).

HPMC (90SH-15000)	121,45 mg
Hydrogenovaný ricinový olej	20,56 mg
Žlutý oxid křemičitý	0,38 mg
10 Ethylcelulóza	7,61 mg
Celkem	150,00 mg.

Krok 5D: Výroba třívrstvé tablety (lisování pod tlakem)

- 15 Třívrstvá tableta byla připravena na tabletovacím přístroji s lisem na oleji. V příkladě D-16 byla používána palička s průměrem 7,0 mm × 8,4 R, zatímco v příkladu D-17 s průměrem 9,5 mm × 11,4 R a v obou příkladech činil vyvíjený lisovací tlak 1000 kg/palička. Partikule z vrstvy 3 uvedené v bodě 5C byly vloženy do hmoždíře a lehce přitlačeny k vytvoření vrchní rovné plochy. Poté byl nanesen směsný prášek obsahující aktivní složku vrstvy 2, která je uvedena v bodě 5A, a opět lehce přitlačen k vytvoření vrchní rovné vrstvy. Dále byly do hmoždíře přidány partikule z vrstvy 1 uvedené v bodě 5B a celek byl lisován. Tímto způsobem byla vyrobena třívrstvá tableta
- 20 s průměrnou hmotností 300,00 mg a 0,80 mg obsahem hydrochloridu tamsulosinu.

Příklad D-18: Výroba třívrstvé tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu

Krok 6A: Výroba směsného prášku vytvářejícího vrstvu 2, která obsahuje aktivní složku

Směsný prášek obsahující 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu byl vyroben podle příkladu D-1 (Krok 1A) a používán pro výrobu vrstvy 2, která je mezivrstvou v třívrstvé tabletě.

25 Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
Laktóza	7,20 mg
Mannitol	10,00 mg
(HPMC 90SH-15000)	10,00 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,20 mg
30 Mikrokrystalická celulóza	66,55 mg
Stearát hořečnatý	1,00 mg
Koloidní oxid křemičitý	1,25 mg
Celkem	100,00 mg.

- 35 Krok 6B: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu 1 (vrstva 1 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

Partikule používané pro výrobu vrstvy 1, což je vrstva regulující uvolňování léku, mají následující složení a jsou připraveny podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1B).

HPMC (90SH-15000)	80,96 mg
Hydrogenovaný ricinový olej	13,71 mg
40 Žlutý oxid křemičitý	0,25 mg
Ethylcelulóza	5,08 mg
Celkem	100,00 mg.

Krok 6C: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu 3 (vrstva 3 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

Partikule používané pro výrobu vrstvy 3, což je vrstva regulující uvolňování léku, mají následující složení a jsou připraveny podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1B).

	HPMC (90SH-15000)	121,45 mg
	Hydrogenovaný ricinový olej	20,56 mg
5	Žlutý oxid křemičitý	0,38 mg
	Ethylcelulóza	7,61 mg
	Celkem	150,00 mg.

Krok 6D: Výroba třívrstvé tablety (lisování pod tlakem)

Třívrstvá tableta byla připravena na tabletovacím přístroji s lisem na oleji. Byla používána palička s průměrem 8,0 mm a vyvíjený lisovací tlak činil 1000 kg/palička. Partikule z vrstvy 3 uvedené v bodě 6C byly vloženy do hmoždíře a lehce přitlačeny tak, aby se vytvořila vrchní rovná plocha, poté se zatlačilo konvexní paličkou se stejným průměrem. Poté byl nanesen směsný prášek obsahující aktivní složku vrstvy 2, která je uvedena v bodě 6A, a opět se lehce přitlačilo paličkou o průměru 8,0 mm × 9,6 R. Dále byly do hmoždíře přidány partikule z vrstvy 1 uvedené v bodě 6B a celek byl lisován paličkou o průměru 8,0 mm × 9,6 R. Tímto způsobem byla vyrobena třívrstvá tableta s průměrnou hmotností 350,00 mg a 0,80 mg obsahem hydrochloridu tamsulosinu. Vrstva 1 a vrstva 3 mohou být před lisováním přidány do hmoždíře v opačném pořadí.

Příklad D-19: Výroba dvouvrstvé tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu

Krok 7A: Výroba směsného prášku vytvářejícího vrstvu, která obsahuje aktivní složku

Směsný prášek obsahující 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu s následujícím složením byl vyroben podle příkladu D-1 (Krok 1A).

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	7,20 mg
	Mannitol	10,00 mg
25	(HPMC 90SH-15000)	10,00 mg
	Polyvinylpyrrolidon	3,20 mg
	Mikrokrytalická celulóza	66,55 mg
	Stearát hořečnatý	1,00 mg
	Koloidní oxid křemičitý	1,25 mg
30	Celkem	100,00 mg.

Krok 7B: Výroba partikulí vytvářejících vrstvu (vrstva 1 neobsahující lék) používanou k řízení uvolňování léku

Partikule s následujícím složením, které byly používány pro výrobu vrstvy regulující uvolňování léku, byly připraveny podle způsobu uvedeného v příkladu D-1 (Krok 1B).

35	HPMC (90SH-15000)	121,45 mg
	Hydrogenovaný ricinový olej	20,56 mg
	Žlutý oxid křemičitý	0,38 mg
	Ethylcelulóza	7,61 mg
	Celkem	150,00 mg.

40 Krok 7D: Výroba dvouvrstvé tablety (lisování pod tlakem)

Dvouvrstvá tableta byla připravena na tabletovacím přístroji s lisem na oleji. Byla používána palička s průměrem 8,0 mm × 9,6 R a vyvíjený lisovací tlak činil 1000 kg/palička. Partikule z vrstvy uvedené v bodě 7B byly vloženy do hmoždíře a lehce přitlačeny k vytvoření vrchní rovné plochy. Poté byl nanesen směsný prášek obsahující fyziologicky aktivní složku vrstvy uvedené v

bodě 7A a lisován k vyrobení dvouvrstvé tablety s průměrnou hmotností 250,00 mg a 0,80 mg obsahem hydrochloridu tamsulosinu.

Příklad testu D (Rozpouštěcí test)

5 Příklad testu D-1: Vlastnosti charakterizující uvolňování preparátů podle příkladů D-1 až D-18 byly vyhodnocovány podle způsobu z příkladu testu A a výsledky jsou uvedeny v tabulce 13 a 14.

(Výsledky a úvahy)

Tabulka 13

Příklady	D-1	D-2	D-3	D-4	D-5	D-6	D-7	D-8	D-9
Rychlost uvolňování v 3 h (%)	30	31	30	30	28	29	31	29	29
Rychlost uvolňování v 7 h (%)	52	53	59	53	45	54	60	51	54
Rychlost uvolňování v 12 h (%)	76	74	85	76	63	77	89	70	77

10 Tabulka 14

Příklady	D-10	D-11	D-12	D-13	D-14	D-15	D-16	D-17	D-18
Rychlost uvolňování v 3 h (%)	28	25	20	20	34	35	41	22	18
Rychlost uvolňování v 7 h (%)	50	48	41	44	65	69	70	51	38
Rychlost uvolňování v 12 h (%)	73	73	65	-	87	94	92	80	64

15 Postupného uvolňování léku bylo dosaženo v případě, kdy vrstva obsahující lék byla vložena mezi dvě vrstvy, které regulují uvolňování a neobsahují lék, za účelem tvorby vícevrstvé tablety. Uvolňování léku z předloženého preparátu může být řízeno molekulovou hmotností HPMC používaných pro vrstvy regulující uvolňování, tloušťkou vrstev regulujících uvolňování, geometrickým tvarem vrstvy obsahující lék a průměrem vícevrstvé tablety. Navíc se množství uvolňovaného léku po 7 hodinách od iniciace rozpouštění pohybovalo od asi 38 % do asi 70 % u všech preparátů a bylo téměř stejné jako u příkladu testu A. Tudiž preparáty jsou farmaceutické kompozice mající specifické profily uvolňování léku podle předloženého řešení.

20 Příklad E: Forma gastroenteritivního dávkování s bobtnajícím polymerem(y)

Příklad E-1

25 Prášek s různým složením byl připraven navážením hydrochloridu tamsulosinu, polyethylenoxidu a stearátu hořečnatého, následně pak mícháním v hmoždíři s paličkou do té doby, dokud nebylo dosaženo homogenity. Připravený směsný prášek byl vložen do hmoždíře a lisován na tabletovacím přístroji s lisem na oleji, kde palička měla průměr 7,0 mm × 8,4 R s lisovacím tlakem 1000 kg/palička. Tímto způsobem byly vyrobeny tablety s průměrnou hmotností 276,0mg.

Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
Laktóza	7,20 mg
Polyethylenoxid (Polyox™ WSR N60K)	266,00 mg
30 Stearát hořečnatý	2,00 mg
Celkem	276,00 mg.

Příklad E-2

35 Směsný prášek obsahující hydrochlorid tamsulosinu a polyethylenoxid a s následujícím složením byl lisován paličkou o průměru 6,0 mm × 6,0 R podle způsobu z příkladu E-1. Tímto způsobem byly vyrobeny tablety s průměrnou hmotností 143,00 mg.

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	7,20 mg
	Polyethylenoxid (Polyox™ WSR 303)	133,00 mg
	Stearát hořečnatý	2,00 mg
5	Celkem	143,00 mg.

Příklad E-3

Směsný prášek obsahující hydrochlorid tamsulosinu a polyethylenoxid a s následujícím složením byl lisován paličkou o průměru 7,0 mm × 8,4 R podle způsobu z příkladu E-1. Tímto způsobem byly vyrobeny tablety s průměrnou hmotností 276,0 mg.

10 Příklad E-4

Směsný prášek obsahující hydrochlorid tamsulosinu a dva druhy polyethylenoxidů s různou molekulovou hmotností (Polyox™ WST 303 a Polyox™ WSR 1105) a s následujícím složením byl lisován paličkou o průměru 7,0 mm × 8,4 R podle způsobu z příkladu E-1. Tímto způsobem byly vyrobeny tablety s průměrnou hmotností 276,0 mg.

15	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	7,20 mg
	Polyethylenoxid (Polyox™ WSR 303)	133,00 mg
	Polyethylenoxid (Polyox™ WSR 1105)	133,00 mg
	Stearát hořečnatý	2,00 mg
20	Celkem	276,00 mg.

Příklad E-5

Směsný prášek obsahující hydrochlorid tamsulosinu smíchaný s polyethylenoxidem a hydroxypropylmethylcelulózou (TC5E) s následujícím složením byl lisován paličkou o průměru 7,0 mm × 8,4 R podle způsobu z příkladu E-1. Tímto způsobem byly vyrobeny tablety s průměrnou hmotností 276,0 mg.

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	7,20 mg
	Polyethylenoxid (Polyox™ WSR 303)	133,00 mg
	Hydroxypropylmethylcelulóza (TC5E)	133,00 mg
30	Stearát hořečnatý	2,00 mg
	Celkem	276,00 mg.

Příklad E-6

Směsný prášek obsahující hydrochlorid tamsulosinu smíchaný s polyethylenoxidem a hydroxypropylmethylcelulózou (90SH-1000) a s následujícím složením byl lisován paličkou o průměru 7,0 mm × 8,4 R podle způsobu z příkladu E-1. Tímto způsobem byly vyrobeny tablety s průměrnou hmotností 276,0 mg.

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	7,20 mg
	Polyethylenoxid (Polyox™ WSR 303)	133,00 mg
40	Hydroxypropylcelulóza (90SH-1000)	133,00 mg
	Stearát hořečnatý	2,00 mg
	Celkem	276,00 mg.

Příklad testu E (Rozpouštěcí test)

Příklad testu E-1: Vlastnosti charakterizující uvolňování preparátů podle příkladů E-1 až E-6 byly vyhodnocovány podle způsobu z příkladu testu A a výsledky jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15

Příklady	E-1	E-2	E-3	E-4	E-5	E-6
Rychlost uvolňování v 3 h (%)	25	28	19	22	27	21
Rychlost uvolňování v 7 h (%)	62	66	43	55	60	46
Rychlost uvolňování v 12 h (%)	91	92	71	92	86	70

5

Postupného uvolňování léku bylo dosaženo nitrožaludečně reziduujícím preparátem s bobtnajícím polymerem. Uvolňování léku z předložených preparátů může být řízeno molekulovou hmotností a použitým množstvím polyethylenoxidu a kombinací ve vodě rozpustných polymerů. Navíc se množství uvolňovaného léku po 7 hodinách od iniciace rozpouštění pohybovalo ve všech preparátech od asi 43 % do asi 66 % u všech preparátů a bylo téměř stejné jako míra uvolňování léku uvedená v příkladu testu A. Tudíž preparáty jsou farmaceutické kompozice mající specifické profily uvolňování léku podle předloženého řešení.

10

Příklad F: (Matrixový preparát využívající ve vodě rozpustné polymery)

15

Příklad F-1: Výroba hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) matrixové tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu

Krok 1A: Výroba směsného prášku obsahujícího aktivní složku

Byl vyroben směsný prášek s 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu a následujícím složením.

20

Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
Laktóza	149,20 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza (60SH-10000)	200,00 mg
Celkem	350,00 mg.

Prášek mající shora uvedené složení byl připraven navážením potřebných množství aktivní složky, mannitolu, hydroxypropylmethylcelózy (HPMC 60SH-10000), poté mícháním v hmoždíři s paličkou do té doby, dokud nebyla směs homogenní.

25

Krok 1B: Výroba HPMC matrice (lisování pod tlakem)

HPMC matrixová tableta byla připravena na tabletovacím přístroji s lisem na oleji. Používána byla palička s průměrem 9,5 mm × 11,4 R a vyvíjený lisovací tlak činil 500 kg/palička. Směsný prášek obsahující aktivní složku uvedenou v bodě 1A byl vložen do hmoždíře a celek byl lisován. Tímto způsobem byla vyrobena matrixová tableta s průměrnou hmotností 350,00 mg a 0,80 mg obsahem hydrochloridu tamsulosinu.

30

Příklad F-2: Výroba HPMC matrixové tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu

Krok 2A: Výroba směsného prášku obsahujícího aktivní složku

Směsný prášek s 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu a následujícím složením byl vyroben podle způsobu z příkladu F-1 (Krok 1A).

35

Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
Laktóza	149,20 mg
HPMC (90SH-4000)	200,00 mg
Celkem	350,00 mg.

Krok 2B: Výroba HPMC matrixové tablety (lisování pod tlakem)

Matrixová tableta s průměrnou hmotností 350,00 mg a obsahující 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu byla vyrobena podle způsobu z příkladu F-1 (Krok 1B).

Příklad F-3: Výroba HPMC matrixové tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu

5 Krok 3A: Výroba směsného prášku obsahujícího aktivní složku

Směsný prášek s 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu a následujícím složením byl vyroben podle způsobu z příkladu F-1 (Krok 1A).

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	149,20 mg
10	HPMC (90SH-100000)	200,00 mg
	Celkem	350,00 mg.

Krok 3B: Výroba HPMC matrixové tablety (lisování pod tlakem)

Matrixová tableta s průměrnou hmotností 350,00 mg a obsahující 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu byla vyrobena podle způsobu z příkladu F-1 (Krok 1B).

15 Příklad F-4: Výroba HPMC matrixové tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu

Krok 4A: Výroba směsného prášku obsahujícího aktivní složku

Směsný prášek s 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu a následujícím složením byl vyroben podle způsobu z příkladu F-1 (Krok 1A).

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
20	Laktóza	49,20 mg
	HPMC (90SH-150000)	350,00 mg
	Celkem	400,00 mg.

Krok 4B: Výroba HPMC matrixové tablety (lisování pod tlakem)

25 Matrixová tableta s průměrnou hmotností 400,00 mg a obsahující 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu byla vyrobena podle způsobu z příkladu F-1 (Krok 1B).

Příklad F-5: Výroba HPMC matrixové tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu

Krok 5A: Výroba směsného prášku obsahujícího aktivní složku

Směsný prášek s 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu a následujícím složením byl vyroben podle způsobu z příkladu F-1 (Krok 1A).

30	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	249,20 mg
	HPMC (60SH-10000)	100,00 mg
	Celkem	350,00 mg.

Krok 5B: Výroba HPMC matrixové tablety (lisování pod tlakem)

35 Matrixová tableta s průměrnou hmotností 350,00 mg a obsahující 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu byla vyrobena podle způsobu z příkladu F-1 (Krok 1B).

Příklad F-6: Výroba HPMC matrixové tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu**Krok 6A: Výroba směsného prášku obsahujícího aktivní složku**

Směsný prášek s 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu a následujícím složením byl vyroben podle způsobu z příkladu F-1 (Krok 1A).

5	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	199,20 mg
	HPMC (60SH-10000)	150,00 mg
	Celkem	350,00 mg.

Krok 6B: Výroba HPMC matrixové tablety (lisování pod tlakem)

- 10 Matrixová tableta s průměrnou hmotností 350,00 mg a obsahující 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu byla vyrobena podle způsobu z příkladu F-1 (Krok 1B).

Příklad F-7: Výroba HPMC matrixové tablety obsahující hydrochlorid tamsulosinu**Krok 7A: Výroba směsného prášku obsahujícího aktivní složku**

- 15 Směsný prášek s 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu a následujícím složením byl vyroben podle způsobu z příkladu F-1 (Krok 1A).

	Hydrochlorid tamsulosinu	0,80 mg
	Laktóza	49,20 mg
	HPMC (60SH-10000)	300,00 mg
	Celkem	350,00 mg.

- 20 **Krok 7B: Výroba HPMC matrixové tablety (lisování pod tlakem)**

Matrixová tableta s průměrnou hmotností 350,00 mg a obsahující 0,80 mg hydrochloridu tamsulosinu byla vyrobena podle způsobu z příkladu F-1 (Krok 1B).

Příklad testu F (Rozpouštěcí test)

- 25 **Příklad testu F-1: Vlastnosti charakterizující uvolňování preparátů podle příkladů F-1 až F-7 byly vyhodnocovány podle způsobu z příkladu testu A a výsledky jsou uvedeny v tabulce 16.**

Tabulka 16

Příklady	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6	F-7
Rychlost uvolňování v 3 h (%)	28	33	34	21	53	40	16
Rychlost uvolňování v 7 h (%)	56	62	60	44	85	72	38
Rychlost uvolňování v 12 h (%)	79	87	81	66	100	95	62

- 30 Postupného uvolňování léku bylo dosaženo použitím hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) jako ve vodě rozpustného polymeru. Množství uvolňovaného léku po 7 hodinách od iniciace rozpouštění se pohybovalo od asi 38 % do asi 85 % u všech preparátů a bylo téměř stejné jako míra uvolňování léku uvedená v příkladu testu A. Tudíž preparáty jsou farmaceutické kompozice mající specifické profily uvolňování léku podle předloženého řešení. Navíc rychlost uvolňování léku by mohla být řízena molekulovou hmotností a použitým množstvím HPMC.

Experimentální příklad 1: Srovnání běžných preparátů s preparátem podle předloženého řešení při jednorázovém podání

Běžný preparát (Flomax (registrovaná obchodní značka)) nebo preparát podle příkladu A-2 byly perorálně podávány zdravým dobrovolníkům (muži) před příjmem potravy (za rychlého stavu) v dávce 0,4 mg jednou denně. Po podání byly periodicky odebírány vzorky krve, byly stanoveny plazmatické koncentrace tamsulosinu a vypočten poměr (C_{24h}/C_{max}) plazmatické koncentrace tamsulosinu v 24 hodinách po podání (C_{24h}) vůči maximální plazmatické koncentraci tamsulosinu (C_{max}). Hodnoty jsou uvedeny v tabulce 17.

Tabulka 17

	Běžný preparát	Preparát podle příkladu A-2
C_{24h}/C_{max}	0,161 ± 0,073**	0,709 ± 0,180

** : Statisticky významný rozdíl byl zaznamenán mezi běžným preparátem a preparátem podle příkladu A-2 ($p < 0,01$).

Při podání běžného preparátu činila průměrná hodnota C_{24h}/C_{max} 0,161, zatímco u preparátu podle předloženého řešení 0,709.

Předpokládá se, že velký počet posturálních hypotenzí, které jsou velmi často pozorovány po podání blokátoru α receptoru, má dočasných výskyt v důsledku rychlého přírůstku plazmatických koncentrací v iniciální fázi po podání. Z toho vyplývá, že zvětšení poměru C_{24h}/C_{max} za udržení plazmatických koncentrací na konstantní hladině je účinné nejenom pouze při redukcí výskytu nepříznivých účinků, ale také k zachování účinnosti, a předpokládá se, že preparát, který splňuje shora uvedené podmínky může být podáván ve vysokých dávkách. Hodnota C_{24h}/C_{max} A-2 preparátu při jednorázovém podání je výrazně vyšší než hodnota běžného preparátu ($p < 0,01$) a v porovnání s běžným preparátem lze také očekávat snížení výskytu vedlejších reakcí a zachování jeho účinnosti. Tudíž bylo potvrzeno, že řízené uvolňování tamsulosinu z preparátu je použitelné pro regulaci účinných plazmatických koncentrací v rámci výhodného rozmezí.

Experimentální příklad 2: Srovnání běžných preparátů s preparáty podle předloženého řešení při opakovaném podání

Běžný preparát (Omnic/Flomax (registrovaná obchodní značka)) nebo preparát podle příklad A-2 byly podávány ústy před příjmem potravy (rychlé podmínky) nebo po příjmu potravy zdravým jedincům (muži) v dávce 0,4 mg jednou denně alespoň pět dnů opakovaně. U běžného preparátu byly vzorky krve odebírány pravidelně po podání v 7.den kvůli zjištění stavu "před příjmem potravy" nebo v 6.den kvůli zjištění stavu "po příjmu potravy". Pro podání preparátu A-2 před a po příjmu potravy byly vzorky krve odebírány opakovaně po podání v 5.den. Poté byly stanoveny plazmatické koncentrace tamsulosinu. Byla stanovena maximální plazmatická koncentrace tamsulosinu (C_{max}) a plazmatická koncentrace tamsulosinu ve 24 hodinách po podání (C_{24h}). Dále byl vypočten poměr C_{24h} vůči C_{max} (C_{24h}/C_{max}). Konkrétní hodnoty jsou uvedeny v tabulce 18.

Tabulka 18

	Běžný preparát		Preparát podle předloženého řešení	
	Podávané před Příjmem potravy	Podávané po příjmu potravy	Podávané před příjmem potravy	Podávané po příjmu potravy
C_{24h}	4,0 ± 2,6 ns	3,8 ± 2,5	4,6 ± 3,6 ns	4,8 ± 2,7
C_{max}	17,1 ± 7,3**	10,1 ± 4,8	10,71 ± 5,5 ns	11,1 ± 3,7
C_{24h}/C_{max}	0,222 ± 0,015**	0,355 ± 0,113	0,404 ± 0,0144 ns	0,421 ± 0,116

ns : nebyl pozorován výrazný rozdíl oproti podání po příjmu potravy

** : byl pozorován výrazný rozdíl oproti podání za příjmu potravy ($p < 0,01$).

U běžného preparátu bylo pozorováno výrazné zvýšení hodnoty C_{max} před příjmem potravy v porovnání s hodnotou získanou podáním po příjmu potravy ($p < 0,01$), zatímco v případě preparátu A-2 nebyl pozorován výrazný vliv příjmu potravy. Dále byl u běžného preparátu pozorován před příjmem potravy výrazně snížený poměr C_{24h}/C_{max} v porovnání s hodnotou získanou po příjmu potravy ($p < 0,01$), zatímco v případě preparátu A-2 nebyl pozorován výrazný vliv příjmu potravy. Poměr C_{24h}/C_{max} u běžného preparátu po příjmu potravy byl v porovnání s poměrem u preparátu A-2 malý. Z výše uvedených výsledků lze usuzovat, že preparát A-2 není ovlivněn příjmem potravy a v porovnání s běžným preparátem zlepšuje compliance, snižuje frekvenci výskytu vedlejších reakcí a navíc lze očekávat, že si zachová i účinnost. Tudíž bylo ukázáno, že řízení uvolňování léku z preparátu není téměř ovlivněno jídlom a je použitelné při navrhování preparátu tamsulosinu.

Experimentální příklad 3: Profily nepříznivých účinků ve fázi III klinických testů

V klinických testech bylo ženám ve věku od 18 do 70 let, u kterých symptomy nadměrné aktivity močového měchýře (častá potřeba močení nebo naléhavost) přetrvávaly po dobu 3 měsíců nebo déle, perorálně podávány preparáty podle předloženého řešení (Příklady A-4, 5 a 6) jednou denně v dávkách 0,25 mg až 1,5 mg denně po dobu 6 týdnů. Profily nepříznivých účinků ve skupině, které bylo podáváno 1,5 mg hydrochloridu tamsulosinu jako preparátu podle předloženého řešení s postupným uvolňováním, se výrazně nelišily od profilů ve skupině, které bylo podáváno placebo. Tudíž bylo ukázáno, že při navrhování preparátu tamsulosinu, který umožňuje podání vysokých dávek bez zvýšení frekvence vzniku nepříznivých účinků, je použitelné řízení uvolňování léku z preparátů.

Experimentální příklad 4: Profily nepříznivých účinků ve fázi III klinických testů

Placebo bylo perorálně podáváno mužům s nižšími symptomy uropatie po dobu dvou týdnů, po kterých bylo nasazeno perorální podání běžného preparátu nebo preparátu podle příklad A-2 v dávce 0,4 mg jednou denně po dobu 12 týdnů. Test byl prováděn pomocí dvojitého slepého testu a byla zkoumána exprese vedlejších reakcí.

Skupina, které byl podáván preparát A-2, měla v porovnání se skupinou, které byl podáván běžný preparát, zlepšené profily nepříznivých účinků, především pak byl účinek značný na abnormální ejakulaci a posturální hypotenzi. Tudíž zde bylo prokázáno, že regulace uvolňování tamsulosinu z preparátu je účinné ke snížení frekvence výskytu nepříznivých reakcí.

V porovnání s běžným perorálním preparátem s postupným uvolňováním obsahujícím hydrochloridu tamsulosinu, který se používá v klinické praxi, má farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním a způsob podle předloženého řešení stejnou nebo ještě větší účinnost a navíc snižuje výskyt vedlejších účinků, např. vedlejších reakcí (např. posturální hypotenzi). Preparáty mají také vynikající postupné uvolňování pro perorální použití, lze zvyšovat dávku a neexistuje omezení v příjmu potravy.

Přehled obrázků na přiložených výkresech

Obrázek 1 ukazuje charakteristiku uvolňování léku z každého preparátu podle příkladu A.
 Obrázek 2 ukazuje charakteristiku uvolňování léku z každého preparátu podle příkladu B.
 Obrázek 3 ukazuje charakteristiku uvolňování léku z každého preparátu podle příkladu C.
 Obrázek 4 ukazuje charakteristiku uvolňování léku z každého preparátu podle příkladu D.
 Obrázek 5 ukazuje charakteristiku uvolňování léku z každého preparátu podle příkladu E.
 Obrázek 6 ukazuje charakteristiku uvolňování léku z každého preparátu podle příkladu F.

NÁROKY NA OCHRANU

1. Farmaceutická kompozice s postupným uvolňováním, **vyznačující se tím**, že obsahuje tamsulosin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a nosič pro farmaceutickou kompozici s postupným uvolňováním, přičemž se tamsulosin uvolní po 7 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od 20 do 85 %, když se test provádí podle rozpouštěcího testu lopatkovou metodou při rychlosti otáčení lopatek 200 ot./min.
2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že tamsulosin se uvolní po 7 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od 20 do 75 %.
3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že tamsulosin se uvolní po 7 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od 25 do 65 %.
4. Farmaceutická kompozice podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že tamsulosin se uvolňuje po 3 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od 5 do 45 %.
5. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že tamsulosin se uvolní po 3 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od 5 do 40 %.
6. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že tamsulosin se uvolní po 3 hodinách od začátku rozpouštění v rozmezí od 5 do 35 %.
7. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že tamsulosin se uvolní po 12 hodinách od začátku rozpouštění v množství 40 % nebo více.
8. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že tamsulosin se uvolní po 12 hodinách od začátku rozpouštění v množství 50 % nebo více.
9. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že doba, během které se uvolní 50 % tamsulosinu je v rozmezí od 3 hodin do 15 hodin.
10. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že doba, během které se uvolní 50 % tamsulosinu se pohybuje v rozmezí od 4 hodin do 12 hodin.
11. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, **vyznačující se tím**, že profil jeho nepříznivých účinků není v porovnání s profilem placeba výrazně odlišný.
12. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že není výrazný rozdíl ve farmakokinetických parametrech získaných z plazmatických koncentrací tamsulosinu v případě, kdy je přípravek podáván před příjmem potravy nebo po příjmu potravy.
13. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že je to preparát tvořící hydrogel.
14. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že je to preparát na bázi osmotické pumpy.

15. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že je to preparát na bázi gelu, ve kterém je kombinován velký počet pryskyřic.

16. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že je to vícevrstvá tableta obsahující vrstvu léku a vrstvu(y) regulující uvolňování, které
5 jsou geometricky uspořádány.

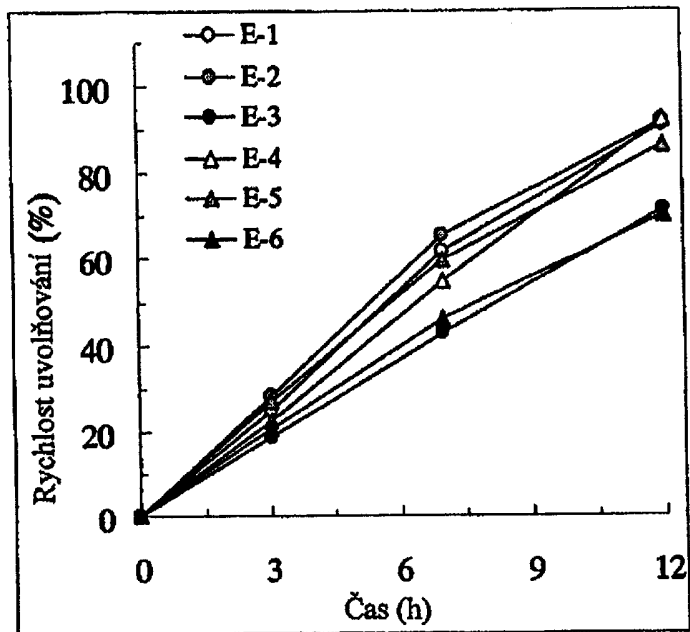
17. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že je to preparát, který se zadržuje v žaludku pomocí bobtnajícího polymeru.

18. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že je to matrixový preparát s polymerem rozpustným ve vodě.

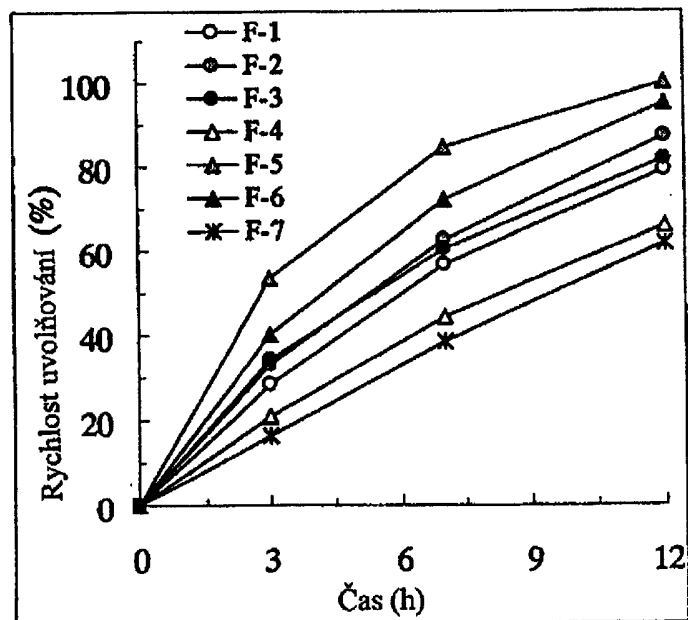
10

4 výkresy

Obrázek 5

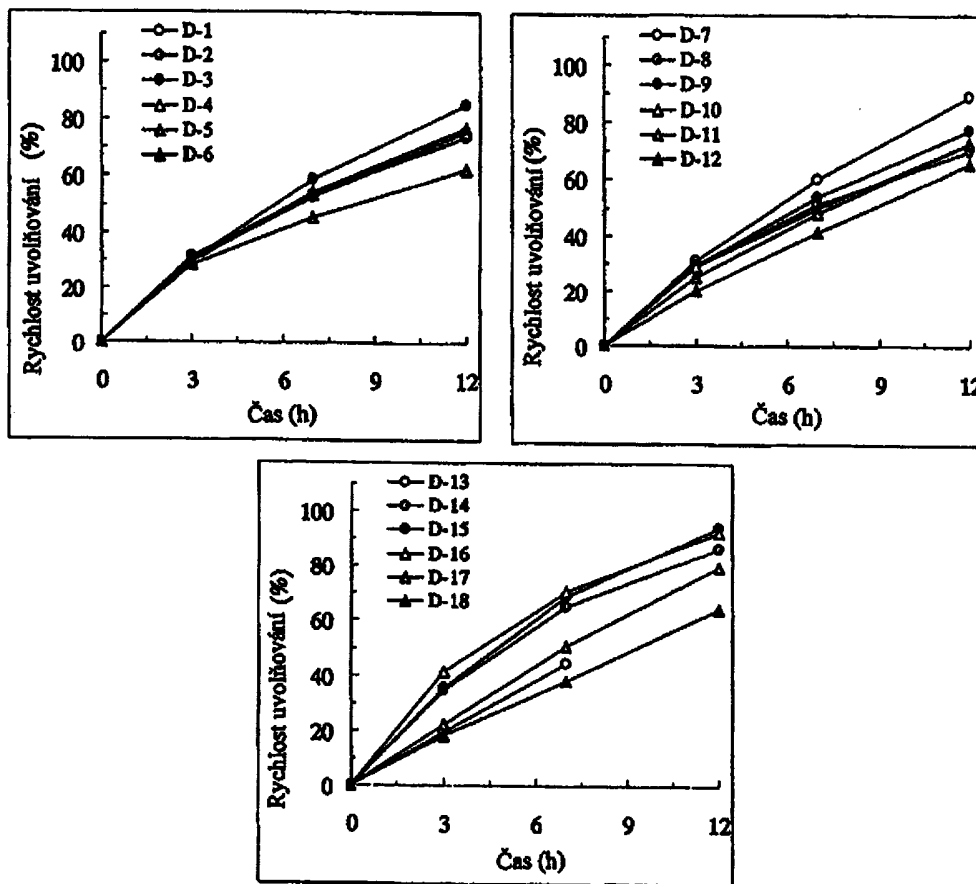


Obrázek 6.

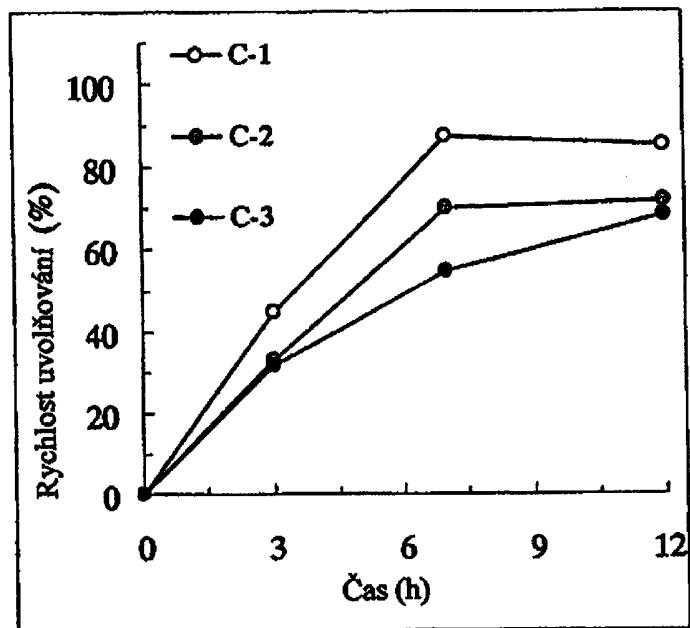


Konec dokumentu

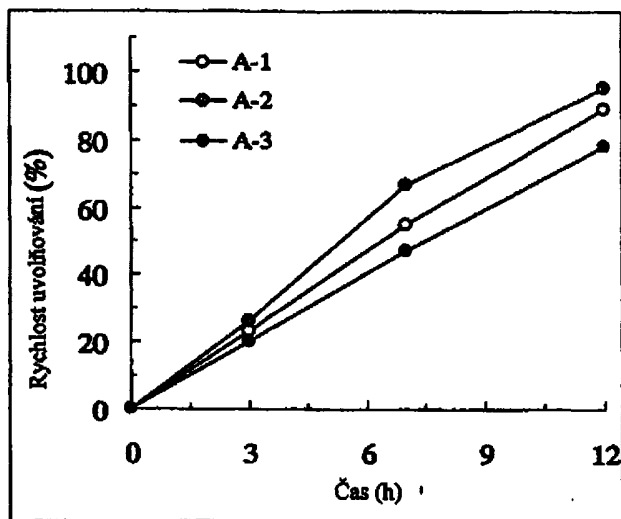
Obrázek 4.



Obrázek 3.



Obrázek 1.



Obrázek 2.

