

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2006-443

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.03.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.03.1999**
(32) Číslo prioritní přihlášky: **99201018**
(32) Země priority: **EP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **20.02.2019**
(Věstník č. 8/2019)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/002620**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/059477**

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

- (71) Přihlašovatel:
JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE
- (72) Původce:
Roger Petrus Gerebern Vandecruys, Beerse, BE
Eugene Marie Jozef Jans, Beerse, BE
- (74) Zástupce:
Čermák Hořejš Myslíl a spol., JUDr. Karel Čermák,
advokát, Národní 32, 110 00 Praha 1

- (54) Název přihlášky vynálezu:
**Hydrofilní formulace s řízeným
uvolňováním, která obsahuje
předželatinovaný škrob, způsob její
přípravy a léčková forma s jejím obsahem**

- (57) Anotace:
Hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním, která obsahuje předželatinovaný škrob, jednu nebo více účinných přísad, hydroxypropylcelulózu a popřípadě hydroxypropylmethylcelulózu a případně farmaceuticky přijatelná formulační činidla. Hmotnostní podíl škrobu ve formulaci je 5 až 15 % hmotn., hydroxypropylcelulóza a popřípadě hydroxypropylmethylcelulóza má viskozitu 150 až 100 000 mPa.s, hmotnostní podíl hydroxypropylcelulózy je 25 až 62 % hmotn. a hmotnostní podíl hydroxypropylmethylcelulózy je 0 až 16 % hmotn. Způsob přípravy této formulace a léčková forma s jejím obsahem.

CZ 2006 - 443 A3

Hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním, která obsahuje předželatinovaný škrob, způsob její přípravy a léková forma s jejím obsahem

5 Oblast techniky

Vynález se týká hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním, zejména matricové formulace, která obsahuje předželatinovaný škrob, způsobu její přípravy a lékové forma s jejím obsahem. Lékové formy připravené z této formulace jsou výhodně určeny pro perorální podávání jednou denně. Hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním podle předloženého vynálezu obsahuje předželatinovaný škrob, jednu nebo více účinných složek, jeden nebo více viskózních hydrofilních polymerů a případně farmaceuticky přijatelná formulační činidla. Výhodné hydrofilní polymery zahrnují hydroxypropylcelulózu a hydroxypropylmethylcelulózu.

15

Dosavadní stav techniky

WO 96/14070 popisuje dlouhodobě se uvolňující formulaci pro orální podání, která jako účinnou složku obsahuje cisaprid-(L)-tartrát zapouzdřený v matrici tvořené dvěma hydrofilními viskózními polymery, zejména hydroxypropylcelulózu a hydroxypropylmethylcelulózu. Tyto hydrofilní polymery po uvedení do kontaktu s vodou bobtnají a tvoří tak gelovou vrstvu, ze které se účinná složka postupně uvolňuje.

WO 97/24109 popisuje biologicky adhezivní farmaceutické kompozice a pevné lékové formy připravené z těchto kompozic, které obsahují farmaceuticky účinné množství účinné složky, 80 až 98 % (hmotn./hmotn.) předželatinovaného škrobu zabudovaného v kompozici jako biologicky adhezivní polymer a 1 až 10 % (hmotn./hmotn.) hydrofilního matrici tvořícího polymeru. Uvedené lékové formy mají pravidelný a dlouhodobý režim uvolňování, jak v případě místně aktivní složky, tak i v případě systemicky působícího léčiva, a jsou vhodné pro orální, nosní, rektální a vaginální podání.

EP 0299877 se týká tablety obsahující salbutamol nebo jeho derivát homogenně dispergovaný v hydrofilní matrici obsahující jako bobtnací činidlo hydrokoloid celulózy s vysokou molekulovou hmotností, zejména hydroxypropylmethylcelulózu 15 Pa.s, a ředidlo, které obsahuje jedno běžné ředidlo a jedno zahušťovadlo, zejména předželatinovaný kukuřičný škrob.

EP 0280613 popisuje tabletu obsahující homogenní disperzi dihydroergotaminu nebo jednoho z jeho derivátů v matrici rozpustné ve vodě, která obsahuje alespoň jednu ve vodě rozpustnou polymerní látku, zejména hydroxypropylmethylcelulózu, a ředidlo obsahující alespoň jeden derivát škrobu, zejména předželatinovaný kukuřičný škrob.

EP 0477061 chrání dlouhodobě se uvolňující tabletu, která obsahuje isosorbid 5-mononitrát v homogenní disperzi hydrofilní matrice, jejíž podstatu tvoří alespoň jedna bobtnací složka, zejména hydroxypropylcelulóza, a alespoň jedno ředidlo. Ředidlo obsahuje alespoň jedno vlastní ředidlo a jedno zahušťovací ředidlo zvolené z polymerů, jakými jsou například škrob a škrobové deriváty.

GB 2195893 popisuje dlouhodobě se uvolňující farmaceutickou kompozici obsahující farmakologicky účinné činidlo ve směsi s a) mikrokrytalickou celulózu a b) hydroxypropylmethylcelulózu, přičemž hmotnostní poměr a) ku b) je alespoň 1:1 za předpokladu, že pokud kompozice obsahuje jinou účinnou složku než, jakou je kyselina acetylsalicylová ve volné nebo solné formě, potom se účinné činidlo rovněž smísí s předželatinovým škrobem.

WO 97/04752 popisuje farmaceutickou kompozici určenou pro orální podání konjugovaných estrogenů. Konjugované estrogény jsou nanášeny ve formě povlaku na alespoň jeden organický základ, který obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu a předželatinovaný škrob, přičemž škrob je přítomen jako vhodné pojivo.

5

Řízeně se uvolňující farmaceutické přípravky řídí uvolňování zabudované účinné složky nebo složek a zahrnují přípravky s dlouhodobým, trvalým, pozvolným, kontinuálním nebo retardovaným uvolňováním tak, že přinášejí terapeutické možnosti, které nenabízejí běžné lékové formy, jakými jsou například roztoky nebo rychle se rozpouštějící lékové formy. Řízené uvolňování účinné složky (složek) umožňuje zjednodušit schéma podávání lékových dávek tím, že redukuje počet doporučených denních podání, čímž zvyšují pohodlí pacienta. V této souvislosti je třeba poznamenat, že nelze podceňovat pozitivní psychologický účinek, který má na pacienta redukce počtu podání lékové formy z 2 x nebo i vícekrát denně na jednodenní podání.

Řízené uvolňování účinné složky (složek) z farmaceutického přípravku lze realizovat tak, že se účinná složka (složky) zapouzdří do hydrofilní matrice tvořené rozpustnou, částečně rozpustnou nebo nerozpustnou sítí viskózních hydrofilních polymerů, které drží pohromadě díky fyzickému nebo chemickému zapletení, díky iontovým nebo krystalickým interakcím, díky vytvoření komplexu, nebo díky vodíkovým vazbám nebo van der Waalsovým silám. Hydrofilní matrice po uvedení do kontaktu s vodou bobtná, čímž vytváří ochranu gelovou vrstvu, ze které se účinná složka (složky) pozvolna, postupně, kontinuálně uvolňují difúzí skrze polymerní síť, v důsledku eroze gelové vrstvy, rozpuštěním polymeru nebo v důsledku kombinace uvolňovacích mechanismů. Běžně používané hydrofilní polymery pro přípravu řízeně se uvolňujících matic zahrnují polysacharidy, polyakryláty a polyalkylenoxidy.

25

Účinný orální řízeně se uvolňující přípravek zejména jednou nebo 2x denně se řízeně uvolňující přípravek, si výhodně zachovává při průchodu celým gastrointestinálním traktem svůj farmakokinetický profil uvolňování, protože vylučuje nežádoucí fluktuaci koncentrace léčiva v plazmě nebo kompletní uvolnění dávky. Řízeně se uvolňující přípravek musí tedy výhodně poskytovat profil řízeného uvolňování a zejména musí vyloučit okamžité uvolnění celé dávky v médiu, jehož iontová síla se mění, protože lumenální obsah gastrointestinálního traktu vykazuje v různých oblastech gastrointestinálního traktu různé hodnoty iontové síly.

Pokud se řízeně uvolňující se přípravek podá pacientům po jídle, potom lze počítat s okamžitým uvolněním celé dávky, které je vyvolání potravou. Problém okamžitého uvolňování dávky vyvolané potravou u pacientů po jídle je dán celou řadou faktorů. Jedním z těchto faktorů jsou jistě mechanické síly, kterými působí žaludek na svůj obsah a tedy i na zkonsumovaný přípravek. Dalším faktorem, jak se zdá, je iontová síla gastrointestinálních šťáv. Vzhledem k tomu, že se hodnoty iontové síly v gastrointestinálním traktu mění nejen v závislosti na dané oblasti traktu, ale rovněž v závislosti na zkonsumované potravě, musí řízeně se uvolňující formulace vykazovat řízený profil uvolňování a zejména musí vyloučit okamžité uvolnění celé dávky bez ohledu na to, zda pacient přijme uvedenou formulaci nalačno nebo po jídle. Iontová síla gastrointestinálních tekutin se může pohybovat přibližně od 0,01 do 0,2 (Johnson a kol., 1993, Int. J. Pharm., 90, 151 až 159).

45

Iontová síla, která je nejčastěji reprezentována symbolem μ (někdy I), je charakteristickou hodnotou roztoku a je definována jako

$$\mu = 1/2 \sum c_i \cdot Z_i^2,$$

kde c_i označuje molární koncentrace i . iontu, Z_i označuje jeho náboj a suma znamená součet všech iontů v roztoku (Martin, A., 1993, Physical Pharmacy, Williams & Wilkins, str. 134 až 135). Iontová síla je tedy vlastností roztoku a nikoliv vlastností příslušného iontu v roztoku. Je známo, že iontová síla představuje dobrou míru neideálnosti vykazovanou všemi ionty roztoku, které jsou produktem daného elektrolytu v roztoku.

55

Vliv iontové síly obklopujícího média na dezintegraci, želatinaci a viskozitu hydrofilních matric je popsán v literatuře.

5 Mitchel a kol. (Pharmaceutical technology. Controlled drug release, sv.2, Wells, J.I., Rubinstein, M.H. (Ed.) Ellis Horwood Limited, str. 23 až 33, 1991) popisuje vliv elektrolytů na dezintegraci a želatinaci tablet, jejichž matrice je tvořena hydroxypropylmethylcelulózou (HPMC) K15M. Při nízké iontové síle obklopujícího média nejsou HPMC matrice ovlivněny elektrolyty a hydratace způsobí, že dojde ke vzniku intaktní gelové vrstvy. Střední iontová síla nicméně způsobí ztrátu tvaru a celistvosti matric a jejich rychlé rozvolnění. Tablety ztrácejí svou schopnost působit jako řízeně se uvolňující matrice, protože redukce hydratace v případě zvýšených koncentrací rozpuštěných látek v obklopujícím se médiu brání vzniku intaktní gelové vrstvy. Elektrolyty přítomné v obklopujícím se médiu tedy mohou modifikovat profil uvolňování účinných složek z HPMC matric. Léčiva samotná mohou rovněž ovlivňovat hydrataci a tedy želatinaci HPMC. Takže léčiva mohou sehrát aktivní úlohu při určování jejich vlastního uvolňování (Mitchel a kol., 10 Int. J. Pharm, 1993, 100, 165 až 173). Zabudování léčiv do HPMC matric může mít tedy za následek nepředvídatelné profily uvolňování a tedy nepředvídatelnou terapeutickou účinnost lékových forem.

20 Bobtnání tablet, jejichž matrice byla tvořena xanthanovou gumou, v roztocích chloridu sodného s různou iontovou silou je popsáno v Int. J. Pharm., 1995, 120, 63 až 72. V daném rozsahu fyziologické iontové síly vykazovalo bobtnání tablet na bázi xanthanové gumy nepřímou závislost na koncentraci soli.

25 Neočekávaně se zjistilo, že škodlivému nebo dokonce ničivému účinku iontové síly uvolňovacího média na řízený profil uvolňování formulací s hydrofilní matricí lze čelit přidáním předželatinovaného škrobu. Škodlivý vliv iontové síly na profil řízeného uvolňování formulace s hydrofilní matricí může být dán, jak již bylo uvedeno výše, změnami v hydrataci viskózních hydrofilních polymerů tvořících matrici. Tyto polymery tvořící matrici musí soutěžit o vodu potřebnou pro zgelovatění s látkami rozpuštěnými v uvolňovacím médiu, které tvoří iontovou sílu uvolňovacího média. Polymery by tedy měly být hydratovány měrou, která zajistí vytvoření dostatečně celistvé matrice s přijatelnou odolností proti rozvolnění. Hydratace polymerů tvořících matrici může být velkou měrou nebo dokonce zcela potlačena, takže dojde k téměř okamžité dezintegraci matrice (například během 15 min po podání uvolňovacím médiu). Zabudováním předželatinovaného škrobu do formulace může zajistit nebo zachovat řízené uvolňování účinné složky (složek) z hydrofilní řízeně se uvolňující formulace v uvolňujícím se médiu s měnící se 35 iontovou silou, zejména v uvolňujícím se médiu s rostoucí iontovou silou, výhodněji v uvolňujícím se médiu s hodnotami iontové síly dosahujícími až 0,4, ještě výhodněji v uvolňujícím se médiu s hodnotami iontové síly, které odpovídají fyziologickým podmínkám, to je podmínkám celého gastrointestinálního traktu, jak ve stavu nalačno, tak po konzumaci potravy a 40 nejvýhodněji v uvolňujícím se médiu s hodnotami iontové síly, které se pohybují přibližně od 0,01 do 0,2.

45 Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu v hlavním provedení (i) prvního aspektu je hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním, která obsahuje předželatinovaný, v bubnové sušárně sušený, voskovitý kukuřičný škrob, jednu nebo více účinných přísad, hydroxypropylcelulózu a popřípadě hydroxypropylmethylcelulózu a případně farmaceuticky přijatelná formulační činidla, jejíž 50 podstata spočívá v tom, že formulace si zachovává řízené uvolňování uvedené jedné nebo více účinných přísad v uvolňovacím médiu s proměnlivou iontovou silou nebo je u této formulace zabráněno efektu "dose dumping", tj. nekontrolovanému nárazovému uvolnění uvedené jedné nebo více účinných přísad podél gastrointestinálního traktu, a to za podmínek, jak nalačno, tak po konzumaci potravy, přičemž hmotnostní podíl předželatinovaného, v bubnové sušárně sušeného, voskovitého kukuřičného škrobu v hydrofilní formulaci s řízeným uvolňováním leží v rozmezí od 55

5 do 15 % hmotn. a hydroxypropylcelulóza a popřípadě hydroxypropyl-methylcelulóza má viskozitu 150 až 100 000 mPa.s (zdánlivou viskozitu 2% hmotn. vodného roztoku při 20 °C), přičemž hmotnostní podíl hydroxypropylcelulózy leží mezi 25 až 62 % hmotn. a hmotnostní podíl hydroxypropylmethylcelulózy leží mezi 0 až 16 % hmotn.

5

Výhodná provedení prvního aspektu vynálezu zahrnují zejména, provedení uvedená níže:

(ii) hydrofilní formulaci s řízeným uvolňováním podle hlavního provedení (i), kde hmotnostní podíl předželatínovaného, v bubnové sušárně sušeného, voskovitého kukuřičného škrobu v hydrofilní formulaci s řízeným uvolňováním je 5 % hmotn;

10

(iii) hydrofilní formulaci s řízeným uvolňováním podle provedení (i) nebo (ii), kde formulace obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu;

(iv) hydrofilní formulaci s řízeným uvolňováním podle kteréhokoliv z provedení (i) až (iii), kde formulace obsahuje hydroxypropylcelulózu a hydroxypropylmethylcelulózu;

15

(v) hydrofilní formulaci s řízeným uvolňováním podle provedení (iv), kde hmotnostní poměr hydroxypropylcelulózy k hydroxypropylmethylcelulóze leží v rozmezí od 1:5 do 5:1;

20

(vi) hydrofilní formulaci s řízeným uvolňováním podle provedení (v), kde hmotnostní poměr hydroxypropylcelulózy k hydroxypropylmethylcelulóze leží v rozmezí od 1:1 do 5:1; a

(vii) hydrofilní formulaci s řízeným uvolňováním podle provedení (vi), kde hmotnostní poměr hydroxypropylcelulózy k hydroxypropylmethylcelulóze leží v rozmezí od 3:1 do 5:1.

25

Předmětem vynálezu v hlavním provedení (viii) druhého aspektu je léková forma, která obsahuje hydrofilní formulaci s řízeným uvolňováním podle kteréhokoliv z provedení (i) až (vii).

30

Výhodná provedení druhého aspektu vynálezu zahrnují zejména, provedení uvedené níže:

(ix) lékovou formu podle provedení (viii), která je ve formě tablety, která je popřípadě opatřena potahovým filmem například povlakem filmtvorného polymeru, jako hydroxypropylmethylcelulózy.

35

Třetím aspektem předmětu vynálezu je [provedení vynálezu (x)] způsob přípravy hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním podle kteréhokoliv z provedení (i) až (vii), při němž se

(a) popřípadě dokonale smísí jedna nebo více účinných přísad a hydroxypropylcelulóza a popřípadě hydroxypropylmethylcelulóza,

40

(b) jedna nebo více účinných přísad, nebo v případě, že byl proveden krok (a), dokonalá směs připravená v kroku (a) se smísí s předželatínovaným, v bubnové sušárně sušeným, voskovitým kukuřičným škrobem, hydroxypropylcelulózou a popřípadě hydroxy-propylmethylcelulózou a případně některými nebo všemi farmaceuticky přijatelnými formulačními činidly,

45

(c) prášková směs připravená v kroku (b) se zhutní vedením přes kompaktor, čímž se získají destičky;

50

(d) výsledné destičky se rozdrobí na granule;

(e) výsledné granule se popřípadě smísí se všemi nebo zbývajícími farmaceuticky přijatelnými formulačními činidly až do dosažení homogenity.

55

V dalším popisu je vynález objasňován v širším kontextu, než odpovídá rozsahu, který je skutečně předmětem tohoto vynálezu. Výslovně se proto uvádí, že do rozsahu vynálezu spadají jen aspekty explicitně uvedené výše, a jen ty jsou také předmětem připojených patentových nároků. Následující popis má jen ilustrativní význam. V tomto širším kontextu se tedy vynález

5 týká hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním, která obsahuje předželatinovaný škrob, jednu nebo více účinných složek, jeden nebo více viskózních hydrofilních polymerů a případně farmaceuticky přijatelná formulační činidla, přičemž hmotnostní procento předželatinovaného škrobu v hydrofilní formulaci s řízeným uvolňováním se pohybuje v rozmezí od 0,01 % do méně než 80 % (hmotn./hmotn.) pod podmínkou, že účinná složka je jiná než salbutamol, isosorbid 5-

10 mononitrát, dihydroergotamin, vitamin B12, konjugované estrogyeny, kyselina acetylsalicylová, fluorid, mikonazol, triamcinolon, acyclovir, lamotrigin a acetaminofen v kombinaci s difenhydraminem; jejich N-oxidy, jejich farmaceuticky přijatelná adiční sůl kyseliny nebo váze a jejich stereochemicky isomerní formy, přičemž si uvedená formulace zachovává řízené uvolňování zabudované účinné složky (složek) v uvolňovacích médiích s proměnlivou iontovou

15 silou, výhodněji v uvolňovacím médiu s hodnotami iontové síly dosahujícími až 0,4, ještě výhodněji v uvolňujícím se médiu s hodnotami iontové síly, které odpovídají fyziologickým podmínkám, to je podmínkám celého gastrointestinálního traktu, jak ve stavu nalačno, tak po konzumaci potravy a nejlépe v uvolňovacím se médiu s hodnotami iontové síly, které se pohybují přibližně od 0,01 do 0,2.

20 Vynález se dále týká použití výše definované hydrofilní formulace pro výrobu dávkové formy.

V dalším aspektu se vynález týká dávkové formy, která obsahuje terapeuticky účinné množství výše definované hydrofilní formulace. Dávková forma podle vynálezu je výhodně tvarovaná jako

25 případně potažená tableta.

Dále se vynález týká způsobu přípravy výše definované hydrofilní formulace, který je charakteristický tím, že

30 (a) se jedna nebo více účinných složek a ve vodě rozpustný polymer případně důkladně promísí;

(b) jedna nebo více účinných složek se smísí, nebo pokud se provádí krok (a), potom se smísí dobře promísená směs připravená podle kroku (a) s předželatinovaným škrobem, jedním nebo více viskózními hydrofilními polymery a případně některé nebo veškerá farmaceuticky přijatelná

35 formulační činidla;

(c) prášková směs připravená podle kroku (b) se zhutní vedením skrze kompaktor, čímž se získají destičky;

40 (d) výsledné destičky se rozbijí, čímž se získají granule;

(e) popřípadě se výsledné granule smísí se všemi nebo zbytkem farmaceuticky přijatelných formulačních činidel do dosažení homogenity.

45 Výraz "uvolňovací médium", jak je zde použit, zahrnuje všechny druhy kapalných médií, ve kterých může probíhat uvolňování účinné složky (složek) z hydrofilní řízeně se uvolňující formulace, tj. například *in vitro* rozpouštěcí média, ale rovněž tělní tekutiny, a zejména gastrointestinální tekutiny.

50 Výraz "zachování řízeného uvolňování účinné složky (složek) z formulace" naznačuje, že se účinná složka (složky) pozvolna, postupně, kontinuálně, dlouhodobě nebo trvale uvolňuje (uvolňují) z formulace. Výraz „řízené uvolňování účinné složky (složek) z formulace" naznačuje, že formulace neuvolňuje účinnou složku bezprostředně po orálním podání a že formulace umožňuje redukovat frekvenci dávkování ve shodě s definicí pro dlouhodobé uvolňování, podle

55 United States Pharmacopeia 24, str. 2059. Řízeně uvolňované, používané synonymně s výrazy

dlouhodobě působící, trvale se uvolňující nebo dlouhodobě se uvolňující, lékové formy jsou zde popsány jako lékové formy, které umožňují alespoň 2 x snížit frekvenci dávkování nebo významně zvýšit pohodlí pacienta nebo terapeutický výkon v porovnání s běžnými lékovými formami (například roztokem nebo běžnou pevnou lékovou formou okamžitě uvolňující léčivo).

5

Výraz "okamžité uvolnění celé dávky" je odborníků v daném oboru znám a označuje náhlé uvolnění většiny nebo veškeré účinné složky (složek) zabudovaných ve formulaci, která má být použita jako řízeně se uvolňující formulace. Namísto toho, aby došlo k uvolňování v průběhu dlouhé časové periody, se celá dávky nebo alespoň její velká část uvolní v krátké době. To může způsobit vážná poškození a v krajním případě i smrt, v závislosti na použité účinné složce a její účinnosti.

10

Hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním podle vynálezu, která je charakteristická tím, že předželatovaný škrob brání okamžitému uvolnění celé dávky z formulace při průchodu gastrointestinálním traktem, jak za podmínek nalačno, tak po konzumaci potravy, a zejména předželatovaný škrob brání náhlému uvolnění dávky spojeného s příjmem potravy.

15

Formulace podle vynálezu je vhodná zejména pro podání jedné nebo více účinných složek

20

(a) s krátkým poločasem života, řádově trvajícím 4 až 8 hodin nebo kratší, které je třeba při podání v běžných prostředcích rozdělit do několika dávek podávaných v průběhu dne; nebo

(b) s úzkým terapeutickým indexem; nebo

25

(c) s významnou absorpcí v oblasti celého gastrointestinálního traktu; nebo

(d) s relativně málo terapeuticky účinnou dávkou.

30

Vhodnými účinnými složkami jsou ty složky, které vykazují lokální fyziologický účinek a rovněž ty složky, které po orálním podání vykazují systemický účinek, více účinných složek

(e) s krátkým poločasem života, řádově trvajícím 4 až 8 hodin nebo kratší, které je třeba při podání v běžných prostředcích rozdělit do několika dávek podávaných v průběhu dne; nebo

35

(f) s úzkým terapeutickým indexem; nebo

(g) s významnou absorpcí v oblasti celého gastrointestinálního traktu; nebo

(h) s relativně málo terapeuticky účinnou dávkou.

40

Vhodnými účinnými složkami jsou ty složky, které vykazují lokální fyziologický účinek a rovněž ty složky, které po orálním podání vykazují systemický účinek. Příkladem těchto složek jsou:

– analgetika a protizánětlivé látky (NSAID, fentanyl, indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, nabumetone, paracetamol, piroxicam, tramadol, COX-2 inhibitor;

45

– antiarytmika (prokainamid, chinidin, verapamil);

– antibakteriální a antiprotozoární činidla (amoxicilin, ampicilin, benzathin penicilin, benzylpenicilin, cefaclor, cefadroxil, cefprozil, cefuroxim axetil, cephalixin, chloramphenicol, chlorochin, ciprofloxacin, clarithromycin, klavinová kyselina, clindamycin, doxyxycilin, erythromycin, cluxloxacin sodný, halofantrin, isoniazid, kanamycin sulfát, lincomycin, mefloquin, minocyclin, nafcilin sodný, kyselina nalidixová, neomycin, norfloxacin, ofloxacin, oxacilin, phenoxymethylpenicilin draselný, pyrimethamin-sulfadoxim, streptomycin);

50

– antikoagulační činidla (warfarin);

55

- 5 – antidepresiva (amitriptylin, amoxapin, butriptylin, clomipramin, desipramin, dothiepin, doxepin, fluoxetin, reboxetin, amineptin, selegilin, gepiron, imipramin, uhličitan lithný, mianserin, milnacipran, nortriptylin, paroxetin, sertralin; 3-[2-[3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]-pyridin-2(1H)yl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on);
- antidiabetika (glibenclamid, metformin);
- 10 – antiepileptika (carbamazepin, clonazepam, ethosuximid, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, fenobarbiton, fentoin, primidon, tiagabin, topiramant, valpromid, vigabatrin);
- antimykotika (amfotericin, klotrimazol, ekonazol, flukonazol, flucytosin, griseofulvin, intrakonazol, ketokonazol, mikonazol nitrát, nystalin, terbinafín, vorikonazol);
- 15 – antihistaminika (astemizol, cinnarizin, cyproheptadin, dekarboethoxyloratadin, fexofenadin, flunarizin, levocabastin, loratadin, norastemizol, oxatomid, promethazin, terfenadin);
- antihypertenziva (captopril, enalapril, ketanserín, lisinopril, minoxidil, prazosin, ramipril, reserpin, terazosin);
- 20 – antimuscarinová činidla (atropin sulfát, hyoscin);
- antineoplastická činidla a antimetabolika (sloučeniny platiny, jako například cis-platina, karboplatin; taxany, jako například paclitaxel, docetaxel; tekany, jako například camptothecin, irinotekan, topotekan; vinca alkaloidy, jako například vinblastin, vindecin, vincristin, vinorelbin; nucleosidové deriváty a antagonisty kyseliny listové, jako například 5-fluoruracil, capecitabin, gemcitabin, mercaptopurin, thioguanin, cladribin, methotrexat; alkylační činidla, jako například dusíkatý iperit, např. cyklofosfamid, chlorambucil, chlormethine, i-fosfamid, melfalan, nebo nitrosomočoviny, např. carmustiv, nebo alkylační činidla, např. busulfan, dakarbazin, prokarbazin, thiotepa; antibiotika, jako například daunorubicin, doxorubicin, idarubicin, epirubicin, bleomycin, daktinomycin, mitomycin; HER 2 protilátky, jako například trastuzumab; podofyllotoxinové deriváty, jako například etoposid, teniposid; farnesyl protilátky inhibitory transferázy; anthrachinonové deriváty, jako například mitoxantron);
- 30 – antiparkinsonika (bromokryptin mesylat, levodopa, selegilin);
- antiparkinsonika (bromokryptin mesylat, levodopa, selegilin);
- antipsychotika, hypnotika a sedativa (alprazolam, buspiron, chlórdiazepoxid, chlorpromazin, clozapin, diazepam, flupenthixol, flufenazin, flurazepam, 9-hydroxyrisperidon, lorazepam, mazapertin, olanzapin, oxazepam, pimozid, pipamperon, piracetam, promazin, risperidon, selfotel, seroguel, sertindol, sulpirid, temazepam, thiothixen, triazolam, trifluoperidol, ziprasidon, zolpidem);
- 40 – činidla proti mrtvici (lubeluzol, lubeluzol oxid, riluzol, aptiganel, eliprodil, remacemid);
- antitusika (dextromethorplan, laevodropropizin)
- antivirotika (acyclovir, ganciclovir, lovirod, tivirapin, zidovudin, lamivudin, zidovudin + lamivudin, didanosin, zalcitabin, stavudin, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapin, efavirenz, delavirdin, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adefovir, hydroxymočovina);
- 50 – beta-adrenoceptorová blokační činidla (atenolol, carvedilol, metoprodol, nebivolol, propanolol);
- 55

- inotropní činidlo působící na srdce (amrinon, digitoxin, digoxin, milrinon);
- kortikosteroidy (beklometason dipropionat, betame–thason, budesonid, dexamethason, hydrokortison, methyl–prednisolon, prednisolon, prednison, triamcinolon);
- 5 – dezinfekční činidla (chlorhexidin);
- diuretika (acetazolamid, frusemid, hydrochlorothiazid, isosorbid);
- 10 – enzymy;
- esenciální oleje (anethol, anisový olej, kmín, kardamom, skořicový olej, cineol, skořicový olej, hřebíčkový olej, koriandrový olej, mentholový olej, koprový olej, eukalyptový olej, eugenol, zázvor, citrónový olej, hořčičný olej, nerolový olej, olej z muškátového oříšku, pomerančový
- 15 olej, peppermint, šalvěj, máta peprná, terpineol, mateřídouška);
- gastrointestinální činidla (cimetidin, cisaprid, cleboprid, difenoxylat, domperidon, famotidin, lansoprazol, loperamid, loperamid oxid, mesalazin, metoklopramid, mosaprid, nizatidin, norcisaprid, olsalazin, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprid, rebeprazol, ranitidin,
- 20 ridogrel, sulfasalizin);
- hemostatika (kyselina aminokapronová);
- činidlo regulující lipidy (atorvastatin, lovastatin, pravastatin, probucol, simvastatin);
- 25 – lokální anestetika (benzokain, lignokain);
- opiová analgetika (buprenorfin, kodein, dextromoramid, dihydrokodein, hydrocodon, oxycodon, morfin);
- 30 – parasympatomimetika a léky proti demenci (AIT–082, eptastigmin, galanthamin, metrifonat, milamelin, neostigmin, physostigmin, takrin, donepezil, rivastigmin, sabkomelin, talsaklidin, xanomelin, memantin, lazabemid);
- 35 – peptidy a proteiny (protilátky, bekaplermin, cyklosporin, erythropoietin, imunoglobulin, insulin);
- pohlavní hormony (oestrogeny: konjugované oestrogeny, ethinyloestradiol, mestranol, oestradiol, oestriol, oestron; progesterony; chlormadinon acetát, cyproteron acetat, 17–
- 40 deacetylnorgestimat, desogestrel, dienogest, dydrogesteron, ethynodioldiacetát, gestoden, 3–ketodesogestrel, levonorgestrel, lynestrenol, medroxyprogesteron acetat, megestrol, norethindron, norethindron acetat, norethisteron, norethisteron acetat, norethynodrel, norgestimat, norgestrel, norgestrienon, progesteron, chingestanol acetat);
- 45 – stimulační činidla (sildenafil);
- léky působící na rozšíření cév (amlodipin, buflomedil, amyn nitrit, diltiazem, dipyridamol, glyceryltrinitrat, isosorbid dinitrat, lidoflazin, molsidomin, nicardipin, nifedipin, oxpentifyllin, pentaerytitol);
- 50 jejich *N*-oxidy, jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo bázemi a jejich stereochemicky izomerní formy.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami zahrnují adiční solné formy kyselin, které lze běžně získat působením vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou na bazickou formu účinné složky.

- 5 Účinné složky obsahující kyselé protony lze převést na netoxické kovové nebo amonné adiční solné formy působením vhodnou organickou nebo anorganickou bází.

Výraz "adiční sůl" rovněž obsahuje hydrátové a další solvátové formy, které jsou účinné složky tvořit. Příkladem takových forem jsou například hydráty, alkoholáty apod.

10

N-oxidové formy účinných složek zahrnují ty účinné složky, ve kterých je jeden nebo několik atomů dusíku zoxidováno na tzv. *N*-oxid.

- 15 Výraz "stechiometrické isomerní formy" definuje všechny možné stereoisomerní formy, které mohou účinné složky vykazovat. Konkrétněji, stereogenní středy mohou mít *R*- nebo *S*-konfiguraci a účinné složky obsahující jednu nebo více dvojných vazeb mohou mít *E*- nebo *Z*-konfiguraci.

- 20 Zajímavou skupinou účinných složek jsou výše popsané složky, vyjma salbutamolu, isosorbid 5-mononitratu, dihydroergotaminu, vitamínu B12, konjugovaných estrogenů, kyseliny acetylsalicylové, fluoridu, miconazolu a triamcinolonu.

- 25 Další skupinou zajímavých složek jsou výše popsané složky, vyjma salbutamolu, isosorbid 5-mononitratu, dihydroergotaminu, vitamínu B12, konjugovaných estrogenů, kyseliny acetylsalicylové, fluoridu, miconazolu a triamcinolonu, acycloviru, lamotriginu a acetaminofenu, v kombinaci s diphenhydraminem.

- Vzhledem k přítomnosti jedné nebo více účinných složek se vynález rovněž týká použití hydrofilní řízeně uvolňující formulace, jak byla popsána výše, jako léčiva.

30

Jak již bylo popsáno, ve formulaci podle vynálezu je obsažen předželatinovaný škrob. Předželatinovaný škrob je snadno dostupným produktem, který lze vyrábět předvařením a sušením škrobů. Je široce využíván v potravinářském průmyslu pro poskytnutí viskózních past po rekonstrukci ve vodě.

35

Předželatinace lze dosáhnout:

- 40 – sušením rozprašováním: předželatinované škroby vyrobené tímto způsobem jsou tvořeny dutými kuličkami, zpravidla, jejichž vnitřní dutina je zpravidla vyplněna vzduchem. Vyrobí se vařením škrobu ve vodě a následným rozprašováním horké pasty do sušicí komory nebo věže;

- 45 – sušením válcováním: předželatinované škroby připravené tímto způsobem jsou tvořeny částicemi, které mají podobu transparentních plochých nepravidelných destiček. Tyto produkty se zpravidla současně vaří a suší na vyhřívaných válcích buď za použití těsně uspořádané kombinace dvou ždímacích válců, nebo za použití těsně uspořádané kombinace jediného válce a nožové stěrky. V obou případech se získá vrstva materiálu o tloušťce papíru, která se následně rozemele;

- 50 – vytlačováním nebo bubnovým sušením: předželatinované škroby připravené tímto způsobem jsou tvořeny jednotlivými částicemi, které jsou mnohem širší a nepravidelnější než produkty sušené válcováním. Bubnové sušení je podobné sušení válcováním s tou výjimkou, že se na vyhřívané válce aplikuje silnější povlak škrobové pasty a vysušený produkt se následně rozemele na požadovanou velikost částic. Při extrudačních způsobech se zvlhčený škrob protlačuje přehřátou komorou za vysokého smykového namáhání a následně je vytlačen a současně sušen
55 větráním za atmosférického tlaku.

Výhodnou formou předželatínovaného škrobu je bubnově sušený voskový kukuřičný škrob, který dodává společnost Cerestar Benelux BV (Breda, Holandsko).

- 5 Hmotnostní procento předželatínovaného škrobu v hydrofilní kontrolované uvolňované formulaci podle vynálezu se výhodně pohybuje přibližně od 0,01 do méně než 80 % (hmotn./hmotn.), výhodněji přibližně od 0,01 do 15 %, ještě výhodněji přibližně od 0,01 do 5 %, a nejméně výhodněji dosahuje přibližně 5 %.
- 10 Hydrofilní polymery tvořící řízeně uvolňující matici výhodně uvolňují účinnou složku (složky) postupně, pozvolna, kontinuálně. Po uvedení do kontaktu s vodnou tekutinou po podání bobtnají, což vede k vytvoření viskózní uvolňovací léčiva regulující gelovou vrstvu. Viskozita polymerů se výhodně pohybuje v rozmezí od 150 do 100 000 mPa.s (vlastní viskozita 2 % vodného roztoku při 20 °C). Příklady takových polymerů jsou
- 15 – alkylní celulózy, jako například methylcelulóza;
- hydroxyalkylcelulózy, například hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a hydroxybutylcelulóza;
- 20 – hydroxyalkylalkylcelulózy, jako například hydroxyethylmethylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza;
- karboxyalkylcelulózy, jako například karboxymethylcelulóza;
- 25 – soli karboxyalkylcelulózy a alkalických kovů, jako například natriumkarboxymethylcelulóza;
- karboxyalkylcelulózy, jako například karboxymethylethylcelulóza;
- 30 – estery karboxyalkylcelulózy;
- jiné přírodní, semi-syntetické, nebo syntetické polysacharidy, jako například kyselina alginová a soli této kyseliny a alkalického kovu a amonné soli této kyseliny, karagén (sušená mořská řasa), galaktomannany, tragant, agar-agar, arabská guma, guarová guma, xanthanová guma, škroby, pektiny, jako například karboxymethylamylopektin sodný, deriváty chitinu, jako například chitosan, polyfruktany, inulin;
- 35 – polyakrylové kyseliny a jejich soli
- 40 – polymethakrylové kyseliny a jejich soli, methakrylové kopolymery;
- polyvinylalkohol;
- polyvinylpyrrolidin, kopolymery polyvinylpyrrolidinu s vinyl acetátem;
- 45 – kombinace polyvinylalkoholu a polyvinylpyrrolidinu;
- polyalkylenové oxidy, jako například polyethylenové oxidy a polypropylenové oxidy a kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu.
- 50 Výhodnými hydrofilními polymery jsou polysacharidy, zejména celulózové deriváty a nejméně výhodněji celulózoetherové deriváty.
- 55 Nejvýhodnějšími celulózoetherovými deriváty jsou hydroxypropylmethylcelulóza a hydroxypropylcelulóza.

Komerčně dostupné jsou různé viskózní druhy hydroxypropylcelulózy a hydroxypropylmethylcelulózy.

- 5 V rámci vynálezu se výhodně použije hydroxypropylmethylcelulóza, jejíž zdánlivá viskozita se pohybuje v rozmezí přibližně od 3500 do 100 000 mPa.s, výhodněji v rozmezí přibližně od 4000 do 20 000 mPa.s, a nejvýhodněji v rozmezí přibližně od 6500 do 15 000 mPa.s (zdánlivá viskozita 2% vodného roztoku při 20 °C), např. hypromellose 2208 (DOW, Antwerp, Belgie).
- 10 Jako výhodná se jeví hydroxypropylcelulóza mající viskozitu nižší než 1500 mPa.s (zdánlivá viskozita 2% vodného roztoku při 20 °C), a zejména hydroxycelulóza mající viskozitu přibližně 150 až 700 mPa.s a výhodněji přibližně 200 až 600 mPa.s, např. Klucel EF (Hercules, Wilmington, USA).
- 15 Viskózní hydrofilní polymery tvořící matrici, které poskytují přípravkům řízený profil farmakokinetického uvolňování. V závislosti na množství polymerů zabudovaných do přípravku lze modulovat profil uvolňování. Výhodně se množství viskózního hydrofilního polymeru ve formulaci podle vynálezu pohybuje v rozmezí přibližně od 0,01 do 80 % (hmotn./hmotn.). Navíc pokud se použije kombinace polymerů, potom má na profil uvolňování účinné látky z přípravku rovněž vliv poměr uvedených polymerů. Pokud se například použije jeden nebo více hydrofilních polymerů, výhodně derivátů celulózy, výhodněji hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza, potom se hmotnostní procento (% hmotn./hmotn.) hydroxypropylmethylcelulózy výhodně pohybuje v rozmezí přibližně 0 až 16 % a hmotnostní procento hydroxypropylcelulózy se výhodně pohybuje v rozmezí přibližně od 25 do 62 %. Poměr hydroxypropylcelulózy ku hydroxypropylmethylcelulóze se výhodně pohybuje od 1:5 do 5:1, výhodněji od 1:1 do 5:1 a nejvýhodněji od 3:1 do 5:1.

Kombinace různých polymerů nabízí možnost kombinovat různé mechanismy, pomocí se účinná složka (složky) uvolňuje (uvolňují) z matrice. Taková kombinace usnadňuje libovolné řízení farmakokinetického profilu přípravku, pokud jde o uvolňování účinné složky (složek). Jak již bylo zmíněno výše, existují tři hlavní mechanismy, pomocí z nichž lze z matrice uvolňovat účinnou složku: rozpouštění, eroze a difúze. Účinná složka se uvolní mechanismem rozpouštění, pokud je homogenně dispergovaná v síti matrice tvořené rozpustným polymerem. Sít: se postupně rozpustí v gastrointestinálním traktu, čímž postupně uvolní svůj obsah. Polymer tvořící matrici může rovněž postupně erodovat směrem od povrchu matrice a s tím současně uvolňovat účinnou složku. Pokud je účinná složka zabudována do matrice tvořené nerozpustným polymerem, potom se uvolňuje difúzí: gastrointestinální tekutiny pronikají nerozpustnou houbovitou matricí a difundují zpět zatížené účinnou složkou.

- 40 Při uvolňování jedné nebo více účinných složek z matrice obsahující hydroxypropylcelulózu a hydroxypropylmethylcelulózu se uplatňuje kombinace mechanismů uvolňování. Vzhledem k vyšší rozpustnosti hydroxypropylmethylcelulózy v porovnání s rozpustností hydroxypropylcelulózy se hydroxypropylmethylcelulóza postupně rozpustí a boduje z matrice, zatímco hydroxypropylcelulóza bude spíše působit jako houbovitá matrice uvolňující účinnou složku zejména difúzí.

Kromě účinné složky (složek), hydrofilních polymerů a předželatinovaného škrobu může formulace podle vynálezu rovněž případně obsahovat farmaceuticky přijatelná formulační činidla, která podpoří výrobu, lisovatelnost, vzhled a chuť tohoto přípravku. Tato formulační činidla zahrnují například ředidla nebo plniva, kluzné látky, vazebná činidla, granulační činidla, činidla zabráňující spékavosti, lubrikanty, ochucovadla, barviva a konzervační látky.

55 Plnivo lze zvolit z rozpustných plniv, například sacharózy, laktózy, trehalózy, maltózy, mannitolu, sorbitolu, inulinu, a z rozpustných plniv, například ze středního fosforečnanu vápenatého nebo normálního fosforečnanu vápenatého a masku. Zajímavým plnivem je laktóza,

zejména monohydrát laktózy. Lze použít různé typy laktózy. Jedním z typů laktózy výhodně používaných v rámci vynálezu je monohydrát laktózy 200 mesh (DMV, Veghel, Holandsko). Dále lze výhodně použít typ monohydrátu laktózy DCL 11 (DMV, Veghel, Holandsko). Označení DCL je zkratkou pro "Direct Compression Lactose" (přímo lisovaná laktóza). Číslice 11 označuje referenční číslo výrobce. Tento typ laktózy je charakteristický tím, že 98 % (hmotn./hmotn.) částic má průměr menší než 250 μm , 30 % (hmotn./hmotn.) až 60 % (hmotn./hmotn.) částic má průměr 100 μm a maximálně 15 % (hmotn./hmotn.) částic má průměr menší než 45 μm .

10 Hmotnostní procento plniva se pohybuje přibližně od 6 do 54 % (hmotn./hmotn.).

Mezi případnými dalšími formulačními činidly, které může matrice obsahovat, lze zmínit činidla, jakými jsou polyvidon; škrob; arabská guma; želatina; deriváty získané z mořských řas např. kyselina alginová, alginát sodný a vápenatý; deriváty celulózy, např. ethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, mající použitelné vazebné a granulační vlastnosti; činidla podporující klouzavost, např. koloidní silika, škrob nebo mastek; lubrikanty, například stearát horečnatý a/nebo palmitát, stearát vápenatý, kyselina stearová, polyethylenglykol, kapalný parafin, laurylsulfát sodný nebo horečnatý; antiadherenty, jako například mastek nebo kukuřičný škrob.

20 Kromě výše popsaných farmaceuticky přijatelných formulačních činidel může řízeně se uvolňující formulace podle vynálezu obsahovat cyklodextriny nebo jejich deriváty, které zvýší rychlost rozpouštění účinné látky (látek). Pro tento účel lze doporučeným množstvím cyklodextrinu nebo jeho derivátů nahradit ekvivalentní množství plniva.

25 Uvolňování účinné složky z orální pevné lékové formy s řízeným uvolňováním a následná absorpce účinné látky z gastrointestinálního traktu do krevního řečiště je závislé na rozpustnosti a mohou být pomalé a nepravidelné zejména v případě ve vodě těžko rozpustných, slabě rozpustných, velmi slabě rozpustných, prakticky nerozpustných nebo nerozpustných účinných látek, definovaných podle United States Pharmacopeia 24, str. 10.

V případě účinné látky, jejíž rozpustnost je závislá na pH hodnotě, se může uvolňování účinné látky z lékové formy a její následná absorpce do krevního řečiště během pasáže lékové formy gastrointestinálním traktem měnit. To je relevantní zejména v případě alkalických účinných látek, u kterých je zvýšení pH hodnoty doprovázeno snížením rozpustnosti. Při průchodu gastrointestinálním traktem stráví řízeně se uvolňující formulace relativně dlouhou dobu ve spodní části traktu (ileum a střevo), se pH hodnota lumenálního obsahu mění od 7,5 (ileum) přes 6,4 (vzestupný tračník) do 7,0 (příčný tračník) (Evans a kol., Gut, 29, 1035–1041, 1988; Wilson a Washington v Physiological Pharmaceutics, Ellis Horwood Limited, West Sussex, UK, str. 21 až 36, 1989). Tato vyšší pH hodnota ve spodní části gastrointestinálního traktu, ve srovnání s horní částí, může způsobit snížení rozpustnosti alkalických účinných látek, což ve svém důsledku způsobí snížení rozpustnosti alkalické účinné látky, a tedy snížení uvolňování účinné látky z lékové formy a snížení a zpomalení absorpce této účinné látky.

45 Cyklodextriny nebo jejich deriváty jsou zpravidla známy jako komplexotvorná činidla. Zabudováním komplexu účinná látka/cyklodextrin do řízeně se uvolňující formulace podle vynálezu, lze zlepšit rozpustnost a následně absorpční charakteristiky ve vodě těžko rozpustných, slabě rozpustných, velmi slabě rozpustných, prakticky nerozpustných nebo nerozpustných účinných látek nebo účinných látek, jejichž rozpustnost je závislá na pH hodnotě. Poskytuje rychlejší nebo pravidelnější uvolňování účinných látek; výhodně se dosáhne uvolňování nultého řádu. Kromě schopnosti urychlit rozpouštění je cyklodextrin dále schopen ovlivňovat erodující prvek formulace podle vynálezu.

Cyklodextrin, který lze použít v rámci vynálezu, zahrnuje v oboru známé farmaceuticky přijatelné nesubstituované a substituované cyklodextriny, zejména α , β nebo γ cyklodextriny nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty.

- 5 Substituované cyklodextriny, které lze použít v rámci vynálezu, zahrnují polyethery popsané v patentu US 3 459 731. Nesubstituované cyklodextriny se zpravidla uvedou do reakce s alkylenoxidem, výhodně za zvýšeného tlaku a zvýšené teploty v přítomnosti alkalického katalyzátoru. Protože lze hydroxyskupinu cyklodextrinu substituovat alkyloxidem, který může sám reagovat s ještě další molekulou alkylenoxidu, je použítou průměrnou molekulovou
10 hmotností (MS) průměrný počet molů substituovaného činidla na jednotku glukosy. MS může být vyšší než 3 a teoreticky nemá limitu.

Dalšími substituovanými cyklodextriny jsou ethery, ve kterých je atom vodíku alespoň jedné hydroxyskupiny cyklodextrinu nahrazen alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
15 hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkykarbonylalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové skupině, nebo směsi těchto etherů. Výhodnými substituovanými cyklodextriny jsou zejména ty, ve kterých je vodík jedné nebo více hydroxylových skupin cyklodextrinu nahrazen alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku nebo karboxyalkylovou
20 skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku nebo výhodněji methylovou skupinou, ethylovou skupinou, hydroxyethylovou skupinou, hydroxypropylovou skupinou, hydroxybutylovou skupinou, karboxymethylovou skupinou nebo karboxyethylovou skupinou.

Ve výše uvedených definicích znamená výraz "alkylová skupina s 1 až 2 atomy uhlíku" nasycené
25 uhlovodíkové radikály mající 1 až 2 atomy uhlíku, například methylový radikál nebo ethylový radikál; výraz „alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku" zahrnuje nasycené uhlovodíkové radikály s přímým nebo větveným řetězcem mající 1 až 3 atomy uhlíku, zahrnující radikály spadající do výrazu "alkylová skupina s 1 až 2 atomy uhlíku" a 1-methylethylový radikál, propylový radikál; výraz "alkylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku" zahrnuje nasycené uhlovodíkové radikály s
30 přímým nebo větveným řetězcem mající 2 až 4 atomy uhlíku, zahrnující ethylový radikál, 1-methylethylový radikál, 1,1-dimethyl-ethylový radikál, propylový radikál, 2-methylpropylový radikál, butylový radikál apod.; a výraz "alkylová skupina se 1 až 6 atomy uhlíku" zahrnuje nasycené uhlovodíkové radikály s přímým nebo větveným řetězcem mající 1 až 6 atomy uhlíku, zahrnující radikály spadající do definic výše uvedených výrazů a pentylový radikál, hexylový
35 radikál apod.

Tyto ethery lze připravit uvedením výchozího cyklodextrinu do reakce s vhodným *O*-alkylačním činidlem nebo směsí takových činidel v koncentracích zvolených tak, aby se získal požadovaný ether cyklodextrinu. Tato reakce se výhodně provádí ve vhodném rozpouštědlu v přítomnosti
40 vhodné báze. U takových etheru je za stupeň substituce (DS) považován průměrný počet substituovaných hydroxyskupin na jednotku glukózy, přičemž DS tedy dosahuje maximálně 3.

U derivátů cyklodextrinu, které jsou použitelné v rámci vynálezu se DS výhodně pohybuje v rozmezí od 0,125 do 3, výhodně od 0,3 do 2, a ještě výhodněji od 0,3 do 1 a MS se pohybuje v
45 rozmezí od 0,125 do 10, výhodně od 0,3 do 3 a ještě výhodněji od 0,3 do 1,5.

Zvláště použitelné v rámci vynálezu jsou ethery β -cyklodextrinu, např. dimethyl- β -cyklodextrin, který popsal M. Nogradi v *Drugs of the Future*, sv. 9. č. 8, str. 577 až 678 (1984), a polyethery, např. hydroxypropyl β -cyklodextrin a hydroxyethyl β -cyklodextrin. Takovým alkyetherem může být methylether se stupněm substituce přibližně 0,125 až 3, například
50 přibližně 0,3 až 2. Hydroxypropylcyklodextrinem lze například připravit reakcí β -cyklodextrinu s propylenoxidem a jeho MS hodnota může dosahovat přibližně 0,125 až 10, např. přibližně 0,3 až 3.

Dalším vhodným typem substituovaných cyklodextrinů jsou sulfobutylcyklodextriny. S tímto typem vynález rovněž počítá.

5 Cyklodextrin výhodně používaným v rámci vynálezu je díky své vysoké rozpustnosti ve vodě β -cyklodextrin a zejména hydroxypropyl β -cyklodextrin.

Poměr cyklodextrinu ku účinné složce se může značně lišit. Tento poměr závisí na použité účinné složce nebo cyklodextrinu, požadovaném profilu rozpouštění, rozpustnosti cyklodextrinu a účinné složky v rozpouštědle použitém při přípravě směsi cyklodextrin-účinná složka, viz níže.
10 Výhodně lze použít poměr alespoň 1:1, ačkoliv ani nižší poměry nejsou vyloučeny.

Použití směsi cyklodextrinu, buď různých typů (α , β , γ) nebo různých substitucí (2-hydroxypropylovou nebo methylovou) nebo různých substitučních směsí rovněž spadá do rozsahu vynálezu.
15

Zabudování cyklodextrinu nebo jejich derivátů do řízeně se uvolňující formulace podle vynálezu se zpravidla provádí tak, že se cyklodextrin výhodně nejprve důkladně promísí s účinnou složkou (složkami) a následně se tato dokonale promísená směs smísí se zbývajících složkami řízeně se uvolňující formulace.
20

Při přípravě dokonale promísené směsi cyklodextrinu a účinné složky (složek) lze použít různé techniky, které zahrnují:

a) techniku jednoduchého míchání, kdy se dvě složky fyzicky mísí ve vhodném směšovací zařízení, např. mixéru TURBULA (Willy A. Bachoven Maschinenfabrik, Basilej, Švýcarsko);
25

b) techniku kulového mletí, kdy se dvě složky zavedou společně do vhodného kulového mlýnu, kde se melou (Retsch GMBH a Haan, Německo);

c) techniku suchého hutnění, kdy se cyklodextrin a účinná složka (složky) smísí ve vhodném směšovací zařízení. Výsledná směs se následně vede kompaktořem (pěchovačem), např. kompaktořem Polygran 3W (Gerteis Jona, Švýcarsko) a následně se naláme, čímž získají aglomeráty, např. fólie nebo desky;
30

d) techniku dispergace pevné látky. Výraz "disperze pevné látky", jak je zde použit, označuje systém v pevném stavu (na rozdíl od kapalného nebo plynného stavu), který obsahuje alespoň dvě složky, v tomto případě účinnou složku (složky) a cyklodextrin, přičemž jedna složka je více či méně pravidelně dispergována v druhé složce nebo složkách (v případě, že jsou obsaženy další farmaceuticky přijatelná formulační činidla, v oboru obecně známá, například změkčovadla, konzervační látky apod.). Pokud je disperze složek taková, že je celý systém chemicky a fyzicky jednotný nebo homogenní nebo je tvořen jednou fází, podle termodynamické definice, potom je tato disperze pevné látky zde označována jako "pevný roztok". Pevné roztoky jsou výhodnými fyzikálními systémy, protože v ní obsažené složky jsou zpravidla snadno biologicky dostupné pro organizmy, kterým jsou podány.
35
40
45

Tuto výhodu lze pravděpodobně vysvětlit lehkostí, se kterou mohou pevné roztoky tvořit kapalné roztoky, pokud se uvedou do kontaktu s kapalným médiem, jakým jsou např. gastrointestinální šťávy. Ke snadnému rozpouštění alespoň částečně přispívá fakt, že energie potřebná pro rozpuštění složek pevného roztoku je menší, než energie potřebná pro rozpuštění složek krystalické nebo mikrokrytalické pevné fáze.
50

Výraz "pevná disperze" rovněž zahrnuje disperze, které jsou méně homogenní než pevné roztoky. Tyto disperze nejsou chemicky a fyzikálně jednotné nebo obsahují více než jednu fázi. Například výraz "pevná disperze" rovněž označuje systém mající domény nebo malé oblasti, kde jsou amorfni, mikrokrytalické nebo krystalická účinná složka (složky), nebo amorfni,
55

mikrokrystalický nebo krystalický cyklodextrin, nebo oba, více či méně pravidelně dispergovány ve druhé fázi obsahující cyklodextrin nebo účinnou složku (složky) nebo pevném roztoku obsahujícím účinnou složku (složky) a cyklodextrin. Tyto domény jsou oblastmi ležícími uvnitř pevné disperze, které jsou odlišitelně označeny některým fyzikálním znakem, mají malou velikost a jsou pravidelně nebo nahodile distribuovány v celém objemu pevné disperze.

Pro přípravu pevných disperzí existují různé techniky. Zmínit lze například vytlačování taveniny, sušení rozprašováním, sušení vymrazováním a odpařováním roztoku, přičemž poslední techniku lze považovat za výhodnou.

Způsob odpařování roztoku zahrnuje následující kroky:

a) rozpuštění účinné složky (složek) a cyklodextrinu ve vhodném rozpouštědle, jakým je například voda nebo organické rozpouštědlo, například alkohol, zejména methanol, ethanol, nebo jejich směsi, případně za zvýšené teploty;

b) odpaření rozpouštědla z roztoku připraveného v kroku a), případně za vakua. Roztok lze rovněž nalít na velký povrch tak, aby vytvořil tenký film a z něj odpařit rozpouštědlo.

Při sušení rozprašováním se dvě složky rovněž rozpustí ve vhodném rozpouštědle a výsledný roztok se následně rozprašuje tryskou rozprašovací sušičky, načež následuje odpaření rozpouštědla z výsledných kapiček za zvýšené teploty.

Při sušení vymrazováním se cyklodextrin a účinná složka (složky) rozpustí ve vhodném rozpouštědle. Tato směs se následně zmrazí, načež následuje sublimace rozpouštědla za vakua, za dodávky sublimačního tepla a za kontinuálního odvádění vznikajících par. Výslednou pevnou látku vysušenou vymrazováním lze podrobit sekundárnímu sušení za zvýšené teploty.

Vytlačování z taveniny zahrnuje následující kroky:

a) smísení účinné složky (složek) a cyklodextrinu;

b) případně smísení aditiv s takto připravenou směsí;

c) zahřívání a sdružování takto získané směsi, které se provádí až do okamžiku, kdy se získá homogenní tavenina;

d) protlačování takto získané taveniny jednou nebo několika tryskami; a

e) ochlazování taveniny až do jejího ztuhnutí.

Výraz "tavenina" a "tavení" by měl být chápán v co nejširším smyslu. Tyto výrazy neznamenají pouze přechod z pevného stavu do kapalného stavu, ale rovněž označují rovněž přechod do skelného nebo pryžového stavu, ve kterých je možné jednu složku směsi zapouzdřit více či méně homogenním způsobem do složky druhé. Zejména v případech, kdy se jedna složka roztaví a druhá složka (složky) se rozpustí v tavenině a vytvoří tak roztok, který může mít po ochlazení formu pevného roztoku, který bude mít výhodné rozpouštěcí vlastnosti.

Potom, co se výše popsanými způsoby přípravy pevné disperze, lze tyto disperze případně mlít a přesít.

Je zřejmé, že odborník v daném oboru bude schopen optimalizovat parametry technik použitých pro přípravu dokonale promísené směsi účinné složky (složek) a výše popsaného cyklodextrinu, nejvhodnější rozpouštědlo, provozní teplotu, druh použitého zařízení, rychlost míchání a mletí, rychlost sušení rozprašováním, rychlost zmrazení, solubilizační rychlost, výkon extrudéru apod.

- Na místo cyklodextrinu nebo jejich derivátů lze při přípravě výše popsané dokonale promísené směsi s účinnou složkou (složkami) rovněž použít další ve vodě rozpustné polymery. Vhodné ve vodě rozpustné polymery mají zdánlivou viskozitu, při rozpuštění při 20 °C ve vodném roztoku v koncentraci 2 % (hmotn./obj.), 1 až 100 mPa.s. Ve vodě rozpustný polymer lze například zvolit z množiny sestávající z:
- alkylcelulózy, jako například methylcelulóza,
 - 10 – hydroxyalkylcelulózy, jako například hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy a hydroxybutylcelulózy,
 - hydroxyalkylalkylcelulózy, jako například hydroxyethyl methylcelulózy a hydroxypropylmethylcelulózy,
 - 15 – karboxyalkylcelulózy, jako například karboxymethylcelulózy,
 - solí karboxyalkylcelulózy a alkalických kovů, jako například natriumkarboxymethylcelulózy,
 - 20 – karboxyalkylalkylcelulózy, jako například karboxymethylethylcelulózy,
 - esterů karboxyalkylcelulózy,
 - škrobů
 - 25 – pektinů, jakým je například karboxymethylamylpektin sodný,
 - derivátů chitinu, jako například chitosanu,
 - 30 – di-, oligo a polysacharidů, jako například trehalózy, kyseliny alginové, alkalické kovy a amonných solí kyseliny alginové, karagénu (sušená mořská řasa), galaktomananů, tragantu, agar-agaru, arabské gumy, guarové gumy, xanthanové gumy,
 - polyakrylátových kyselin a jejich soli,
 - 35 – polymethakrylových kyselin, jejich solí a esterů methakrylátových kopolymerů,
 - polyvinylalkoholu,
 - 40 – polyvinylpyrrolidonu, kopolymerů polyvinylpyrrolidonu vinylacetátu,
 - kombinací polyvinylpyrrolidonu a polyvinylalkoholu,
 - polyalkylenoxidů, jakými jsou například polyethylenoxidy polypropylenoxidy a kopolymery ethylenoxidu propylenoxidu.
 - 45

Zajímavou formulací podle vynálezu je:

	Účinná složka (složky)	0,01 až 50 % (hmotn./hmotn.)
5	Viskózní hydrofilní polymer (polymery)	0,01 až 80 % (hmotn./hmotn.)
	Předželatinovaný škrob	0,01 až <80 % (hmotn./hmotn.)
10	Farmaceuticky přijatelná formulační činidla	do 100 % (hmotn./hmotn.)
	nebo	
	Účinná složka (složky)	0,01 až 50 % (hmotn./hmotn.)
15	Viskózní hydrofilní polymer (polymery)	0,01 až 80 % (hmotn./hmotn.)
	Hydroxypropylcelulóza	
	Předželatinovaný škrob	0,01 až < 80 % (hmotn./hmotn.)
20	Farmaceuticky přijatelná formulační činidla	do 100 % (hmotn./hmotn.)

Další zajímavou formulací podle vynálezu je:

25	Účinná složka (složky)	0,01 až 50 % (hmotn./hmotn.)
	Viskózní hydrofilní polymer (polymery)	0,01 až 80 % (hmotn./hmotn.)
	Předželatinovaný škrob	0,01 až 15 % (hmotn./hmotn.)
30	Farmaceuticky přijatelná formulační činidla	do 100 % (hmotn./hmotn.)
	nebo	
	Účinná složka (složky)	0,01 až 50 % (hmotn./hmotn.)
35	Viskózní hydrofilní polymer (polymery)	0,01 až 80 % (hmotn./hmotn.)
	Hydroxypropylcelulóza	
	Předželatinovaný škrob	0,01 až 15 % (hmotn./hmotn.)
40	Farmaceuticky přijatelná formulační činidla	do 100 % (hmotn./hmotn.)

Ještě další zajímavou formulací podle vynálezu je:

45	Účinná složka (složky)	0,01 až 50 % (hmotn./hmotn.)
	Viskózní hydrofilní polymer (polymery)	0,01 až 80 % (hmotn./hmotn.)
	Předželatinovaný škrob	0,01 až 5 % (hmotn./hmotn.)
50	Farmaceuticky přijatelná formulační činidla	do 100 % (hmotn./hmotn.)
	nebo	
55	Účinná složka (složky)	0,01 až 50 % (hmotn./hmotn.)

	Viskózní hydrofilní polymer (polymery)	0,01 až 80 % (hmotn./hmotn.)
	Hydroxypropylcelulóza	
	Předželatinovaný škrob	0,01 až 5 % (hmotn./hmotn.)
5	Farmaceuticky přijatelná formulační činidla	do 100 % (hmotn./hmotn.)

Ještě další zajímavou formulací podle vynálezu je:

10	Účinná složka (složky)	0,01 až 50 % (hmotn./hmotn.)
	Hydroxypropylcelulóza	25 až 62 % (hmotn./hmotn.)
15	Hydroxypropylmethylcelulóza	0 až 16 % (hmotn./hmotn.)
	Předželatinovaný škrob	0,01 až 5 % (hmotn./hmotn.)
20	Farmaceuticky přijatelná formulační činidla	do 100 % (hmotn./hmotn.)

Řízeně se uvolňující matricová formulace podle vynálezu se zpravidla připraví následujícím způsobem:

- 25 (1.a) smísí jedna nebo více účinných složek, předželatinovaný škrob, jeden nebo více viskózních hydrofilních polymerů a případně některá nebo všechna farmaceuticky přijatelná formulační činidla;
- (1.b) prášková směs připravená v kroku (1.a) se vede kompaktořem, čímž se získají desky;
- 30 (1.c) desky se nalámou a přesejí, čímž se získají granule;
- (1.d) výsledné granule se případně mísí se všemi nebo zbývajícími farmaceuticky přijatelnými formulačními činidly až do dosažení homogenity.
- 35 V případě ve vodě těžko rozpustných, slabě rozpustných, velmi slabě rozpustných, prakticky nerozpustných nebo nerozpustných účinných látek nebo účinných látek, jejichž rozpustnost je závislá na pH hodnotě, zejména v případě alkalických účinných látek, lze účinnou látku (látku) zabudovat do řízeně se uvolňující formulace, jako dokonale promísená směs s cyklodextrinem
- 40 nebo jeho deriváty nebo dalším ve vodě rozpustným polymerem, viz výše. V tomto případě zahrnuje příprava řízeně se uvolňující formulace navíc dodatečný předřazený krok, takže uvedená příprava zahrnuje
- (2.a) dokonalé promísení jedné nebo více účinných složek a ve vodě rozpustného polymeru;
- 45 (2.b) smísení dokonale promísené směsi z kroku (2.a) s předželatinovaným škrobem, jedním nebo více viskózními hydrofilními polymery a případně některými nebo všemi farmaceuticky přijatelnými formulačními činidly;
- 50 (2.c) vedení práškové směsi připravené v kroku (2.b) kompaktořem, za vzniku desek;
- (2.d) nalámání a přesetí desek za vzniku granulí;
- (2.e) případné smísení získaných granulí se všemi nebo zbývajícími farmaceuticky přijatelnými
- 55 formulačními činidly až do dosažení homogenity.

Formulaci získanou výše popsaným způsobem lze použít při výrobě lékové formy, zejména lékové formy se řízeným uvolňováním účinné látky (látek). Výhodnou lékovou formou je pevná léková forma, zejména orální pevná léková forma a zejména tableta nebo kapsle, např. kapsle plněná peletami získanými z formulace podle vynálezu. Takovou tabletu lze získat tabletováním směsi získané ve finálním kroku výše popsaného výrobního procesu, tj. směsi z kroku (1.d) nebo (2.e) ve známém tabletovacím stroji.

Kompaktorem zmiňovaným v kroku (1.b) nebo (2.c) výše popsaných způsobů je zařízení, které pracuje tak, že se mezi dva válce vyvíjející tlak zavádí prášková směs, přičemž tlak válců působí na zaváděnou práškovou směs. Tímto způsobem se prášková směs zhutňuje a tvoří se fólie nebo desky. Kompaktory jsou komerčně dostupné, viz např. u společnosti Gerteis (Jona, Švýcarsko), např. kompaktor Polygran 3W.

Výše popsaný způsob přípravy řízeně se uvolňující formulace může odborník v daném oboru modifikovat například přidáním určitých složek v jiných stupních, než ve kterých je naznačeno výše.

Alternativním způsobem k výše popsanému zhutňování je tabletování popsané směsi přímým lisováním ("přímé tabletování"). Při použití přímého lisování se razidla nebo matrice mající formu požadovaných tablet naplní práškovou formou mající složení tablet a potom se vyrazí. Výhodou tohoto způsobu tabletování je, že zpravidla vyžaduje méně kroků. Zařízení pro přímé tabletování jsou komerčně dostupná. Jakmile nejsou pro plnění raznic a matic bez nuceného dávkování vhodné rheologické vlastnosti směsi, je třeba toto zařízení opatřit nuceným dávkovacím systémem.

Výsledné tablety mohou mít různé tvary, například obdélníkový nebo kruhový. Odborník v daném oboru je seznámen s tím, že tvar tablety má vliv na periodu uvolňování účinné látky, protože různé tvary mají různý poměr povrch/objem. Takže vzhledem k tomu, že rozpouštění tablety je proces, který probíhá převážně na povrchu tablety, může odlišný tvar znamenat, ale ne nezbytně odlišný profil rozpouštění.

Výsledné tablety mohou mít různé nominální hmotnosti a tedy různé velikosti, velikost tablety ovlivňuje poměr povrch/objem a má tedy vliv na periodu uvolňování, viz výše.

Výsledné tablety se vyrábějí z homogenní disperze výše popsaných složek. Tuto disperzi lze získat fyzickým smísením jednotlivých složek. Profil řízeného uvolňování tablet je dán vytvořením gelové vrstvy v důsledku zbobtnání homogenně dispergovaných hydrofilních polymerů. Tablety jsou tedy dělitelné a nemusí být opatřeny dělicím zářezem. Což umožňuje předepsat dávku léčiva dle potřeby.

Výše popsané složky, poměry a hmotnostní procenta lze použít pro nepotažené tablety, neboli pro tabletová jádra, tj. tablety bez povlaku.

Nicméně tablety podle vynálezu jsou výhodně potaženy v oboru známým fóliovým povlakem. Důvodem potahování tablet je zlepšení vzhledu a/nebo chuti tablet a v neposlední řadě polykatelnosti tablet. Potažování tablet podle vynálezu může mít i další důvody, například zlepšení stability a skladovatelnosti tablet.

Formulace vhodné pro potahování tablet obsahují filmotvorný polymer, jakým je například hydroxypropylmethylcelulóza, např. hypromelóza 2910 (5 mPa.s), změkčovaadlo, jako např. glykol, zejména propylenglykol nebo polyethylenglykol, kalicí látka, například oxid titaničitý, a vyhlazovač filmu, například mastek.

Vhodnými rozpouštědly pro potahování jsou voda a stejně tak organická rozpouštědla. Příklady organických rozpouštědel jsou alkoholy, např. ethanol nebo isopropanol, ketony, např. aceton, nebo halogenované uhlovodíky, např. methylenchlorid.

- 5 Případně může povlak obsahovat terapeuticky účinné množství jedné nebo více účinných složek určených pro okamžité uvolnění a poskytovat tak bezprostřední úlevu od léčených příznaků.

Potažené tablety podle vynálezu se vyrobí tak, že se nejprve výše popsáním způsobem připraví tabletová jádra a tato jádra se za použití běžných technik například potahovací pánev.

10

Účinná složka (složky) je (jsou) přítomny v lékové formě připravení z formulace podle vynálezu v terapeuticky účinném množství. Množstvím, které tvoří terapeuticky účinné množství, se mění v závislosti na použitých složkách, léčeném stavu, závažnosti léčeného stavu a pohlaví, věku, tělesné hmotnosti a dalších atributech léčeného pacienta. Množství účinné složky (složek)

15

použitých v rámci vynálezu se výhodně pohybuje přibližně od 0,01 do 50 % (hmotn./hmotn.).

Následující příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

20 Experimentální část

Složení tablet

Tableta 1

25

Cisaprid-(L)-tartrát	52,92 mg
laktóza, monohydrát 200 mesh	274,83 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 2208	34,2 mg
hydroxypropylcelulóza	142,5 mg
30 voskový kukuřičný škrob sušený v bubnové sušičce	28,5 mg
stearát horečnatý	2,85 mg
kolloidní bezvodá silika	5,7 mg
Mastek*	28,5 mg

35 *Tableta 2*

Cisaprid-(L)-tartrát	52,92 mg
Laktóza, monohydrát 200 mesh	149,43 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 2208	74,1 mg
40 hydroxypropylcelulóza	228,00 mg
voskový kukuřičný škrob sušený v bubnové sušičce	28,5 mg
stearát horečnatý	2,85 mg
kolloidní bezvodá silika	5,7 mg
Mastek*	28,5 mg

45

Tableta 3

	3-[2-[3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-2(1H)-yl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on	16,00 mg
5	mikroskopicky jemný Laktóza, monohydrát DCL11	108,80 mg
	Hydroxypropylmethylcelulóza 2208	41,60 mg
	hydroxypropylcelulóza	128,00 mg
	voskový kukuřičný škrob sušený v bubnové sušičce	16,00 mg
10	stearát horečnatý	6,4 mg
	koloidní bezvodá silika	3,20 mg

Tableta 4

15	3-[2-[3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-2(1H)-yl]ethyl]-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, mikroskopicky jemný	16,00 mg
	Laktóza monohydrát DCL11	54,20 mg
	Hydroxypropylmethylcelulóza 2208	23,40 mg
20	hydroxypropylcelulóza	72,00 mg
	voskový kukuřičný škrob sušený v bubnové sušičce	9,00 mg
	stearát horečnatý	3,6 mg
	koloidní bezvodá silika	1,80 mg

25 Tableta 5

	3-[2-[3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-2(1H)-yl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on	21,26 mg
	butandionát (1:1)	
30	Laktóza monohydrát DCL11	103,54 mg
	Hydroxypropylmethylcelulóza 2208	41,60 mg
	hydroxypropylcelulóza	128,00 mg
	voskový kukuřičný škrob sušený v bubnové sušičce	16,00 mg
	stearát horečnatý	6,4 mg
35	koloidní bezvodá silika	3,20 mg

Tableta 6

40	3-[2-[3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-2(1H)-yl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on	16,00 mg
	mikroskopicky jemný	
	Hydroxypropyl β-cyklodextrin	200 mg
	Laktóza, monohydrát DCL11	6,3 mg
	Hydroxypropylmethylcelulóza 2208	71,4 mg
45	hydroxypropylcelulóza	228 mg
	voskový kukuřičný škrob sušený v bubnové sušičce	28,5
	stearát horečnatý	11,4 mg
	koloidní bezvodá silika	5,7 mg
	Ethanol 96% (obj./obj.)**	363 mg
50		

*z technologických důvodů lze při zvyšování výrobního množství nahradit mastek stearátem horečnatým a monohydrátem laktózy DCL 11.

** neobjevuje se ve finálním produktu.

Příprava tablet 1 až 5

Účinná složka, hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, voskový kukuřičný škrob sušený bubnovou sušičkou a v případě, kdy se použije laktóza, monohydrát 75 μm (Tabulky 1 a 2), laktózové plnivo se smísily v planetové míchačce a následně zhutnily za sucha použitím kompaktoru. Zhutněný polotovar se nalámal, přesel a smísil v planetové míchačce s koloidní bezvodou silikou a v případě laktózy monohydrátu DCL 11 se použil (Tabulka 3, 4 a 5) laktózový filtr. Přidal se stearát hořečnatý a vše se důkladně promísilo. Výsledná směs se tabletovala za použití excentrického lisu.

Z výše popsaného postupu pro přípravu tablet je možné vyvodit, že laktózový filtr lze přidat před nebo po suchém zhutňování polymerní směsi. To, kdy se plnivo přidá, závisí na druhu použité laktózy a zejména na velikosti částic laktózy.

15 Příprava tablet 6

Účinná složka a hydroxypropyl β -cyklodextrin se rozpustily při teplotě 75 $^{\circ}\text{C}$ v 96% ethanolu (obj./obj.). Výsledný roztok se za vakua odpařoval do sucha. Získaný precipitát se mlel a přesil a následně smísil v planetové míchačce s hydroxypropylmethylcelulózou, hydroxypropylcelulózou a voskovým kukuřičným škrobem sušeným v bubnové sušičce a zhutnil za použití kompaktoru za sucha. Zhutnělý polotovar se nalámal, přesel a v bubnové sušičce smísil s koloidní bezvodou silikou a laktózou. Přidal se stearát hořečnatý a vše se důkladně promísilo. Výsledná směs se tabletovala za použití excentrického lisu.

25 Potahová kompozice

Potahovací roztok se připravil smísením 69,0 hmotn./hmotn. methylenchloridu se 17,30 % hmotn./hmotn. 96% ethanolu (obj./obj.) a suspendováním 6,0 % hmotn./hmotn. hydroxypropylmethylcelulózy 2910 (5 mPa.s), 1,5 % hmotn./hmotn. polyethylenglykolu 400, 4,0 % hmotn./hmotn. mastku, 1,5 % hmotn./hmotn. oxidu titaničitého a 0,60 % hmotn./hmotn. polyethylenglykol 6000. Tato potahovací suspenze se aplikuje na tablety 3 a 4 v potahovací pánvi, čímž se získají tablety s tloušťkou povlaku: 42,8 mg/tableta 3 a 28,4 mg/tableta 4. Do uvedené potahovací suspenze lze zabudovat jednu nebo více účinných složek.

35 *In vitro* rozpouštěcí test

a) Testovalo se *in vitro* uvolňování Cisaprid-(L)-tertratu z tablety 1 a tablety 2 při teplotě 37 $^{\circ}\text{C}$. Obě tablety se umístily individuálně společně s 1,5 % laurylsulfátu sodného do kádinek obsahujících 400 ml McIlvainaova pufru, pH 7,2 nebo Eurandova pufru. Médium se míchalo pomocí míchadla při frekvenci otáčení 150 min^{-1} . Po 2 h se do rozpouštěcího média přidalo 600 ml pufru (McIlvainaova nebo Eurandova) a frekvence míchání se snížila na 100 min^{-1} . Ve vhodných časových intervalech se z uvolňovacího média odebraly vzorky analyzovaly pomocí UV spektrometrie.

McIlvainův pufrovací roztok (100 ml) (J. Biol. Chem. 49, 183 (1921)) pH 7,2 sestává ze 13,05 ml 0,1M roztoku kyseliny citrónové a 86,95 ml 0,2M roztoku dihydrátu hydrogenfosforečnanu sodného. Tento McIlvainův pufrovací roztok má vyšší iontovou sílu než Eurandův pufrovací roztok, ve kterém se rozpouštěcí testy zpravidla provádějí. Při pH 7,2 dosahuje iontová síla McIlvainaova pufru 0,398.

Eurandův pufrovací roztok (100 ml) pH 7,2 sestává ze 190 ml 0,2N roztoku hydroxidu sodného a 0,087 g dihydrogenfosforečnanu draselného. Hodnota pH roztoku se nastaví na 7,2 přidáním IN roztoku kyseliny chlorovodíkové a doředěním do 100 ml vodou. Iontová síla Eurandova pufru při pH 7,2 dosahovala 0,076.

55

Tabulka 1 ukazuje časovou závislost procenta cisaprid-(L)-tartratu uvolněného z McIlvaina nebo Eurandova pufru pro tabletu 1 a tabletu 2. Získané údaje ukazují, že zvýšení iontové síly uvolňujícího média nezabrání řízenému uvolňování účinné složky z tablet. Tabulka rovněž ukazuje, že přizpůsobením množství hydroxypropylcelulózy a hydroxypropylmethylcelulózy lze modulovat profil uvolňování.

b) Testovalo se uvolňování 3-[2-[3,4-dihydrobenzofuro [3,2-c] pyridin-2(1H)-yl]ethyl]-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onu z tablety 3 a tablety 4, přičemž obě tablety byly potaženy popsanou "potahovací kompozicí". Test se prováděl při 37 °C. Každá tableta se umístila do kádinky obsahující 900 ml 0,1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Médium se míchalo v bubnové odstředivce při frekvenci 100 min⁻¹. Ve vhodných časových intervalech se z uvolňovacího média odebraly vzorky a analyzovaly pomocí UV spektrometrie.

Tabulka 2 ukazuje časovou závislost uvolněného procenta 3-[2-[3,4-dihydrobenzo-furo[3,2-c]pyridin-2(1H)-yl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onu z potažené tablety 3 a potažené tablety 4. Získané údaje ukazují řízené uvolňování účinné složky z tablet a rovněž ukazují, že přizpůsobením nominální hmotnosti a tedy velikosti tablety lze modulovat profil uvolňování účinné látky.

c) Připravila se tableta mající následující složení

Cisaprid-(L)tartrat	52,92 mg
Laktóza	346,08 mg
Hydroxypropylmethylcelulóza 2208	66,00 mg
Hydroxypropylcelulóza	67,95 mg
Stearát horečnatý	2,85 mg
koloidní bezvodá silika	5,70 mg
Mastek	28,60 mg.

Při teplotě 37 °C se testovalo uvolňování cisaprid-(L)tartratu *in vitro* umístěním tablety společně s 1,5% laurylsulfátu sodného do košíku v kádince obsahující 400 ml McIlvaina pufru, pH 7,2. Médium se míchalo košíkem při 150 min⁻¹. Ve vhodných časových intervalech se z uvolňovacího média odebraly vzorky, které se analyzovaly UV spektrometrií.

Tabulka 3 ukazuje časovou závislost procenta uvolněného cisaprid-(L)tartratu. Získané údaje ukazují, že se účinná složka uvolňuje velmi rychle. Formulace postrádající předželatovaný škrob není schopna zajistit řízené uvolňování účinné složky; tableta nebyla schopna v rozpouštěcím médiu zgelovatět a vytvořit celistvou matricovou *sít*. Namísto toho se během 10 až 15 minut po ponoření do rozpouštěcího média rozvolnila.

d) Rozpouštění 3-[2-[3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-2(1H)-yl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onu z dokonale promísené směsi s hydroxypropyl β-cykloextrinem, připravené způsobem popsaným v souvislosti s tabulkou 6 se testovalo *in vitro* při 37 °C zavedením 216 mg uvedené dokonale promísené směsi do kádinky obsahující 300 ml USP pufru 7,5 pH. Médium se míchalo pomocí míchadla při frekvenci otáčení 100 min⁻¹. Ve vhodných časových intervalech se provedly odběry vzorků, které se následně analyzovaly pomocí UV spektrometrie.

USP pufr pH 7,5 se připravil umístěním 6,805 g dihydrogenfosforečnanu draselného, 204,5 ml 0,2N roztoku hydroxidu sodného a 700 ml destilované vody do kádinky. Po kompletním rozpuštění za míchání se výsledná směs ve vhodném odměrném válci doplnila destilovanou vodou do objemu 1 litr.

Tabulka 4 ukazuje časovou závislost procenta 3-[2-[3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-2(1H)-yl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onu. Získané údaje ukazují, že

rozpuštění alkalické účinné složky z dokonale promísené směsi s hydroxypropyl β -cyclodextrinem je v médiu majícím pH 7,5 rychlé.

- 5 e) Rozpouštění 3-[2-[3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-2(1H)-yl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onu z tablety 6 se testovalo *in vitro* při 37 °C umtablety do košíku v kádince obsahující 600 ml USP pufru 7,5 pH. Médium se míchalo košíkem při frekvenci otáčení 100 min⁻¹. Ve vhodných časových intervalech se provedly odběry vzorků, které se následně analyzovaly pomocí UV spektrometrie.
- 10 Tabulka 5 ukazuje časovou závislost procenta 3-[2-[3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-2(1H)-yl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onu. Získané údaje ukazují, že profil rozpuštění představuje řízené a pravidelné uvolňování (nultého řádu).

Klinické testy

15

Klinický test 1

Cílem studie popsané v tomto příkladu je vyhodnotit a porovnat biologickou dostupnost a farmakokinetické vlastnosti cisapridu po příjmu cisapridinu v:

20

– jediné dávce 40 mg cisapridu (podané ve formě cisaprid-(L)-tartratu) v řízeně se uvolňujícím přípravku, jehož složení bylo popsáno jako složení jako tablety 2;

25

– v jednodenním q.i.d. režimu (podání 4x denně) konvenční 10 mg tablety (Prepulsid) obsahující jako účinnou složku cisaprid monohydrát.

Dále se studoval vliv současně konzumovaného tučného jídla na farmakokinetiku řízeně se uvolňujícího přípravku.

30

Volně přístupný výzkum se prováděl na 20 zdravých dobrovolnících. Studie zahrnovala dobrovolníky mužského i ženského pohlaví ve věku mezi 18 a 45 roky. Tři léčebné periody se od sebe oddělily 4denní výplachovou periodou.

35

Vysokokalorické tučné jídlo tvořené třemi krajíčky pšeničného chleba s 15 g másla, jedním míchaným vejcem s 15 g slaniny smaženými na 5 g másla, 70 g sýra, 150 ml plnotučného mléka a 150 ml pomerančového džusu (přibližně 4000 kJ; 70 g tuku, 30 g proteinů, 40 g cukrů, 350 g vody). Cisaprid se ve formě řízeně se uvolňující tablety podával 10 minut po ukončení konzumace jídla.

40

Před podáním léčiva se odebraly vzorky krve a další vzorky se odebíraly v pravidelných 48 hodinových intervalech.

Koncentrace cisapridu v plazmě se určila ověřenou HPLC metodou. Kardiovaskulární a laboratorní bezpečnost se hodnotily stejně jako schopnost tolerovat různá léčení.

45

Výsledky testu ukázaly, že všechna léčení jsou bezpečná a dobře tolerována.

Podrobné výsledky farmakokinetického testu jsou shrnuty v tabulce 6.

50

Relativní biologická dostupnost cisapridu po podání tablety 2 nalačno je podobná biologické dostupnosti dosažené při jednodenním q.i.d. režimu běžné tablety Prepulsid. Pokud se tableta 2 podává s tučnou stravou, potom je její farmakokinetický výkon srovnatelný s účinkem, kterého se dosáhne při podání nalačno.

Klinický test 2

Druhý kontrolní test, jehož cílem bylo hodnotit relativní stabilní biologickou dostupnost řízeně se uvolňující tablety 2 v porovnání se standardním léčením pomocí běžného přípravku Prepulsid.

5

Volně přístupný výzkum se prováděl na 18 zdravých dobrovolnících, kterým se šest dní (2x denně) podávaly v nahodile křížovém pořadí 10mg tablety Prepulsid q.i.d. Všechny tablety se konzumovaly 15 minut před jídlem (nebo během spánku v případě 4. tablety v q.i.d. režimu).

10

Vzorky krve se odebraly 6.den před aplikací první dávky a následně v pravidelných časových intervalech, poslední 48 hodin po ranním podání. Koncentrace cisapridu v plazmě se stanovila ověřenou HPLC metodou. Kardiovaskulární a laboratorní bezpečnost se hodnotily stejně jako schopnost tolerovat různá léčení.

15

Výsledky testu ukázaly, že obě dlouhodobá léčení jsou bezpečná a dobře tolerována.

20

Podrobné výsledky farmakokinetického testu jsou shrnuty v tabulce 6. Stabilního stavu se dosáhlo v případě obou léčení. Relativní stabilní biologická dostupnost cisapridu po jednodenním podání tabulky 2 je podobná biologické dostupnosti dosažené při jednodenním q.i.d. režimu běžné tablety Prepulsid.

Tabulka 1

% uvolněného cisaprid-(L)-tartratu				
Čas (min)	Tableta 1		Tableta 2	
	Eurand	McIlvain	Eurand	McIlvain
0	0,00	0,00	0,00	0,00
30	8,74	22,46	4,89	9,09
60	15,40	37,75	10,69	14,26
90	22,40	48,11	16,27	18,52
120	28,44	62,62	21,74	23,19
150	28,15	66,34	20,87	22,33
180	29,60	74,10	22,60	24,15
210	31,43	82,83	24,24	27,12
240	32,89	92,23	26,16	31,05
270	34,63	97,28	28,18	35,94
300	36,46	98,15	30,20	41,21
330	38,40	98,35	32,41	46,29
360	40,33	98,35	34,62	51,85
390	42,46	98,44	36,93	57,98
420	44,49	98,25	39,05	67,57
450			41,16	76,00
480			43,18	83,48
510			45,30	88,37
540			47,32	90,95
570			49,34	92,58
600			51,36	94,21
630			53,38	95,46
660			55,11	96,42
690			56,84	97,18
720			58,57	97,66
750			60,49	98,05
780			62,22	98,24
810			64,05	98,33
840			65,69	98,53
870			67,32	98,81
900			69,15	98,91

Tabulka 2

	% uvolněného 3-[2-[3,4-dihydrobenzofuro[3,2-c]-pyridin-2(1H)yl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-b]-pyrimidin-4-onu	
Čas (min)	Potažená tableta 3	Potažená tableta 4
0	0,00	0,00
30	12,59	15,00
60	21,04	24,97
90	27,73	33,46
120	33,72	41,44
150	39,37	48,64
180	44,84	55,29
210	49,76	61,29
240	54,63	67,24
270	59,33	72,36
300	63,56	77,12
330	67,40	81,64
360	70,98	85,66
390	74,34	89,21
420	77,49	92,44
450	80,46	94,84
480	83,05	96,92
510	85,51	98,72
540	87,75	99,96
570	89,78	100,84
600	91,54	101,39
630	93,23	101,49
660	94,73	101,44
690	95,68	101,53
720	96,63	101,39
750	97,11	101,44
780	97,36	101,49
810	97,45	101,58
840	97,58	101,53
870	97,58	101,53
900	97,67	101,58

Tabulka 3

Čas (min)	% uvolněné účinné složky
0	0,00
30	89,31
60	93,44
90	94,19
120	93,81

5

Tabulka 4

Čas (min)	% rozpuštěné účinné složky
0	0,00
5	100,88
15	101,44
30	101,63

10

Tabulka 5

Čas (min)	% uvolněné účinné složky
0	0,00
30	7,98
60	11,99
90	15,30
120	17,74
150	20,03
180	21,94
240	25,80
270	27,53
300	29,63
330	31,20
360	33,62
390	34,13
420	35,96

Tabulka 6

	Nalačno	s potravou	Stabilní stav
t_{max} , h	9,6 ± 4,5	6,4 ± 3,2	4,2 ± 3,2
C_{max} , ng/ml	59,3 ± 18,9	74,9 ± 17,5	85,9 ± 32,9
AUC _{24h} , ng.h/ml	968 ± 293	1012 ± 242	1305 ± 541
AUC _{48h} , ng.h/ml	1286 ± 383	1288 ± 346	1798 ± 783
AUC _∞ , ng.h/ml	1373 ± 401	1349 ± 363	1982 (simul.)
Bioekvivalence s potravou versus nalačno			
F_{rel} Cmax			1,26
F_{rel} AUC24h			1,05
F_{rel} AUC48h			1,00
F_{rel} AUC _∞			0,98
Bioekvivalence versus kontrolní (Prepulsid q.i.d.)			
F_{rel} Cmax	0,84	1,05	0,99
F_{rel} AUC24h	0,89	0,93	0,97
F_{rel} AUC48h	0,93	0,93	1,03
F_{rel} AUC _∞	0,96	0,94	1,10

5

PATENTOVÉ NÁROKY

- 10 1. Hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním, která obsahuje předželatinovaný, v
bubnové sušárně sušený, voskovitý kukuřičný škrob, jednu nebo více účinných přísad,
hydroxypropylcelulózu a popřípadě hydroxypropylmethylcelulózu a případně
farmaceuticky přijatelná formulační činidla, **vyznačující se tím**, že formulace si
zachovává řízené uvolňování uvedené jedné nebo více účinných přísad v uvolňovacím
15 médiu s proměnlivou iontovou silou nebo je u této formulace zabráněno efektu "dose
dumping", tj. nekontrolovanému nárazovému uvolnění uvedené jedné nebo více
účinných přísad podél gastrointestinálního traktu, a to za podmínek, jak nalačno, tak po
konzumaci potravy, přičemž hmotnostní podíl předželatinovaného, v bubnové sušárně
20 sušeného, voskovitého kukuřičného škrobu v hydrofilní formulaci s řízeným
uvolňováním leží v rozmezí od 5 do 15 % hmotn. a hydroxypropylcelulóza a popřípadě
hydroxypropylmethylcelulóza má viskozitu 150 až 100 000 mPa.s a zdánlivou viskozitu
2% hmotn. vodného roztoku při 20°C, přičemž hmotnostní podíl hydroxypropylcelulózy
leží mezi 25 až 62 % hmotn. a hmotnostní podíl hydroxypropylmethylcelulózy leží mezi
0 až 16 % hmotn.
- 25 2. Hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že
hmotnostní podíl předželatinovaného, v bubnové sušárně sušeného, voskovitého
kukuřičného škrobu v hydrofilní formulaci s řízeným uvolňováním je 5 % hmotn.
- 30 3. Hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**,
že formulace obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu.

4. Hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že formulace obsahuje hydroxypropylcelulózu a hydroxypropylmethylcelulózu.
5. Hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr hydroxypropylcelulózy k hydroxypropylmethylcelulóze leží v rozmezí od 1:5 do 5:1.
6. Hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr hydroxypropylcelulózy k hydroxypropylmethylcelulóze leží v rozmezí od 1:1 do 5:1.
7. Hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr hydroxypropylcelulózy k hydroxypropylmethylcelulóze leží v rozmezí od 3:1 do 5:1.
8. Léková forma, **vyznačující se tím**, že obsahuje hydrofilní formulaci s řízeným uvolňováním podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7.
9. Léková forma podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že je ve formě tablety, která je popřípadě opatřena potahovým filmem například povlakem filmotvorného polymeru, jako hydroxypropylmethylcelulózy.
10. Způsob přípravy hydrofilní formulace s řízeným uvolňováním podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že se
- (a) popřípadě dokonale smísí jedna nebo více účinných přísad a hydroxypropylcelulóza a popřípadě hydroxypropylmethylcelulóza,
- (b) jedna nebo více účinných přísad, nebo v případě, že byl proveden krok (a), dokonalá směs připravená v kroku (a) se smísí s předželatínovaným, v bubnové sušárně sušeným, voskovitým kukuřičným škrobem, hydroxypropylcelulózu a popřípadě hydroxypropylmethylcelulózu a případně některými nebo všemi farmaceuticky přijatelnými formulačními činidly,
- (c) prášková směs připravená v kroku (b) se zhutní vedením přes kompaktor, čímž se získají destičky;
- (d) výsledné destičky se rozdrobí na granule;
- (e) výsledné granule se popřípadě smísí se všemi nebo zbývajících farmaceuticky přijatelnými formulačními činidly až do dosažení homogenity.