

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 616

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl. : ⁷

A 61 K 31/465

A 61 P 29/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1998-2451**
(22) Přihlášeno: **07.02.1997**
(30) Právo přednosti: **09.02.1996 US 1996/605319**
(40) Zveřejněno: **12.05.1999**
(Věstník č: 05/1999)
(47) Uděleno: **20.04.04**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.06.2004**
(Věstník č: 6/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/GB1997/000369**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/028801**

(73) Majitel patentu:

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

(72) Původce:

Sandborn William Jeffery, Rochester, MN, US
Rhodes John, Cyncoed, GB
Rhodes Peter, Nomansland, GB
Evans Brian Kenneth, Vale of Glamorgan, GB

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Léčivo a farmaceutická kompozice pro dodávku
nikotinu a komplex nikotinu a karbomeru a
způsob jeho přípravy**

(57) Anotace:

Použití nikotinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo derivátu spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem pro přípravu léčiva pro dodávku nikotinu do rekta, tlustého střeva a/nebo terminálního ilea pacienta pro léčení, nebo profylaxi nebo zachování remise zánětlivého onemocnění střev. Komplex nikotinu a karbomeru v hmotnostním poměru 1 díl nikotinu na 0,1 až 100 dílů karbomeru a způsob jeho přípravy, při němž se karbomer smísí s farmaceuticky přijatelným rozpouštědlem a ke vzniklé směsi karbomer-rozpouštědlo se přidá nikotin. Farmaceutická kompozice obsahující nikotin nebo jeho sůl nebo farmaceuticky přijatelný derivát společně s farmaceuticky přijatelným nosičem, která je ve formě rektálně podávatelné farmaceutické kompozice nebo perorální farmaceutické kompozice s postgastricky oddáleným uvolňováním.

CZ 293616 B6

Léčivo a farmaceutická kompozice pro dodávku nikotinu a komplex nikotinu a karbomeru a způsob jeho přípravy

5 Oblast techniky

Vynález se týká léčiva a farmaceutické kompozice pro dodávku nikotinu a dále také komplexu nikotinu a karbomeru a způsobu jeho přípravy.

10

Dosavadní stav techniky

Zánětlivé střevní choroby nebo poruchy (IBD) zahrnují spektrum překrývajících se klinických chorob pro které jak se zdá, chybí společná etiologie. Nicméně jsou však IBD charakterizovány
15 chronickým zánětem na různých místech gastrointestinálního (GI) traktu. Ilustrativní IBD zahrnují regionální enteritidu (nebo Crohnovu chorobu), idiopatickou ulcerativní kolitidu, idiopatickou proktokolitidu, pouchitis a infekční kolitidu. Symptomy IBD mohou zahrnovat přetrvávající průjem, bolest v břiše, horečku, bolesti kloubů, kožní léze a celkovou únavu. Zánětlivé stavy ulcerativní kolitidy jsou omezeny na tlusté střevo na rozdíl od Crohnovy choroby, která může postihnout kteroukoli část intestinálního traktu.

20

Obvyklá léčba IBD zahrnuje orální podání, i.v. podání a podání do tlustého střeva kortikosteroidů a orální podání a podání do tlustého střeva kyseliny 5-aminosalicylové (Edsbacker a sp., Gastroenterology 104:A695 (1993); Greenberg a sp., NEJM 317:1625-29 (1987). Další způsob léčení
25 IBD zahrnuje cyklosporin, způsob jeho podávání je však omezen na podávání orální, protože podávání do tlustého střeva není účinné (Gastroenterology 1994, 108:1429-1435).

25

Běžně je dostupných několik aplikačních forem léčiv určených pro tlusté střevo, které zahrnují klysmata (Sutherland a sp., Med. Clin. North. Amer., 74:119 (1990)); rektální pěny (Drug Ther. Bull., 29:66 (1991); a orální přípravky s oddáleným uvolňováním ve formě enterosolventních
30 tobolek, které se rozpadají při pH 7 v terminálním ileu (Schroeder a sp., NEJM., 317:1625 (1987)).

30

Bylo zjištěno, že karbomery podporují tvorbu gelu s mucinovými monomery z jak žaludečního, tak střevního slizu (Pullan a sp., Gut., 34:676-9 (1993)), a rovněž že mohou také inhibovat aktivitu fekální proteasy, působící mukolysu a solubilizaci ulpívající vrstvy gelového slizu. Tato inhibice mukolysy zesiluje vrstvu slizu v tlustém střevě, která je při ulcerativní kolitidě nedostatečná, a která může mít úlohu v její patogenní (Hutton a sp., Clin. Sci., 78:265-71 (1990)).

35

Provedené studie naznačují existenci významné epidemiologické vazby mezi ulcerativní kolitidou (UC) a anamnesou kouření pacientů. Autoři několika prací uvádějí, že výskyt UC u nekuřáků je vyšší než u současných kuřáků. Kromě toho ze studií vyplývá, že u bývalých kuřáků je rovněž větší riziko vývoje UC než u kuřáků kouřících celý život. Dále se zdá, že u nekuřáků, kteří byli v dětství vystaveni pasivnímu kouření tabáku hrozí v průběhu života větší riziko vývoje ulcerativní kolitidy než u nekuřáků.

45

Tato pozorování, podle kterých kouření vede ke zlepšení aktivní kolitidy vedla k hodnocení použití nikotinu jako terapeutického prostředku. protože by bylo neetické žádat pacienty aby začali kouřit, byl nikotin k léčbě kolitidy podáván ve formě polyakrylexové gumy a transdermální náplasti (Roberts a sp., Br. Med. J., 285:440 (1982); Srivastava a sp., Eur. J. Gastro. & Hepat., 3:815-6 (1991); Pullman a sp., The New England Journal of Medicine, March 1994, 311:811-815; Thomas a sp., The New England Journal of Medicine, April 1995, 333:998-992). Velkou výhodou těchto způsobů podání je, podobně jako u kouření cigaret, že dávku lze pečlivě řídit, což je nutné vzhledem k návykové a toxické podstatě nikotinu. Například, pokud pacientovi není dobře, může

50

náplast jednoduše sejmout. Tento způsob však nelze aplikovat u přípravků podávaných i.v. a orálním způsobem.

- 5 Nicméně dlouhodobé podávání nikotinu pomocí polyakrylexové gumy nebo transdermální náplasti má omezené použití kvůli systemickým vedlejším účinkům a rovněž účinkům vlastních pro specifické pomocné látky sloužící k podávání. Například podávání nikotinu ve formě žvýkací gumy má za následek různou absorpci a široké rozmezí hladin nikotinu v plazmě. Dlouhodobé podávání formou transdermální náplasti je omezeno poměrně vysokým výskytem dermatologických vedlejších účinků. Hlavní vedlejší účinky podávání nikotinu uváděné ve výše uvedených
10 pracích zahrnují nevolnost, zvracení, bolesti hlavy, nespavost, ospalost, pocení, presynkopu třes, a v mnoha případech přinutí pacienta k vysazení léčby. Zejména v Pulmanově práci se uvádí, že u tří pacientů byla vysazena léčba kvůli nesnesitelným vedlejším účinkům během tří dnů, u dvou dalších později, a podávaná dávka musela být snížena u dalších šesti pacientů. Thomas a sp., rovněž snížili dávku nikotinu v náplasti z 25 mg na 15 mg denně při pokusu snížit vedlejší účinky
15 na snesitelnou hladinu, ale uvedený způsob tak ztratil účinnost.

Existuje tedy stále potřeba bezpečného a účinného způsobu léčení IBD.

20 Podstata vynálezu

- Autoři vynálezu nyní s překvapením zjistili, že nikotin dostupný v termálním ileu, rektu a/nebo tlustém střevě je pro pacienty trpící IBD přinejmenším stejně účinný jako jeho vysoké dávky ve formě transdermálních náplastí a významně redukuje výše uvedené vedlejší účinky, které jsou
25 průvodní pro léčení náplastmi. Ještě více překvapující je, že známé způsoby léčení, jako pomocí cyklosporinu, které jsou velmi účinné, zcela selhávají při podávání do tlustého střeva. Dále se nepředpokládalo, že u návykového a toxického prostředku jako je nikotin, jehož vedlejší účinky způsobily, že u mnoha pacientů musela být přerušena léčba, by mohl následně být zpracován do formy poskytující bezpečnou a dlouhodobou léčbu v podstatě bez výše uvedených vedlejších účinků.
30

- Vynález poskytuje terapeutický způsob léčení zánětlivého onemocnění střev (IBD) zahrnující lokální podání nikotinu v množství účinném pro snížení symptomů IBD do rekta, tlustého střeva a/nebo termálního ilea pacientovi u kterého je nutná léčba. Podle jednoho provedení vynálezu se
35 nikotin podává orálně, pomocí jednotkové dávkové formy, uvolňující selektivně nikotin v termálním ileu a/nebo tlustém střevě pacienta. Podle dalšího provedení vynálezu, se nikotin účinně podává do tlustého střeva rektálním podáním klysmatického přípravku a nebo pomocí rektální pěny obsahující nikotin. Nikotin lze rovněž dodat do ilea nebo tlustého střeva pacientovi trpícímu IBD podáváním enterosolventní jednotkové dávkové formy. Vynález také poskytuje novou kompozici zvláště vhodnou pro podání nikotinu do tlustého střeva obsahující karbomer v komplexech s nikotinem.
40

- Podle prvního aspektu vynálezu, vynález zahrnuje použití nikotinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo jeho derivátu pro výrobu léčiva určeného pro dodání nikotinu do rekta, tlustého
45 střeva/nebo ilea pacientovi vyžadujícímu léčbu, profylaxi nebo zachování remise zánětlivého onemocnění střev.

- Výraz tlusté střevo je v tomto textu používán s tím že zahrnuje slepé střevo, vzestupné tlusté střevo, jaterní flexuru, slezinnou flexuru, sestupné tlusté střevo a esovitý tračník.
50

- Během studií s tekutými klysmaty obsahujícími hydrogenvinanonovou sůl nikotinu autoři vynálezu zjistili, že vedlejší účinky byly velmi omezené jestliže pacient ležel na boku v poloze na levo, ale byly zvýšené, jestliže pacient byl v poloze v sedě. e výhodném provedení podle vynálezu je nikotin dodáván ve formě komplexu nikotinu a polyakrylatu, při kterém je závislost na poloze
55 pacienta mnohem méně závislá a zvyšuje se tak komfort pacienta během léčení. Komplex

nikotin–polyakrylat může být dodáván rektálně ve formě klysmatu nebo pěny, nebo ve formě produktu s oddáleným uvolněním až po průchodu žaludkem. Rovněž další nikotin obsahující tablety s oddáleným uvolňováním až po průchodu žaludkem popsané v této přihlášce mají rovněž podobné prospěšné účinky.

V dalším zvláště výhodném provedení podle vynálezu, klysmata obsahující nikotin–polyakrylátový komplex a triethanolamin (TRIS) jako pufr, má vedlejší účinky dále snížené až na minimum.

Výraz klysmata použitý v tomto textu znamená tekuté střevní nálevy, které lze zahustit gumovitými látkami a podobně, a střevní pěny, které expandují do tlustého střeva po výtoku z tlakové nádoby.

Podrobný popis vynálezu

Nikotin je organická sloučenina vyskytující se v listech tabáku a je vytvořen pyridinovým (hydrofilním) a pyrrolidinovým (hydrofobním) kruhem, které umožňují tvorbu roztoků v širokém rozsahu rozpouštědel která zahrnují vodu, alkohol, ether, chloroform, petrolej a oleje. Nikotin ve formě báze (tekutý při teplotě místnosti) je poměrně těkavý, a snadno se absorbuje z membrán sliznic a z neporušené kůže. Na rozdíl od báze soli nikotinu (při teplotě místnosti krystalizace), jsou velmi stabilní a kůží se neabsorbují. například hydrogenvinanová sůl nikotinu obsahuje jednu molekulu nikotinu spojenou s dvěmi molekulami vinanu a jednou molekulou vody. Tato sloučenina již byla dříve hodnocena ve farmakokinetických zkouškách s orálním a i.v. podáním (Miller a sp., Chest 5:527 (1982); Benowitz a sp., Clin. Pharmacol. Ther., 49:270 (1991)).

V praktickém provedení podle vynálezu lze použít každý farmakologicky přijatelný derivát nebo metabolit nikotinu který vykazuje farmakoterapeutické vlastnosti podobné nikotinu. Tyto deriváty a metabolity jsou v oboru známé (Glenn a sp., J. Org. Chem., 43:2860–2870 (1978); Dominiak a sp., Klin Wochenschr, 63:90–92 (1985)) a zahrnují oxid nikotinu a kotinin.

V praktickém provedení podle vynálezu lze použít každou farmaceuticky přijatelnou sůl kyseliny nebo kovu. Zvláštní charakteristickou vlastností nikotinu je jeho schopnost tvořit soli s téměř každou kyselinou a dvojně soli s mnoha kovy a kyselinami. Kyseliny, které lze použít k přípravě farmaceuticky přijatelných solí kyselin s nikotinem jsou kyseliny tvořící netoxické soli, tj. soli obsahující farmaceuticky přijatelné anionty, jako soli zahrnující hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, dusičnan, síran nebo hydrogensíran, fosforečnan nebo kyselý fosforečnan, octan, mléčnan, citrat nebo kyselý citrat, vinan nebo hydrogenvinan, jantaran, maleinan, fumarat, glukonet, sacharat, benzoat, methansulfonat, ethansulfonat, benzensulfonat, p–toluensulfonat, kafran a pamoat. Zvláště výhodné soli jsou vinan a hydrogenvinan.

Ačkoliv není známo jakým způsobem působí nikotin při léčení ulcerativní kolitidy, existuje zde více možností. Za prvé již bylo prokázáno, že nikotin potlačuje jako humorální, tak buněčnou imunitu a tyto imunosupresivní vlastnosti mohou mít určitý terapeutický dopad na ulcerativní kolitidu.

Za druhé, leukotrien zprostředkovaný zánětlivým procesem se zdá být důležitým faktorem v patogenezi kolitidy. Zdá se, že nikotin snižuje tvorbu eikosanoidů zahrnujících prostaglandin E, 6–keto–PGF1a, leukotrien B4 a leukotrin C4/D4/E4.

Za třetí se prokázalo, že u pacientů trpících kolitidou existuje v tlustém střevě abnormální tvorba hlenu, a to jak kvalitativně, tak kvantitativně. Nikotin však jak se zdá zvyšuje syntézu slizu na hladině pozorované u zdravých subjektů. Kromě toho byly u králíků kterým byly podány vysoké dávky nikotinu pozorovány ve srovnání s kontrolními zvířaty větší tloušťky slizu.

Za čtvrté nikotin zvyšuje cirkulující ACTH a plazmový kortisol. Toto zvýšení endogenních kortikosteroidů může mít určitý prospěšný vliv na kolitidu. Zajímavé je, že tento efekt se zvyšuje podáváním exogenního steroidu.

- 5 Závěrem lze uvést zveřejnění, že pacienti s ulcerativní kolitidou mají významně vyšší rektální krevní průtok než kontrolní pacienti a že nikotin může snížit rektální krevní průtok na normální hodnoty.

- 10 Podle jednoho výhodného provedení předloženého způsobu se nikotin podává do tlustého střeva ve formě klysmatického přípravku, který se aplikuje rektálně do dolního tlustého střeva. Vhodné klysmatické přípravky obsahují účinné množství nikotinu rozpuštěného nebo dispergovaného ve vhodném tekutém nosném vehikulu, jako je voda, alkohol nebo vodně-alkoholická tekutina. Nosné vehikulum se výhodně zahustí přírodním nebo syntetickým zahušťovadlem jako jsou gummy, akrylaty nebo modifikované celulózy. Tyto přípravky mohou také obsahovat účinná množství kluzných látek, jako je přírodní nebo syntetický tuk nebo olej, tj. triglycerid mastné kyseliny nebo lecithin. Jako smáčecí prostředky a dispegační činidla mohou být včleněny netoxické neionogenní povrchově aktivní látky. Jednotkové dávky klysmatických přípravků lze podávat předem rozplněné do vaků nebo injekčních stříkaček. Nosné vehikulum může také obsahovat účinné množství pěnnotvorného prostředku jako je n-butan, propan nebo isobutan. Tyto přípravky lze aplikovat z tlakového injektážního kontejneru tak, že vehikulum se vpraví do tlustého střeva ve formě pěny, která zamezuje její únik z cíleného místa.

- 25 Podle dalšího výhodného provedení se nikotin podává orálním způsobem, použitím. Účinné množství nikotinu lze podat lokálně do tlustého střeva pacienta orálním požitím jednodávkové formy zahrnující pilulku, tabletu nebo tobolu, obsahující účinné množství nikotinu v enterosolventním potahu umožňujícím uvolňování z uvedené jednodávkové formy ve spodní části intestinního traktu, například v ileu a v tlustém střevě pacienta. Enterosolventní potahy zůstávají v žaludku inaktivní, ale rozpouštějí se a uvolňují obsahy uvedené dávkové formy jakmile dosáhnou oblast, kde pH je optimální pro použitý potah. Účelem enterosolventního potahu je významně prodloužit uvolnění nikotinu dokud nedosáhne cíleného místa v ileu nebo v tlustém střevě. Protože nikotin lokálně podaný tímto způsobem do tkáně tlustého střeva se pouze asi z 20 % absorbuje do krevního řečiště (vztaženo na podání rektální), lze se tak vyhnout nebo omezit systemickým vedlejším účinkům nikotinu.

- 35 Pro enterosolventní potah farmaceutických dávkových forem se používá technologie potahu vodním filmem. Orální dávkové formy obsahující nikotin s prodlouženým uvolněním mají potenciální výhodu v přenosu téměř veškerého nikotinu do ilea nebo do tlustého střeva a ve snadné aplikační formě, která teoreticky umožňuje vyhnout se zvýšené systemické rektální absorpci kterou lze pozorovat u klysmat. Kromě toho, enterosolventně potažený nikotin nemá dermatologické vedlejší účinky které jsou přímo vztaženy k transdermálnímu podání náplasti.

- 45 Vhodný enterosolventní potah je tedy takový, který zůstává inaktivní v prostředí nižšího pH žaludku, ale snadno se rozpouští při dosažení optimálního pH pro rozpuštění daného potahu. To může být v rozmezí mezi pH 3 až 7,5 v závislosti na chemickém složení enterosolventního potahu, ale výhodně je v rozmezí mezi asi 6,8 až 7,2. Tloušťka potahu je závislá na parametrech rozpustnosti potahového materiálu a místě určeném k léčení.

- 50 Nejrozšířenějším používaným polymerem pro enterosolventní potah je acetat-ftalat-celulózy (CAP). Nicméně CAP má optimální disoluční pH nad 6 a může tak dojít k dřívějšímu uvolnění léčiva. Dalším vhodným polymerem je polyvinylacetat-ftalat (PVAP), který je méně propustný pro vlhkost a žaludeční šťávu, je stabilnější vůči hydrolyze, ale může se rozpouštět při nižším pH, což může mít za následek předčasné uvolnění nikotinu v duodenu.

- 55 Dalším dostupným polymerem je ftalat hydroxypropylmethylcelulózy. Tato sloučenina má podobnou stabilitu jako PVAP a disociuje ve stejném rozmezí pH. Další příklady běžně použí-

vaných polymerů zahrnují polymery na bázi kyseliny methakrylové, například kopolymerů esterů kyseliny methakrylové s kyselými ionizovatelnými skupinami, jako je Eudragit L, S, nebo LS nebo jejich směsi, jejichž výběr závisí na místě požadovaného rozpuštění potahu. Dávkové formy s potahem tvořeným Eudragitem, které se rozpouštějí v ileu při pH asi 6,8 a v termálním ileu a ve slepém střevě při pH asi 7,2 byly vyvinuty pro transport kyseliny 5-aminosalicylové a lze je použít ve způsobu podle vynálezu.

Obecně jsou výhodné tloušťky potahů od 25 do 200 μm a zejména 75 až 150 μm při použití 3 až 25 mg, výhodně 8 až 15 mg kyselého potahového materiálu na cm^2 povrchu tablety nebo tobolky. Přesná tloušťka potahu však bude záviset na parametrech rozpustnosti použitého kyselého materiálu a místě určeném k aplikaci.

Přípravky s řízeným uvolňováním lze získat buď mikrogranulací nikotinové sloučeniny potažené semipermeabilní membránou jako ethylcelulózou, nebo potažením granulí lakovou vrstvou obsahující akrylovou pryskyřici na bázi esterů akrylové nebo methakrylové kyseliny s nízkým obsahem kvartérních amoniových skupin v předem stanoveném molárním poměru. Vhodné pryskyřice zahrnují Eudragit RL a RS. Potažené granule pak mohou být slisovány do formy tablet nebo naplněny do tvrdých želatinových tobolek vhodných pro orální podání.

Dávková forma obsahující nikotin, určená buď pro rektální, nebo orální podání, může rovněž zahrnovat komplexní vazbu se suspenčním nebo zahušťovacím prostředkem k prodlouženému uvolňování nikotinu z této dávkové formy. Zvláště výhodné provedení podle vynálezu zahrnuje polymery kyseliny akrylové, výhodně karbomery (karboxypolymethylen), což jsou syntetické polymery kyseliny akrylové a vysoké molekulové hmotnosti zesítené polyfunkčními skupinami jako je polyallylsacharóza. Obecně obsahují karbomery 50 až 70 % skupin tvořených zbytky karboxylových kyselin.

Při použití orální dávkové formy podle vynálezu se karbomery hydratují a bobtnáním vytváří gel, který zpomaluje zvolňování nikotinu a jeho absorpci. Nikotin-karbomerový komplex je mukoadhezivní a ulpívá na slizu tlustého střeva, čímž potenciálně maximalizuje nikotin/karbomerový účinek na mukózu tlustého střeva a omezuje systemickou absorpci.

Karbomery jsou dostupné ve formě jemných bílých prášků, které po dispergaci ve vodě tvoří kyselé koloidní suspenze (1% disperze má pH přibližně 3) nízké viskozity. Neutralizace těchto suspenzí použitím báze, například hydroxidu sodného, draselného nebo amonného, aminů a alkalaminů a nízké molekulové hmotnosti vede k tvorbě čirých, průsvitných gelů. Soli nikotinu, jako je chlorid nikotinu, tvoří s karbomery stabilní, ve vodě rozpustné komplexy při pH asi 3,5 a stabilizují se na optimální pH které je při asi 5,6.

Podle jednoho provedení vynálezu je uvedeným karbomerem Carbopol. Tyto polymery jsou obchodně dostupné od firmy B. F. Goodrich pod označením Carbopol 420, 430, 475, 488, 493, 910, 934, 934P a podobně. Carbopol jsou univerzální polymery s řízeným uvolňováním jak je popsáno v práci Brock (Pharmacotherapy, 14:430–7 (1994)) a Durrani (Pharmaceutical Res. (Supp.), 8:S–135 (1991)) a náleží ke skupině karbomarů, syntetického původu, o vysoké molekulové hmotnosti, nelineárních polymerů kyseliny akrylové, zesítených polyalkenylpolyetherem. Ve zvláště výhodném provedení je tímto karbomerem Carbopol^R 974P NF.

Při přípravě komplexů nikotin/karbomer se karbomer suspenduje ve vhodném rozpouštědle jako je voda, alkohol nebo glycerin. Výhodně se karbomer smísí s vodou, výhodně s deionizovanou vodou. Tyto směsi mají složení například v rozmezí od 0,002 do 0,2 gramů karbomeru na ml rozpouštědla, výhodně v rozmezí od 0,02 do 0,1 gramů na ml rozpouštědla. Směs se intenzivně mísí při teplotě místnosti až do tvorby koloidních suspenzních forem. Disperze se může míchat v mixéru s lopatkovým rotorem, a prášek lze přidávat pomalu za prosetí do víru vytvořeného mixérem za použití 500 mikronového mosazného síta. Tento způsob umožní dostatečné smočení prášku a zabrání, aby z prášku vznikaly shluky částic které se pak obtížně smáčí a dispergují.

Nikotin nebo sůl nikotinu lze ředit každým farmaceuticky přijatelným organickým rozpouštědlem. Ve výhodném provedení je rozpouštědlem alkohol jako je ethanol. Směs mohou být například v rozmezí od 0,01 do 10 gramů nikotinu na ml rozpouštědla, výhodně od 0,5 do 5 gramů nikotinu na ml rozpouštědla. Tento roztok se pak přidá po kapkách k suspenzi karbomeru a směs se kontinuálně míchá dokud se nevytvoří gel homogenní konzistence. Výhodně se nikotin/komplex připraví spojením 1 gramu nikotinu nebo soli nikotinu s 0,1 až 100 gramy karbomeru, výhodněji s 1 až 50 gramy karbomeru. S probíhající neutralizací karbomeru se může objevit postupné zahušťování suspenze. Komplex rovněž zbledá. Tato fyzikální změna viskozity odpovídá neutralizaci kyseliny bází.

Potom se gel vysuší. Podle jednoho provedení podle vynálezu se gel vysuší ve vakuu. Gel se například rozprostře na skleněnou desku a suší se ve vakuu asi 24 hodin při 50 °C. Alternativně se gel může vymrazit. Tyto způsoby jsou v oboru dobře známé.

Nikotin/karbomerové komplexy se potom zpracují do pevných dávkových forem, přičemž lze aplikovat farmaceuticky přijatelný potah, jak je uvedeno výše pro nekomplexovaný nikotin. Tento komplex může být například potažen enterosolventně, čímž se oddálí uvolnění nikotin/karbomerového komplexu až do dosažení ilea nebo tlustého střeva; tímto způsobem se maximalizuje jeho účinek na tlusté střevo. Tento nikotin/karbomerový komplex se pravděpodobně neabsorbuje a teoreticky prodlužuje a zvyšuje účinek nikotinu na sliznici tlustého střeva. Tobolky lze potáhnout filmem z Eudragitu a jejich obsah lze potáhnout buď ve formě prášku, nebo ve formě mikrogranulí nebo mikrosfér.

Kromě možnosti orálního podávání, komplexy nikotin/karbomer lze podávat rektálně formou tekutých klysmat. Tekutá klysmata se připravují v podstatě způsobem uvedeným výše přípravkem účinného množství nikotin/karbomerového komplexu do vhodného tekutého nosiče. Nosné vehikulum se výhodně zahustí zahušťovacími prostředky a může rovněž obsahovat účinné množství kluzné látky. Jednotkové dávky klysmatických přípravků lze podávat rozplněné z vaků nebo injekčních stříkaček. Karbomery samotné mohou mít určitou terapeutickou úlohu v ulcerativní kolitidě při podání ve formě klystýru.

Je zapotřebí si uvědomit, že množství nikotinu, nebo jeho aktivní soli nebo derivátu, potřebné při léčení se bude měnit nejen v závislosti na konkrétní vybrané soli ale také v závislosti na způsobu podání, podstatě stavu určeného k léčení, a věku a kondici pacienta, a nakonec na úvaze ošetřujícího nebo klinického lékaře.

Obecně však, při rektálním podání nikotinu, je vhodná dávka v rozmezí od 0,001 do až 1,5 mg/kg, výhodně je v rozmezí od 0,01 do 0,20 mg/kg, a nejvýhodněji je v rozmezí od 0,04 do 0,10 mg/kg, vztaženo na nikotin ve formě volné báze. Výhodně se nikotin rektálně podává jednou nebo dvakrát denně.

Vztaženo na průměrnou hmotnost pacienta 70 kg, je výhodná průměrná dávka nikotinu od 0,07 mg do 105 mg, výhodněji je 0,7 mg do 36 mg, ještě výhodněji je v rozmezí od 0,7 mg do 14, dále ještě výhodněji je 1 mg až 12 mg, ještě více výhodněji je v rozmezí od 3 mg do 7 mg a nejvýhodněji je asi 6 mg.

Obecně při orálním podání nikotinu, je vhodná dávka v rozmezí od 0,001 až 1,5 mg/kg, výhodně je v rozmezí od 0,01 do 0,20 mg/kg, nejvýhodněji je v rozmezí od 0,04 do 0,10 mg/kg, vztaženo na nikotin ve formě volné báze. Výhodně se nikotin podává orálním způsobem 1 až 4 krát denně, a více výhodněji 3 až 4 krát denně, i když je možné navrhnout častější dávkování, například je-li žádoucí podávání každou hodinu. U pacienta o hmotnosti 70 kg lze použít výše uvedené denní dávky.

Uvedená sloučenina se výhodně podává orálně v jednodávkové formě; například s obsahem 0,10 až 20 mg, výhodně 0,5 až 10 mg, a nejvhodněji 3 až 6 mg účinné složky na jednotku dávkové formy.

- 5 Výše uvedené dávky se aplikují jak k léčení aktivní IBD, tak pro zachování remise.

10 Ve studiích popsaných v této přihlášce jsou porovnány biologické dostupnosti a farmakokinetické parametry po podání 6 různými způsoby: i.v. podáním; orálním podáním; hydrofilním klysmatem (kyselým a bazickým); a hydrofobním klysmatem (kyselým a bazickým). Do této prospektivní randomizované studie bylo zahrnuto třicet (30) zdravých dobrovolníků. Všechny subjekty byly podrobeny 2 hodnocením (i.v. a ne-i.v.) v intervalu nejméně jeden týden. skupina byla rozdělena rovnoměrně na 5 ne-i.v. skupin: hydrofilní rektální klyisma (kyselé nebo bazické); hydrofobní rektální klyisma (kyselé nebo bazické); a orální. Koncentrace nikotinu v plazmě byly měřeny před podáním a během 8 hodinového intervalu po podání.

15 Střední biologická dostupnost při orálním podání byla 19 (10 %); střední biologické dostupnosti pro rektální podání klysmaty byly: hydrofilní kyselé podání 16 (7 %); hydrofilní bazické podání 14 (6 %); hydrofilní kyselé podání 25 (7 %); a hydrofilní bazické podání 15 (4 %). Mezi těmito pěti způsoby podání nebyl statistický rozdíl v biologické dostupnosti a všech 5 způsobů transportu mělo významně menší biologickou dostupnost než byla biologická dostupnost pro i.v. podání nikotinu 100 (0 % ($p < 0,01$)). Vedlejší účinky jsou v přímé korelaci s koncentracemi nikotinu v plazmě. Orální podání nikotinu a jeho podání do tlustého střeva má tedy nižší nebo pomínutelnou biologickou dostupnost a tato podání jsou dobře tolerována.

25 Nejúčinnější se jeví použití vynálezu u notorických nekuřáků, nebo u kuřáků kteří přestali kouřit, ačkoliv může být prospěšný i u těžkých kuřáků a občasných kuřáků. Je to tak zejména proto, že nikotin lze dodávat v terapeutických dávkách bez vzniku netolerovatelných vedlejších účinků. Ačkoliv prospěšné účinky vynálezu mohou získat všichni pacienti trpící IBD, zvláště prospěšná je aplikace této léčby u pacientů s těžkou ulcerativní kolitidou nereagující na obvyklé terapie
30 první volby, jako jsou léčby pomocí kortikosteroidů a 5-ASA. Způsob podle vynálezu lze použít jak při léčbě aktivní choroby, tak při léčbě pacientů v remisi.

Ačkoliv je možné způsob podle vynálezu použít pro léčbu IBD v monoterapii, autoři vynálezu našli zvláště dobrý a synergistický účinek při současném podávání s 5-ASA (mesalazin), sulfasalazinem, asalazinem, prednisolonem (a dalšími kortikosteridy), nebo budesonidem.
35

Dalším aspektem vynálezu je farmaceutický kombinační produkt obsahující nikotin nebo jeho sůl, nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, přizpůsobený pro transport do rekta, terminálního ilea a/nebo tlustého střeva, a sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující 5-ASA, sulfasalazin, asalazin, prednisolon, nebo budesonid, pro současné, oddělené nebo následné podání.
40

Vynález je dále popsán pomocí následujících podrobných příkladů a nákrešů.

45

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 znázorňuje křivku závislosti střední koncentrace v plazmě–proti času při intravenózním podání 15 μg nikotinu/kg tělesné hmotnosti za 15–30 minut.

50

Obr. 2 znázorňuje křivku závislosti koncentrace v plazmě–proti času po orálním podání 45 μg nikotinu/kg tělesné hmotnosti u každého subjektu s detegovatelnými hladinami (u dvou subjektů nebyly zjištěny detegovatelné hladiny).

Obr. 3 znázorňuje křivku závislosti koncentrace v plazmě—proti času po podání 45 µg nikotinu/kg tělesné hmotnosti hydrofilním kyselým klysmatickým vehikulem u každého subjektu s detegovatelnými hladinami (u dvou subjektů nebyly zjištěny detegovatelné hladiny).

5 Obr. 4 znázorňuje křivku závislosti koncentrace v plazmě—proti času po podání 45 µg nikotinu/kg tělesné hmotnosti hydrofilním bazickým klysmatickým vehikulem u každého subjektu s detegovatelnými hladinami (u jednoho subjektu nebyly zjištěny detegovatelné hladiny).

10 Obr. 5 znázorňuje křivku závislosti koncentrace v plazmě—proti času po podání 45 µg nikotinu/kg tělesné hmotnosti hydrofobním kyselým klysmatickým vehikulem u každého subjektu s detegovatelnými hladinami (u jednoho subjektu nebyly zjištěny detegovatelné hladiny).

15 Obr. 6 znázorňuje křivku závislosti koncentrace v plazmě—proti času po podání 45 µg nikotinu/kg tělesné hmotnosti hydrofobním bazickým klysmatickým vehikulem u každého subjektu s detegovatelnými hladinami (u dvou subjektů nebyly zjištěny detegovatelné hladiny).

20 Obr. 7 a obr. 8 znázorňují střední koncentrace nikotinu a kotininu v ng/ml séra 8 normálních zdravých dobrovolníků a 8 pacientů s ulcerativní kolitidou během 8 hodin po podání klysmatu obsahujícího 6 mg nikotinu ve formě komplexu nikotin–karbomer.

Obr. 9 znázorňuje klinickou, sigmoidoskopickou a histologickou odezvu pacientů na podání klysmatu obsahujícího vinan nikotinu podle příkladu 4 (viz dále).

25 Obr. 10 a obr. 11 znázorňují hladinu nikotinu v plazmě vůči času pro tři typy klysmatu podle vynálezu; (a) vinanu nikotinu (příklad 4), (b) nikotinu–karbomeru s fosforenanovým pufrem (příklad 3) a (c) nikotinu–karbomeru s TRIS pufrem (příklad 5)

Příklady provedení vynálezu

30

Příklad 1

35 V této studii byla srovnána biologická dostupnost a farmakokinetické parametry nikotinu po jeho podání 6 různými způsoby: i.v.; orálním; hydrofilním klysmatem (kyselým nebo bazickým); a hydrofobním klysmatem (kyselým nebo bazickým).

40 Intravenózní forma nikotinu byla připravena použitím báze nikotinu, dodávané ve formě vinné soli (Fisher Scientific/Eastman Kodak Company, Rochester, NY). Roztoky pro injekci byly připraveny spojením 1,5 mg báze nikotinu (4,44 mg vinné soli) se 100 ml 0,9% fyziologického solného roztoku za získání roztoku obsahujícího 15 µg/ml. Tento intravenózní roztok byl pak zfiltrován přes 0,22 mikronu do sterilní nádoby a za sterilních podmínek. Pak se roztok kultivoval pro hodnocení přítomnosti organismů, byl stanoven endotoxid a před rozplněním byla provedena chemická analýza pro ověření stabilní koncentrace nikotinu. Tyto vzorky pak byly uchovávány

45 u uzavřených lahvích až do doby podávání.

Orální přípravek byl připraven rozpuštěním 45 mikrogramů nikotinu báze/kg tělesné hmotnosti (133,3 mikrogramů vinné soli/kg tělesné hmotnosti) v 30 ml přečištěné vody. Tato dávka (asi 3 mg nikotinové báze pro subjekt o hmotnosti 70 kg) má jak bylo zjištěno v předchozí studii

50 s orálně podávaným nikotinem dobrou toleranci (Benowitz a sp., Clin. Pharmacol. Ther., 49:290–7 (1991)).

Hydrofilní klysmatické vehikulum bylo připraveno spojením 500 mg karboxymethylcelulózy o střední viskozitě (Spectrum Chemical Manufacturing Corporation, Gardina, CA), 5 g sorbitolu (Spectrum Chemical) a 60 ml vody. Sorbitol se přidává proto, aby vehikulum bylo isoosmomo-

55

lární a karboxymethylcelulóza se používá jako suspenzační prostředek. Výše popsané vehikulum (Sandborn a sp., J. Clin. Pharmacol., 31:76–80 (1991)) bylo rozplněno do lahví pro podávání klysmat objemu 120 ml. Do klysmatického vehikula byla pak přidána účinná složka, 133,3 mikrogramů vinanové soli nikotinu/kg tělesné hmotnosti (ekvivalentní 45 mikrogramů nikotinové baze/kg tělesné hmotnosti).

Hydrofobní klysmatické vehikulum bylo připraveno přidavkem 3 g Witepsolu H-15 (olejovitá báze—Huls American Inc., New Jersey) k hydrofilnímu klysmatickému vehikulu. Do kyselého stavu se klysmatické vehikulum uvedlo přidavkem 5,06 g dihydratu citratu sodného (Spectrum Chemical) a 0,56 g monohydratu kyseliny citronové (Spectrum Chemical) čímž vznikl roztok o pH 5,5. Do bazického stavu se klysmatické vehikulum uvedlo přidavkem 5,23 g fosforečnanu sodného (Spectrum Chemical) a 0,05 g monobazického fosforečnanu sodného (Spectrum Chemical) čímž vznikl roztok o pH 8,5. Bylo zjištěno, že tato klysmata jsou během 48 hodinového období stabilní (100% výtěžnost) a stáním při teplotě místnosti během 3 týdenního období dochází jen k minimálním ztrátám nikotinu (97% výtěžnost za 1 týden, 94% výtěžnost po 2 týdnech a 91% výtěžnost po 3 týdnech).

Do farmakokinetické studie bylo po získání informovaného souhlasu s protokolem schváleným institucionalizovanou komisí na Mayo Clinic, Rochester, MN, zařazeno třicet placených dobrovolníků. Uvedené subjekty měly věk v rozmezí od 21 do 56 let a jejich tělesná hmotnost byla v rozmezí 45 až 153 kg. Všichni byli nekuřáci, a na základě jejich anamnézy a fyzického hodnocení byli zdraví. Během provádění studie souhlasili s aplikací antikoncepce. U subjektů byl proveden úplný krevní obraz, chemická hodnocení, analýza moči a těhotenský test (pouze u žen). Byly vyloučeny subjekty u kterých byla zjištěna kardiovaskulární choroba, periferní vaskulární choroba, hypertenze, dále kojící matky, ženy s laboratorně prokázaným těhotenstvím, nebo subjekty s hepatickou nebo renální dysfunkcí.

Na základě výsledků pilotní studie na dvou dalších subjektech bylo zjištěno, že absorpce nikotinu je závislá na poloze pacienta, kdy u pacientů, kterým je umožněna bezprostředně po podání poloha v sedě jsou detegovány vyšší hladiny v plazmě oproti stavu kdy zůstávají v ležící poloze na levém boku. První subjekt se podrobil 3 pokusům (i.v., 15 µg/kg hydrofilním bazickým klysmatem, 45 µg/kg hydrofilním bazickým klysmatem). Při pokusu s podáním klysmatu v dávce 15 µg/kg bylo uvedenému subjektu nechtěně umožněna poloha v sedě a byla u něj zjištěna hodnota AUC 17 (ng) (h)/ml (kontrolní hodnota pro i.v., AUC 18 (ng) (h)/ml) s biologickou dostupností 94 %. Při pokusu s podáním dávky 45 µg/kg, uvedený subjekt zůstal v ležící poloze na levém boku po celou dobu zadržení klysmatu a zjištěna hodnota AUC byla 0 (ng) (h)/ml s biologickou dostupností 0 %. Podobně tomu bylo u subjektu, u kterého byla studie přerušena po aplikaci klysmatu (první pokus), a který byl krátce po podání ve vzpřímené poloze a u kterého došlo k vedlejším účinkům. Hodnota AUC pro tento pokus byla 18 (ng)/g/ml. Po zbytek studie byla poloha subjektu přísněji sledována, přičemž koncentrace nikotinu v plazmě po podání klysmatu zůstávaly na nízké nebo nedetegovatelné hladině.

Každý subjekt se podrobil 2 hodnocením (i.v. a ne-i.v.) trvajícím 8 hodin a oddělených nejméně jedním týdnem. Při i.v. hodnocení byl subjektům pokusu podán infuzní i.v. roztok baze nikotinu během 15 až 30 minut (v dávce 15 µg/kg). Při ne-i.v. hodnocení byla subjektům podána dávka baze nikotinu 45 µg/kg jedním z pěti náhodně vybraných způsobů podání, kde aplikační formy byly připraveny do 48 hodin před podáním, které zahrnovaly: orální podání; hydrofilní klyasma (kyselé nebo bazické); hydrofobní klyasma (kyselé nebo bazické). Uvedené subjekty byly instruovány aby zůstávaly v ležící poloze na levém boku pro zadržení nálevu a jeho udržení po dobu nejméně jedné hodiny. V době trvání studie byly odebírány každá den vzorky venosní krve pomocí i.v. katétru do standardních vakuovaných zkumavek. Vzorky byly odebírány před podáním nikotinu a v následujících hodnotách času (čas = 0 znamená údaj, při kterém byla zahájena infuze nikotinu nebo kdy došlo k podání nikotinu ne-i.v.-způsobem): 5, 10, 15, 30, 60, 90 minut a 2, 3, 4, 5, 6, a 8 hodin. Vzorky celé krve byly odstředěny a vzorky plazmy byly

uchovávány při -20°C až do chromatografií/hmotnostní spektroskopii způsobem popsaným v práci Baskin a sp. (Clin. Chem., 31:76–80, (1991)).

V této studii jsou maximální koncentrace nikotinu v plazmě ($C_{\max}$) a doba jejich dosažení $C_{\max}$ ($T_{\max}$) definovány jako nejvyšší stanovené koncentrace v plazmě a doby odběru těchto vzorků. S použitím standardních rovnic byly vypočteny následující farmakokinetické parametry (Gibaldi (ed.), Pharmacokinetics 2.ed., Marcel Dekker Inc., New York 409–17 (1982)): plocha pod křivkou koncentrace nikotinu–čas (AUC), biologická dostupnost (F), poločas krevní eliminace ($T_{1/2}$), distribuční objem (V_{dss}) a krevní klírens nikotinu (Cl_b).

Pro každý subjekt vypočítaná biologická dostupnost byla použita v analýze kovariance pro srovnání uvedených pěti skupin. Při analýze variace subjektu (tj. i.v. proti ne-i.v.) byl v každé skupině zahrnut 6 subjektů použit párový T-test. Kromě toho byly údaje zhodnoceny formou druhové variace.

Střední koncentrace nikotinu v plazmě po i.v. podání jsou znázorněny na obr. 1. Koncentrace nikotinu v plazmě po orálním podání, hydrofilním kyselém klysmatu, hydrofilním bazickém klysmatu, hydrofobním kyselém klysmatu, a hydrofobním bazickém klysmatu jsou znázorněny na obr. 2 až obr. 6 v příslušném pořadí. První detekce nikotinu v plazmě byla prováděna při orálním podání, hydrofilním kyselém klysmatu a hydrofobním kyselém klysmatu 30 minut po podání, při hydrofobním bazickém klysmatu 10 minut po podání, a při hydrofilním bazickém klysmatu 5 minut po podání (v případě detegovatelných hladin).

V tabulce 1 jsou uvedeny střední hodnoty farmakokinetických parametrů a statistická pravděpodobnost analýzou kovariance pro nikotin podávaný různými způsoby podání. Při srovnání klysmatického a orálního podání nebyly zjištěny žádné statisticky významné difference v $C_{\max}$, AUC a biologické dostupnosti. Nicméně $T_{\max}$ pro hydrofilní bazické klysmata je významně kratší než u ostatních způsobů podání. Střední biologické dostupnosti různých způsobů podání byly následující: orální podání 19 %; hydrofilní kyselá klysmata 16 %; hydrofilní bazická klysmata 14 %; hydrofobní kyselá klysmata 25 %; hydrofobní bazická klysmata 15 %.

Tabulka 1

	subjekty (n)	AUC ⁺ (ng) (h)/ml	F %	$T_{\max}$ h	$C_{\max}$ ng/ml
orálně	6	9±5	19±10	1,1±0,1	3±1
hydrofobní kyselá klysmata	6	10±3	25±7	1,3±0,2	3±1
hydrofobní bazická klysmata	6	4±1	15±4	1,1±0,5	2±1
hydrofilní kyselá klysmata	6	8±4	16±7	1,4±0,2	2±1
hydrofilní bazická klysmata	6	4±2	14±6	0,3±0,1	2±1
p*		0,834	0,830	0,023	0,885

* Analýza kovariance s porovnáním základní linie.

+ Analyzováno v hodnotách přirozených logaritmů

i.v. nikotinová studie (n=32), (průměr ±SD): AUC=12±5

(ng) (h)/ml; $C_{\max}$ =9±3 ng/ml; $T_{\max}$ =0,3±0,1 h

Intraindividuální vedlejší účinky, které se projevily během každé studie, a byly zjišťovány pomocí dotazníku vyplňovaného každých 30 minut, byly v těsné závislosti na koncentracích nikotinu v plazmě. Nicméně prahová hodnota, při které se uvedené účinky objeví, je jak se zdá proměnlivá od jednotlivce k jednotlivci, s rozmezím koncentrace nikotinu při které dochází k vedlejším účinkům od 2,4 ng/ml do 9,9 ng/ml (ačkoliv některé subjekty obdržely koncentrace nikotinu >11 ng/ml bez výše uvedených symptomů). Jestliže dojde k vedlejším účinkům, tak zahrnují nevolnost, závratě a diaforesu proměnného výskytu.

Farmakokinetické parametry, $T_{1/2}$, V_{dss} a CL_b vypočtené pro i.v. dávkování v uvedené studii jsou poněkud odlišné od údajů dříve v literatuře (viz například Benowitz a sp., Clin. Pharmacol. Ther., 49:270–7 (1991)). V uvedené studii byl zjištěn kratší $T_{1/2}$ (53 (27 min) oproti 203 (61 min)), menší V_{dss} (1,8 (0,5 l/kg) oproti 3,0 (0,7 l/kg)) a rychlejší CL_b (106 (46 l/kg) oproti 66 (8 l/kg)). Tyto pozorované rozdíly jsou pravděpodobně způsobeny různou populací studovaných subjektů (nekuřáci v uvedené studii oproti těžkým kuřákům uvedeným v Benowitzově studii), a rovněž podáváním různých dávek nikotinu (v uvedené studii 0,5 $\mu\text{g/kg}$ oproti 2 $\mu\text{g/kg}$ v Benowitzově studii). Navíc, v uvedené studii byla zjištěna nižší střední biologická dostupnost pro orální dávky (19 (10 %) ve srovnání s dostupností zjištěnou Benowitzem a sp. (44 (9 %)).

Střední biologická dostupnost pro klysmatické přípravky byla nízká nebo zanedbatelná a i když při srovnání s orálním podáním nebyla zjištěna statisticky významná diference. Zajímavé je, že ani pH ani hydrofilní nebo hydrofobní charakter vehikula pro klysma neovlivňoval výrazně absorpci (ačkoliv u hydrofilního bazického klysmatu byla zjištěna významně častější hodnota C_{max}). Dále podle předchozích studií, ve kterých byl nikotin úspěšně použit ve formě náplasti při léčbě aktivní UC (Pullan a sp., NEJM, 330:811–15 (1994)), střední hladiny nikotinu v plazmě byly nad 12 ng/ml, což je 6 krát více než C_{max} pro klysmatická vehikula. To podporuje předpoklad, že velké dávky nikotinu lze podávat přímo na sliznici tlustého střeva pacientů s UC a potenciálně se docílí stejné účinnosti za současného snížení toxicity při srovnání s nikotinovou náplastí.

Během průběhu studie bylo zjištěno, že systemická biologická dostupnost klysmatických prostředků se jeví být vysoce závislá na poloze subjektu v kterém setrvává po dobu zadržení klysmatu. U subjektů, kterým bylo umožněno sedět vzpřímeně krátce po aplikaci klystýru, byly zjištěny vyšší hodnoty biologické dostupnosti než u subjektů které zůstávaly ležet v poloze na levém boku. To je pravděpodobně spojeno s nahromaděním klysmatu v rektu a přímou absorpcí do systemické cirkulace místo do cirkulace portální, čímž se eliminuje první stupeň metabolismu játry. Vzhledem k polohové závislosti projevující se u těchto přípravků je prospěšná formulace transportního systému do tlustého střeva, za omezení přímé absorpce do hemoroidální cirkulace.

Souhrnně, při rektálním podání nikotinu byla zjištěna jeho nízká biologická dostupnost a dobrá tolerance. Proto lze nikotin podávat do tlustého střeva jako terapeutický prostředek určený pro IBD bez omezení která jsou vlastní pro jiné způsoby podání.

Příklad 2

Cílem této studie bylo stanovit farmakokinetiku vinanu nikotinu po podání: i.v., a 3 mg a 6 mg tobolek obsahujících Eudragit S k oddálení orálního uvolnění (DRO).

Dvacet subjektů bylo náhodně přiděleno k 1 a 2 skupině (u každé $n=10$); 3 mg a 6 mg vinanu nikotinu s DRO. Každá subjekt se podrobil 2 studiím (DRO a 15 $\mu\text{g/kg}$ [průměrně 1 mg] i.v. podáním) oddělených od sebe ≥ 1 týden v náhodně zvoleném pořadí (i.v. vůči DRO). Po podání nikotinu se po 12 hodin odebíraly vzorky krve a koncentrace nikotinu v séru byla stanovena plynovou chromatografií/hmotností spektrometrií. Koncentrace kotininu v plazmě byly stanoveny metodou HPLC u dvou subjektů (v obou případech pro pokus s 6 mg) po 72 hodinách. Stanovené farmakokinetické parametry byly následující: maximální koncentrace (C_{max}), čas k dosažení C_{max} (T_{max}); plocha pod křivkou (AUC); biologická dostupnost (F); distribuční objem (V_{dss}); klírens (CL) a poločas ($T_{1/2}$).

Eudragitem potažené tobolky s oddáleným uvolněním nikotinu určené pro orální podání byly připraveny firmou Tillotts Pharma AG, Ziefen, Švýcarsko, které obsahovaly buď 3 mg, nebo 6 mg (9,206 mg nebo 18,412 mg vinanové soli (při přepočtu na 7,1 % vody ve vinanu). Sůl

5 nikotinu se suspendovala v nosné látce (nasycený polyglykolizovaný glycerid; Gelucir 44/14, Gattefosse Francie) (190 mg nebo 380 mg pro druhý typ), a byla rozplněna do tvrdých želatinových tobolek (velikost 1). Tyto tobolky pak byly potaženy Eudragitem L30D. Eudragit L30D je polymer, který se rozpouští v ileu při pH asi 6,8. Velikost tobolky a tloušťka Eudragitového potahu byly obdobné jaké byly použity pro Ascol^R (mesalamin potažený Eudragitem) k transportu do terminálního ilea (Schoeder a sp., NEJM, 317:1625–9 (1987)).

10 Eudragitem potažené nikotin/Karbopol obsahující tobolky s oddáleným uvolněním byly připraveny firmou Tillotts Pharma. Prášek nikotin/karbomer (1:50 – nikotin–karbomer) byl potažen Eudragitem S. Potažený prášek byl rozplněn do tvrdých želatinových tobolek (velikost 1) a tobolky byly potaženy Eudragitem S. Tyto tobolky obsahují 150 mg komplexu nikotin/karbomer, který je ekvivalentní 3 mg nikotinové báze.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2

15

Tabulka 2

skupina	počet	AUC ng*h/ml	F %	C _{max} ng/ml	T _{max} h	Vdss l/kg	CL l/kg/h	T1/2 h
3 mg	10	21±15	41±30	7±6	4,8±1,5			
6 mg	10	42±20	42±20	10±4	5,3±1,1			
i.v. 1 mg	20	20±11	100±0	10±2	0,4±0,1	2±1	1±1	1±1
p		0,02	0,93	0,18	0,38			

20 Pro znázornění prvního významného stupně metabolismu, byly u dvou subjektů, podléhajících farmakokinetickému průběhu vedoucímu ke kotininu, stanoveny poměry AUC kotininu a nikotinu po podáních 6 mg DRO a i.v., které byly 1,5 (2036/1041) a 1,6 (3176/2002).

25 Tyto výsledky znázorňují, že podání vinanu nikotinu do ileokolonického traktu DRO způsobem, snižuje systemickou biologickou dostupnost nikotinu, zjevně jako výsledek prvního stupně metabolismu na kotinin. Protože systemický kotinin je méně aktivní metabolit než nikotin, lze tak částečně vysvětlit snížení vedlejších účinků, kterých je dosaženo způsobem podle vynálezu.

30 Příklad 3

Do tohoto pokusu s otevřeným podáváním bylo zahrnuto osm zdravých dobrovolníků a osm pacientů trpících aktivní UC; jejich charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 3. Šest ze zdravých subjektů byly celoživotní nekuřáci ve srovnání se 2 z 8 pacientů s kolitidou. Stav kolitidy byl 35 hodnocen na základě sigmoidoskopického nálezu; pacienti zahrnutí do této studie měli viditelnou kontaktní hemoragii nebo jiné vážné změny stupně 2 nebo více podle Dicka a sp., Gut, 1964;5:437–42). Střední sigmoidoskopické hodnocení bylo 2, v rozmezí 2 až 3, a střední frekvence stolice byla 4/den, v rozmezí 1 až 12. Všichni pacienti dostávali dodatkovou terapii: 8 z nich sloučeniny kyseliny 5-aminosalicylové, 5 z nich orálně podávané steroidy s průměrnou dávkou 40 12 mg prednisolonu denně s rozmezím 5 až 20 mg a 4 z nich steroidní klysmata.

Formulace klysmat obsahujících nikotin–karbomer.

45 Nikotin se nejprve před jeho podání ve formě klysmatu uvede do komplexu s karbomerem. Jako použitý karbomer byl zvolen Carbopol 974P od Goodrich UK. Padesát gramů práškového Carbopolu se disperguje v 2 500 ml deionizované vody a rychle se promísí ve vhodném míchadle s lopatkovým rotorem. Homogenizér je nevhodný, protože při vysokých otáčkách může porušit molekulu karbomeru. Do víru vytvořeného míchadlem se pomalu proseje prášek, který se nechá 50 smočit tak aby nevznikly nerozpuštěné částice. Koloidní suspenze vznikne mícháním při pomalých otáčkách během 30 minut. Jeden gram 1–nikotinové báze ve formě olej, Sigma Chemicals,

se zředí s 1 ml absolutního alkoholu a pak se přidá po kapkách do vířivé suspenze za kontinuálního míchání po dobu 1 hodiny. Část vzniklého komplexu se vymrazí pro pozdější analýzu. Alternativně lze gel rozprostřít na velkou skleněnou desku a sušit 24 hodin ve vakuu při 50 °C. Získaný bílý krystalický produkt lze pak rozmělnit na jemný prášek.

5

Připravené klysmatické přípravky obsahovaly 2,6 a 12 mg nikotinu, 400 mg Carbopolu, 100 mg xanthanové gumy (Keltrol) ke zvýšení viskozity, 150 mg methylhydroxybenzoátu a 15 mg propylhydroxybenzoátu a deionizovanou vodu potřebnou pro 100 ml směsi; dále byl přidán fosforečnanový pufr (pH 7,5) k dosažení konečného pH 5,5 za účelem zvýšení stability nikotinu.

10 Obsah nikotinu ve vzorcích klysmat byl nejprve potvrzen zředěním malého objemu vzorku klysmatu ve zředěné kyselině chlorovodíkové tak, aby byla docílena koncentrace 30 ng/ml, kterou lze způsobem stanovení obsahu přesně změřit.

15

Chemické složení nikotin-karbomerového komplexu bylo potvrzeno následujícím způsobem. Byla provedena analýza vymraženého nikotin-karbomerového komplexu a rovněž výchozích složek, 1-nikotinové báze a Carbopolu 974P infračervenou spektrofotometrií s Fourierovou transformací. Absorbance těchto látek odpovídaly přítomnosti nových sloučenin a nikoliv pouze směsi výchozích složek. Při chromatografii na tenké vrstvě volných složek a komplexu se ukázalo, že 1-nikotin se pohybuje volně zatímco polymer je imobilní, přičemž nikotin v karbomerovém

20 komplexu zůstává převážně vázán na skvrnu na startu.

20

Stanovením ^1H nukleární magnetické rezonance mělo pouze omezenou hodnotu díky přítomnosti velkého množství vody, poměrně malého podílu nikotinu a vysoké viskozitě. Nicméně při této analýze byly zjištěny významné rozdíly v ^1H rezonancích vznikajících z nikotinu v karbomeru ve srovnání s ^1H NMR spektrum samotného volného nikotinu. Nejpozoruhodnější difference v chemickém posunu byly zjištěny u aromatických protonů spojených s pyridinovým kruhem. Ve volném nikotinu odpovídaly signálům při 8,18 δ , 7,50 δ a 7,15 δ . Avšak u nikotinu v komplexu byly posunuty na 8,85 δ , 8,60 δ a 8,05 δ – kde tato změna nejlépe odpovídá změnám rozložení náboje v pyridinovém kruhu souvisejících s protonací dusíku.

25

30

Během předběžného pokusu určit dávkové rozmezí na dvou subjektech, nebyly u dávek 2 a 6 μg nikotinu pozorovány vedlejší účinky, ale u dávky 12 μg se po 15 minutách objevily doprovodné symptomy nevolnosti a závratě. Na základě tohoto pokusu byla pro následná hodnocení u všech 16 subjektů zvolena dávka 6 mg. Ta byla podávána po 10 hodinovém období na lačno v 9 hodin ráno přičemž léčivo bylo nejprve zahřáto na tělesnou teplotu. Aplikace byla provedena u subjektů ležících na levém boku, pomalu během 4 minut. Krev byla odebírána ze stabilně zavedené venosní kanyly v 0, 5, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 360 a 480 minutě; sérum získané odstředěním bylo před analýzou uchováno při -20 °C. Subjekty zůstávaly v horizontální poloze po dobu 2 hodin a potom se pohybovaly. Hladiny nikotinu a kotininu byly stanoveny plynově-kapalinovou chromatografií.

35

40

Vedlejší účinky pozorované u zkoumaných subjektů byly hodnoceny jako žádné, mírné, střední nebo výrazné. Subjekty byly požádány uvádět čas, podstatu a vážnost kteréhokoli ze symptomů na začátku a pak každou hodinu během studie a byly dotazovány zejména na nevolnost, zvracení 45 závratě, třes, palpitace a bolest hlavy. Rovněž byla zaznamenávána každou hodinu a při každém výskytu symptomů tepová frekvence a krevní tlak.

45

Křivky čas-koncentrace byly odvozeny z naměřených údajů s použitím aritmetických průměrů koncentrace séra v každém časovém bodě. Vrcholová koncentrace v plazmě (C_{max}) a doba dosažení vrcholové koncentrace (T_{max}) byly stanoveny přímo z původních naměřených hodnot. Plocha 50 pod křivkami čas-koncentrace, ng.min/ml, za 0–480 minut (AUC_{0-480}), byla vypočtena trapezoidním způsobem. Konečný poločas eliminace ($t_{1/2}$) byl odvozen ze strmosti logaritmu konečného lineárního průběhu. U údajů vztažených k nikotinu byla také vypočtena plocha pod křivkou od 0 do nekonečna ($\text{AUC}_{0, \text{inf}}$) trapezoidním způsobem a dosah křivky byl stanoven ze strmosti 55 lineárního konečného průběhu křivky. Pro test na robustnost údajů byla plocha pod křivkou

vypočtena rovněž způsobem na rozděleném modelu ($AUC_{1,CO}$). Farmakokinetická analýza byla provedena pomocí výpočetního programu Siphar, Simed Francie.

Výsledky, znázorňující křivky střední koncentrace proti času pro hladiny nikotinu a kotininu jsou znázorněny na obr. 7 a obr. 8. profily nikotinu a kotininu byly u zdravých dobrovolníků a pacientů velmi podobné. Farmakokinetické parametry jsou uvedeny v tabulce 4.

Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi zdravými subjekty a pacienty trpícími UC v žádném z parametrů s výjimkou T_{max} , kde byly zjištěny střední hodnoty 45 a 60 minut ($p=0,0047$, Mann–Whitney).

Střední maximální koncentrace nikotinu 8,1 ng/ml byly dosaženy za střední dobu 60 minut pro celou skupinu subjektů. Střední poločas nikotinu byl 175 minut $\pm$ 48. Střední koncentrace kotininu, hlavního metabolitu nikotinu, byly dosaženy po čtyřech hodinách. přitom byly zjištěny významné individuální variace v profilech jak nikotinu, tak kotininu.

Pět subjektů, 4 zdraví dobrovolníci a jeden pacient uvedli vedlejší účinky. Tyto účinky se projevíly u pěti z osmi žen a u 5 z 8 celoživotních nekuřáků. Blíže k uváděným vedlejším účinkům měly subjekty s vyššími hodnotami C_{max} a nižší tělesnou hmotností. průměrný nástup symptomů byl asi 20 minut po podání klysmatu, a symptomy trvaly v průměru 58 minut, v rozmezí 45 až 70 minut. Všechny pět subjektů pociťovalo závratě, u dvou se projevila nevolnost a jeden trpěl bolestí hlavy. Všechny symptomy lze pokládat za mírné s výjimkou jedné středně hodnocené nevolnosti; průběh vedlejších účinků byl omezen pouze na tyto symptomy a spojen se změnami tepové frekvence nebo krevního tlaku.

Tabulka 3

Charakteristiky 8 běžně zdravých dobrovolníků a 8 pacientů trpících aktivní ulcerativní kolitidou kterým bylo podáváno klysma nikotin–karbomer.

Charakteristika	Zdraví n = 8	U.C n = 8
muži/ženy	3/5	5/3
věk (roky)		
průměr	33	60
rozmezí	21–46	34–82
výška (cm)		
průměr	169	169
rozmezí	160–180	159–180
hmotnost (kg)		
průměr	66	74
rozmezí	57–76	52–102
anamnéza kouření		
celoživotní nekuřáci	6	2
bývalí kuřáci	2	6

Tabulka 4

V tabulce jsou uvedeny farmakokinetické parametry, po podání jedné dávky klysmatu obsahujícího 6 mg nikotin–karbomeru, 8 běžně zdravých dobrovolníků, 8 pacientů s aktivní UC, a v celkové skupině 16 subjektů. Všechny výsledky jsou vyjádřeny jako průměr $\pm$ SD s výjimkou T_{max} který je uveden jako median (rozmezí).

	zdraví	UC	všichni
Nikotin			
C _{max} ng/ml	7,8±4,3	8,3±2,7	8,1±3,5
T _{max} -minuty	45 (30–60)	60 (60–180)	60 (30–180)
AUC _{0–480} ng.min/ml	1770±635	1902±1 144	1836±897
AUC _{0–inf} ng.min/ml	2120±819	2144±1 375	2281±1 106
AUC _{1 oo} ng.min/ml	2059±827	2382±1 404	2221±1 125
Kotinin	zdraví	UC	všichni
C _{max} ng/ml	62,7±10,4	58,2±12,9	60,4±11,5
T _{max} -minuty	240 (180–360)	240 (120–300)	240 (120–360)
AUC _{0–480} ng.min/ml	25 707±4 184	21 598±4 519	23 652±4 712

Příklad 3A

- 5 Nikotin-karbomerové klyisma podle příkladu 3 bylo použito ve studii s pacienty trpícími ulcerativní kolitidou. V otevřené studii bylo 22 pacientů trpících aktivní kolitidou, kteří všichni byli nekuřáci, požádáno aplikovat jeden 100 ml klystýr obsahující 6 mg nikotinu každou noc po dobu 4 týdnů. Délka recidivy byla 29 týdnů, v rozmezí 3 až 94. Pacienti pokračovali ve své
- 10 obvyklé orální terapii – mesalazin 17, a navíc prednisolon 8, cyklosporin 1 a azathioprin 1. Symptomy a frekvence stolice byly zaznamenávány na pacientovu kartu a na začátku a po 4 týdnech byla provedeno endoskopie s rektální biopsií. U šestnácti pacientů ze sedmnácti došlo ke zlepšení St. Marksova parametru, nutkání a frekvence stolice se zlepšila u 12 pacientů, sigmoidoskopické a histologické hodnocení u 10 pacientů. U třech pacientů došlo k plné remisi
- 15 projevů nemoci a normálnímu sigmoidoskopickému nálezu. Šest z deseti pacientů u kterých došlo k částečné odezvě pokračovalo s aplikací klysmatu další měsíc, po kterém u 5 z nich došlo k dalšímu zlepšení, ve dvou případech k úplné remisi. Aplikace klysmatu byla tedy účinná při jen málo vedlejších účincích.
- 20 Při podávání nikotinových klysmat po dobu 4 týdnů 17 pacientům vyplývá z výsledků, že u třech došlo k plné remisi a 10 k podstatnému zlepšení stavu. Nápadným rysem klinické odezvy bylo snížené nucení na stolicí a frekvence stolice, které se objevovaly v prvních několika dnech léčby. Tato zlepšení pokračovala u 5 ze šesti subjektů, které pokračovaly v aplikaci klysmat další měsíc.
- 25 Topické podání nikotinu na sliznici tlustého střeva umožňuje aplikaci vysokých koncentrací v místě zánětu a tím konverzi nikotinu na metabolity, hlavně kotinin, při prvním průchodu játry, při jen mírném zvýšení hladiny nikotinu v séru. Nápadných vedlejších účinků bylo pozorováno jen několik a přípravek má dobrou snášenlivost. Komplex nikotinu s polyakrylickým karbome-rem oddaluje uvolnění nikotinu a tím dále přispívá ke snížení případných vedlejších účinků.
- 30

Příklad 4

- 35 10 dospělých nekuřících pacientů s aktivní levostrannou ulcerativní kolitidou bylo léčeno každou noc po dobu 4 týdnů podle otevřeného protokolu pomocí tekutého klysmatu obsahujícího vinan nikotinu v dávce odpovídající 3 mg a 56 mg báze nikotinu. Nálevy byly připraveny způsobem podle příkladu 1.
- 40 Léčení zahrnovalo aplikaci jednoho nálevu obsahujícího vinan nikotinu každá večer po dobu 4 týdnů. Nálevy byly připraveny ve dvou dávkách obsahujících 3 mg a 6 mg báze nikotinu. Pacienti byli instruováni aby aplikovali 3 mg tekutý nálev první týden a potom po dobu 3 týdnů 6 mg nálev. Pacienti byli instruováni aby při výskytu omezujících nežádoucích účinků (viz níže) při aplikaci 6 mg nálevu po třech po sobě jdoucích dnech změnili dávkování opět na nálev obsahu

3 mg. Pacienti byli rovněž instruováni, aby při výskytu omezujících nežádoucích účinků při aplikaci 3 mg nálevu po třech po sobě jdoucích dnech přerušili klysmatickou terapii.

5 Do studie bylo zahrnuto 10 pacientů, kteří splnili vstupní kritéria. Sedm pacientů dokončilo studii podle protokolu a 3 pacienti studii přerušili během 7 dní pro neschopnost zadržet nálev. Analýza zahrnuje pouze výsledky na 7 pacientech, kteří skutečně prošli 4 týdenní studií (podle protokolu), ale v tabulkách jsou uvedeny i údaje týkající se dalších tří pacientů, kteří nebyli schopni nálev zadržet.

10 Všichni pacienti trpěli chronickou aktivní ulcerativní kolitidou, rezistentní na terapii léčivý prvního podání (tabulka 5). Průměrná doba trvání symptomů byla 241 dní. Léčiva aplikovaná během současného nástupu ulcerativní kolitidy jsou uvedena v tabulce 5. Střední počet medikační léčby který selhal v současném chorobném stavu byl $2,9 \pm 1,5$ na jednoho pacienta, a u všech pacientů došlo k selhání odezvy na nejméně jeden jiný typ medikace. Devět z deseti pacientů
15 pokračovalo během studie v nejméně jednom možném způsobu medikace.

Po 4 týdnech terapie došlo 4 pacientů ze 7 ke klinickému zlepšení, u 1 pacienta se dosáhlo klinické remise s celkovou klinickou odezvou 71 % (obr. 9). Je patrné statisticky významné snížení průměrného indexu $\pm$ SD klinické aktivity choroby mezi základní hodnotou ($7,1 \pm 2,0$) a hodnotou
20 po 4 týdnech ($3,9 \pm 3,1$), $p=0,04$ (párový T-test) (tabulka 6). Podobně bylo zjištěno po 4 týdnech terapie u 3 pacientů ze 7 zlepšení sigmoidoskopického nálezu a u dvou pacientů bylo dosaženo remise sigmoidoskopického nálezu, s celkovou sigmoidoskopickou odezvou 71 % (obr. 9). Také v tomto vyšetření bylo zjištěno statisticky významné snížení průměrného $\pm$ SD sigmoidoskopického hodnocení mezi základní hodnotou ($1,9 \pm 0,4$) a hodnotami po 4 týdnech ($1,0 \pm 0,8$), $p=0,03$
25 (párový T-test) (tabulka 6).

Nežádoucí účinky se objevily u 6 z 10 pacientů (tabulka 7). Tři pacienti byli neschopni zadržet tekutý nálev z důvodů nutkání a přerušili studii během 7 dní. Průměrná doba zadržení nálevu u těchto tří pacientů byla 5, 19 a 6 minut. Zbývajících 7 pacientů, kteří dokončili 4 týdenní studii
30 mělo také potíže s udržením nálevů obsahujících vinan nikotinu delší časové období; střední doba retence nálevu u těchto pacientů činidla 39, 36, 48, 2, 53, 10 a 32 minut. Průměrná doba retence $\pm$ SD nálevu obsahujícího vinan nikotinu pro všech 10 pacientů byla 25 ± 19 minut.

Žádný z dalších nežádoucích účinků (tabulka 7) nebyl tak významný aby měl za následek přerušování terapie pomocí tekutého klysmatu s obsahem vinanu nikotinu před plánovaným vyšetřením
35 po 4 týdnech. Všechny 7 pacientů, kteří mohli udržet nálevy s obsahem vinanu nikotinu a dokončili 4 týdenní studii snášeli dávku 6 mg nikotinu bez omezujících vedlejších účinků.

Vrcholové a základní koncentrace nikotinu v séru a základní koncentrace kotininu v plazmě po 4 týdnech u 7 pacientů kteří dokončili studii jsou uvedeny v tabulce 8. Pouze jeden z 6 pacientů,
40 u kterých bylo prováděno stanovení vrcholové a základní koncentrace nikotinu v séru, měl detegovatelný pík koncentrace nikotinu (hodnoty 2,3 ng/ml) a všech 6 pacientů mělo nedetegovatelné spodní hodnoty koncentrace nikotinu. Základní koncentrace kotininu v plazmě byly detegovatelné u všech 7 pacientů, ale jejich průměrná hodnota $\pm$ SD byla velmi nízká (13 ± 10 ng/ml).

45

Tabulka 5

Demografické údaje 10 pacientů s levostrannou ulcerativní kolitidou

pacient	sex	bývalý kuřák	rozsah choroby	dobu choroby	dobu zánětu	doprovodná terapie	neúspěšná terapie ^b	
č.	věk roky	muž/žena		cm	roky	roky		
1	35	ž	ano	35	1,8	660	predison 5 mg, SASP	CS klyσμα ^c 5ASA klyσμα ^d
2	64	m	ano	50	3,3	150	5ASA	CS klyσμα ^d
3	41	ž	ano	50	2,5	35	5ASA	5ASA klyσμα ^d
4	31	ž	ne	25	12,0	210	5ASA	
5	36	ž	ne	20	4,6	330	prednison 20 mg, 5ASA	olsalazin ^c 5ASA klyσμα ^d azathioprin ^c
6	34	m	ne	30	13,3	105	5ASA	
7	30	m	ne	17	5,6	90	5ASA	5ASA klyσμα ^d
8	71	m	ano	42	0,5	190	prednison 10 mg, 5ASA	SASP ^c CS klyσμα ^d
9	60	ž	ano	12	5,5	210		SASP ^c CS klyσμα ^d 5ASA ^c
10	68	m	ano	45	1,2	425	SASP	5ASA klyσμα ^d prednison ^b CS klyσμα ^d 5ASA ^c 5ASA klyσμα ^d
průměr:	47	5m/5ž	6ano/4ne	33	5,0	241		
S.D:	17			14	4,4	187		

5

5ASA znamená orální mesalamin, 5ASA klyσμα znamená klyσμα s mesalaminem, CS klyσμα znamená klyσμα s kortikosteroidem, SASP znamená sulfasalazin.

b: označuje jiné terapie které selhaly v léčbě současného zánětu.

10 c: označuje medikamentosní léčbu přerušenu > 14 dní před zahájením studie.

d: označuje medikamentosní léčbu přerušenu ≤ 14 dní před zahájením studie.

Tabulka 6

15

Aktivita choroby u 10 pacientů s levostrannou ulcerativní kolitidou.

pacient č.	klinická aktivita (možné hodnoty 0–13)		sigmoidoskopická aktivita (možné hodnoty 0–3)		histologická aktivita (možné hodnoty 0–4)	
	základ 4. týden		základ 4. týden		základ 4. týden	
pacienti, kteří dokončili 4 týdenní studii						
1	10	4	2	1	2	3
2	7	8	2	2	3	4
3	8	3	2	1	2	2
4	8	3	2	1	2	2
5	4	1	1	0	2	2
6	5	0	2	0	2	2
7	8	8	2	2	2	2

Tabulka 6 (pokračování)

pacient č.	klinická aktivita (možné hodnoty 0–13)		sigmoidoskopická aktivita (možné hodnoty 0–3)		histologická aktivita (možné hodnoty 0–4)	
	základ 4. týden		základ 4. týden		základ 4. týden	
pacienti, kteří dokončili 4 týdenní studii						
průměr±S.D	7,1±2,0	3,9±3,1 ^a	1,9±0,4	1,0±0,8 ^a	2,1±0,4	2,4±0,8 ^b
pacienti neschopní zadržet klysmata obsahující vinan nikotinu						
8	9	9 ^c	3	3 ^c	3	3 ^c
9	6	6 ^c	1	1 ^c	3	3 ^c
10	7	7 ⁷	2	2 ^c	3	3 ^c
průměr±S.D.	7,3±1,5	7,3±1,5 ^b	2,0±1,0	2,0±1,0 ^b	3,0±0,0	3,0±0,0 ^b
celkově						
průměr±S.D.	7,2±1,8	4,9±3,1 ^b	1,9±0,6	1,3±0,9 ^b	2,4±0,5	2,6±0,7 ^b

a: Označuje $p \leq 0,05$ (párový T-test) pro základní linii vůči 4 týdnu.

5 b: Označuje $p > 0,05$ (párový T-test) pro základní linii vůči 4 týdnu.

c: Označuje poslední zjištěnou progresivní hodnotu.

Tabulka 7

10

Nežádoucí účinky u 10 pacientů ošetřovaných tekutými klysmaty obsahujícími vinan nikotinu

	Pacient č.										celkem
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
závratost/závratě					X		X			X	3/10
nevolnost				X	X		X			X	3/10
poruchy spánku				X						X	2/10
roztřesenost/třes					X						1/10
neschopnost zadržení klysmatu								X	X	X	3/10
jakýkoli vedlejší účinek				X	X		X	X	X	X	6/10

15 Žádný z nežádoucích účinků nebyl vážný nebo ohrožující život.

Tabulka 8

20 Koncentrace nikotinu v séru a kotininu v plazmě u 7 pacientů po 4 týdenní terapii klysmatem obsahujícím vinan nikotinu.

Pacient č.	Nikotin ng/ml		Kotinin ng/ml
	spodní mez	pík	spodní mez
1	< 2,0	2,3	14
2	< 2,0	< 2,0	6
3	< 2,0	< 2,0	15
4	< 2,0	< 2,0	5
5	< 2,0	< 2,0	10
6	< 2,0	< 2,0	3
7	NA	NA	33
průměr ± S.D.			12±10

NA indikuje že nebyla získána žádná hodnota vzhledem k chybnému stanovení.

5 Tato studie znázorňuje, že podávání nálevu obsahujícího vinan nikotinu v dávce odpovídající 3 mg báze nikotinu /den po dobu 1 týdnu a potom v dávce 6 mg po dobu 3 týdnů je bezpečné a výsledkem je klinické zlepšení nekouřících pacientů s mírou až středně aktivní levostrannou ulcerativní kolitidou nereagující na léčiva první volby.

10 Příklad 5

Byla připravena další nikotin-karbomerová kompozice za použití triethanolaminového pufru (TRIS) místo fosforečnanového pufru jak je uvedeno níže a byly pozorovány hladiny nikotinu v plazmě vůči klysmatům obsahujících nikotin-karbomer (s použitím fosforečnanového pufru) 15 podle příkladu 3 a klysmat obsahujících vinan nikotinu podle příkladu 4.

	nikotin	6 mg
	Carbomer 974P	400 mg
	Keltrol	100 mg
20	methyhydroxybenzoat	150 mg
	propylhydroxybenzoat	15 mg
	TRIS-pufr 1% hmotn./obj.	5 ml
	přečištěná voda ad	100 ml
	pH	4,5
25	viskozita (smykový faktor)	5,95

Výsledky jsou znázorněny na obr. 10 a obr. 11. Jak lze vidět, pík koncentrace nikotinu v plazmě je významně nižší u klysmatu obsahujícího nikotin/karbomer/TRIS ve srovnání s ostatními dvěma klysmaty. Protože nevolnost a ostatní vedlejší účinky jsou závislé na vrcholových hladinách 30 v plazmě, tak toto snížení dále přispívá ke komfortu pacienta během léčení. Jak bylo zjištěno, jedna pacientka, žena drobné postavy, trpěla určitými projevy nevolnosti při aplikaci vinanového a nikotinového/fosforečnanového klysmatu a k těmto projevům nedocházelo při použití nikotin-karbomer/TRIS klysmatu.

35 Závěrem lze uvést, že zatímco použití žvýkací gumy a náplasti obsahující nikotin vyvolává (u mnoha pacientů) netolerovatelné vedlejší účinky, autoři vynálezu zjistili, že podání tohoto vysoce toxického léčiva do terminálního ilea (orální podání), tlustého střeva (orální a rektální podání) nebo rekta (rektální podání) nejen poskytuje vynikající klinickou odezvu (až 70% remise, obr. 9), ale rovněž se významně snižuje výskyt vedlejších účinků (tabulka 7). Na rozdíl od nikotinové náplasti velmi málo pacientů ukončuje léčbu pro netolerovatelné vedlejší účinky. Tento jev 40 je o to více překvapivý tím, že nikotin je velmi toxická látka, o které není známo že ke aktivní pro IBD při topickém podání, a jakmile je dopravena do tlustého střeva tak již nelze řídit její účinky.

45 Bez ohledu na teorii, autoři vynálezu předpokládají, že vedlejší účinky jsou ve vzhledu k maximální vrcholové koncentraci a stupni zvýšení hladiny nikotinu v systemické cirkulaci. Nízká biologická dostupnost nikotinu absorbovaného střevní sliznicí se zdá být převážně způsobena konverzí nikotinu na jeho hlavní metabolit kotinin v prvním stupni metabolismu v játrech. K tomu dochází tak, že nikotin přechází ze střeva do vrátnicové žíly a do jater než se dostane do 50 systemické cirkulace.

Toto samo-omezení toxicity, objevené autory vynálezu jako výsledek podání do tlustého střeva znamená, že nikotin může být podáván na místo účinku ve vysokých dávkách in vivo. Jestliže je nikotin podáván ve formě komplexu s polyakrylatem, jsou jeho hladiny v plazmě dále omezeny, 55 čímž se dále snižují případně se ještě vyskytující vedlejší účinky a zvyšuje se komfort pacienta.

Zejména při použití TRIS jako pufru v nálevu nikotinu–karbomeru dochází k dosud nevysvětlenému synergistickému účinku na vrcholové hladiny v plazmě, a vedlejší účinky jsou tím minimalizovány (obr. 10 a obr. 11) tak, že ani pacienti drobné postavy nemají problémy s vedlejšími účinky.

Všechny publikace, patenty a patentové dokumenty jsou do tohoto textu včleněny odkazem, jako kdyby byly včleněny odkazem jednotlivě. Vynález je pospán s ohledem na různá specifická a výhodná provedení a techniky. Nicméně je třeba si uvědomit, že jsou možné mnohé variace a modifikace při zachování podstaty a rozsahu vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití nikotinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo derivátu spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem pro přípravu léčiva pro dodávku nikotinu do rekta, tlustého střeva a/nebo terminálního ilea pacienta pro léčení, nebo profylaxi nebo zachování remise zánětlivého onemocnění střev.

2. Použití podle nároku 1, kde zánětlivé onemocnění střev je ulcerativní kolitida.

3. Použití podle nároku 1, kde zánětlivé onemocnění střev je pouchitis nebo Crohnova choroba.

4. Použití podle některého z předchozích nároků, kde léčivo je tekuté klyisma nebo pěnové klyisma a podává se rektálně do spodní části tlustého střeva.

5. Použití podle některého z nároků 1 až 3, kde léčivo je orálně požitelná k postgastrickému uvolnění enterosolventně potažená jednotková dávková forma, ze které se nikotin uvolňuje v ileu a/nebo tlustém střevě.

6. Použití podle některého z předchozích nároků, kde nikotin je v podobě komplexu se zesítěným ve vodě rozpustným polymerem kyseliny akrylové nebo methakrylové.

7. Použití podle nároku 6, kde polymerem kyseliny akrylové je karbomer.

8. Použití podle některého z předchozích nároků, kde jednotková dávka nikotinu je v rozmezí od 0,1 mg do 20 mg.

9. Použití podle nároku 8, kde denní dávka nikotinu je v rozmezí od 3 do 6 mg.

10. Použití podle některého z předchozích nároků, kde sůl nikotinu je hydrogenvinan nikotinu.

11. Použití podle některého z předchozích nároků, kde zánětlivé onemocnění střev je prudká ulcerativní kolitida nerespondující na konvenční léčení kortikosteroidy nebo 5–aminosalicylovou kyselinou.

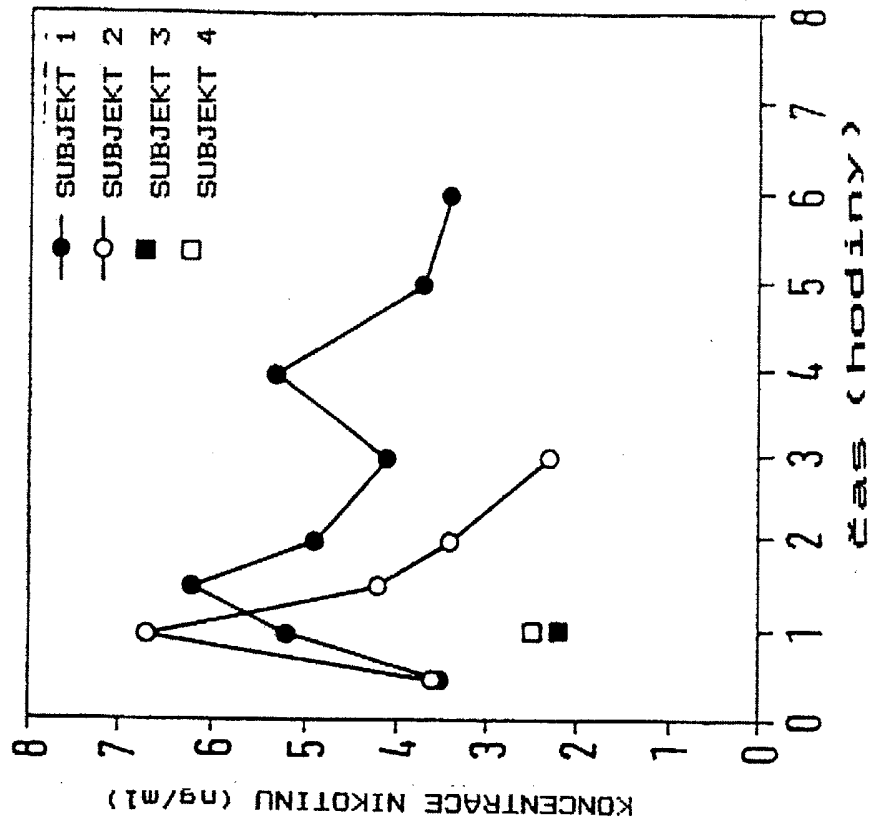
12. Komplex nikotinu a karbomeru v hmotnostním poměru 1 díl nikotinu na 0,1 až 100 dílů karbomeru.

13. Komplex nikotinu a karbomeru podle nároku 12, v hmotnostním poměru 1 díl nikotinu na 1 až 50 dílů karbomeru.

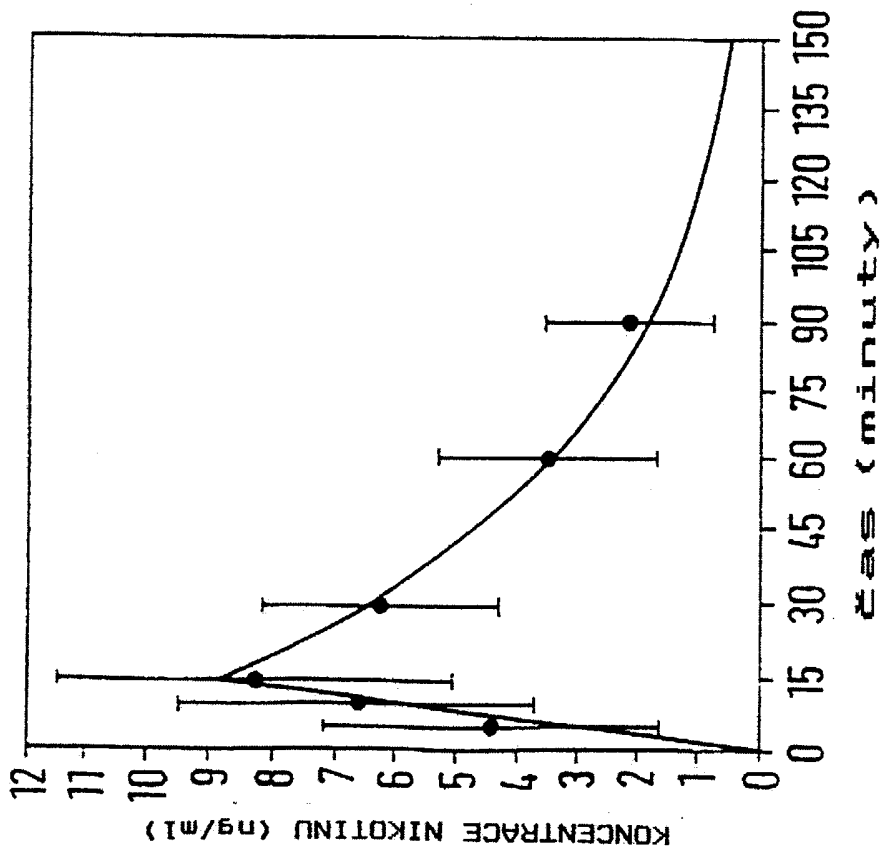
14. Farmaceutická kompozice obsahující nikotin nebo jeho sůl nebo farmaceuticky přijatelný derivát společně s farmaceuticky přijatelným nosičem, **vyznačující se tím**, že je ve formě rektálně podávatelné farmaceutické kompozice nebo perorální farmaceutické kompozice s postgastrocky oddáleným uvolňováním.
- 5
15. Kompozice podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že nikotin je přítomen ve formě komplexu nikotin–polyakrylát podle některého z nároků 12 nebo 13.
16. Kompozice podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že má podobu tekutého klysmu nebo pěnového klysmu.
- 10
17. Kompozice podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že klysmu dále obsahuje triethanolamin jako pufr.
18. Perorální kompozice s postgastrocky oddáleným uvolňováním podle nároku 14 nebo 15, **vyznačující se tím**, že má podobu enterosolventně potažené tobolky nebo tobolky obsahující enterosolventně potažené mikrogranule nebo enterosolventně potažené tobolky obsahující enterosolventně potažené mikrogranule.
- 15
19. Kompozice podle některého z nároků 14 až 18, **vyznačující se tím**, že jednotková dávkovací forma obsahuje 0,1 až 20 mg nikotinu.
- 20
20. Rektálně podávatelná farmaceutická kompozice nebo perorální farmaceutická kompozice s postgastrocky oddáleným uvolňováním podle kteréhokoliv z nároků 14 až 19, **vyznačující se tím**, že navíc obsahuje sloučeninu vybranou z 5–aminosalicylové kyseliny, sulfasalazinu, asalazinu, prednisolonu nebo budesonidu.
- 25
21. Způsob přípravy komplexu nikotinu a karbomeru podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že se karbomer smísí s farmaceuticky přijatelným rozpouštědlem a ke vzniklé směsi karbomer–rozpouštědlo se přidá nikotin.
- 30
22. Způsob podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že směs karbomer–rozpouštědlo se připraví přidávkem karbomeru k rozpouštědlu, načež se nechá vytvořit koloidní suspenze.
23. Způsob podle nároku 21 nebo 22, **vyznačující se tím**, že komplex obsahuje ekvivalent 1 gramu nikotinu na 1 až 50 g karbomeru.
- 35

40

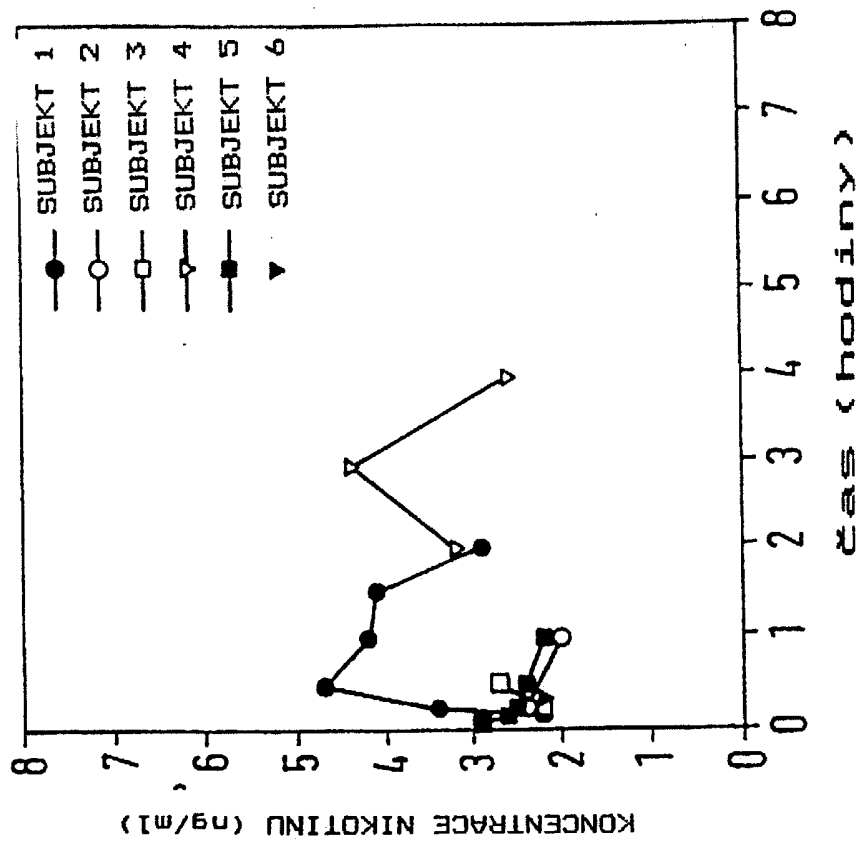
6 výkresů



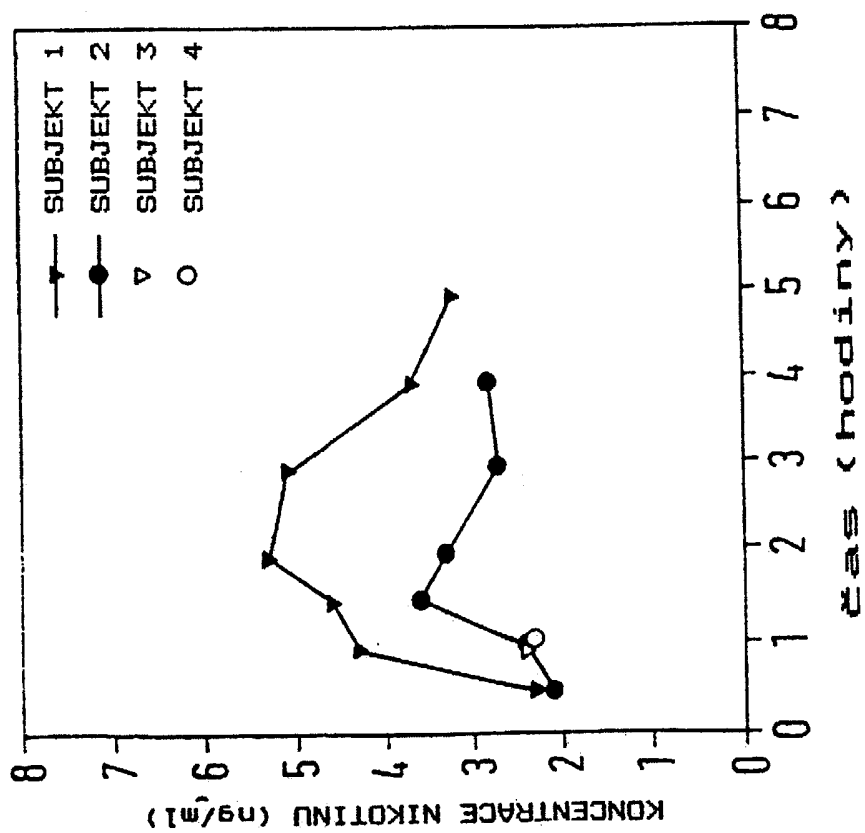
Obr. 2



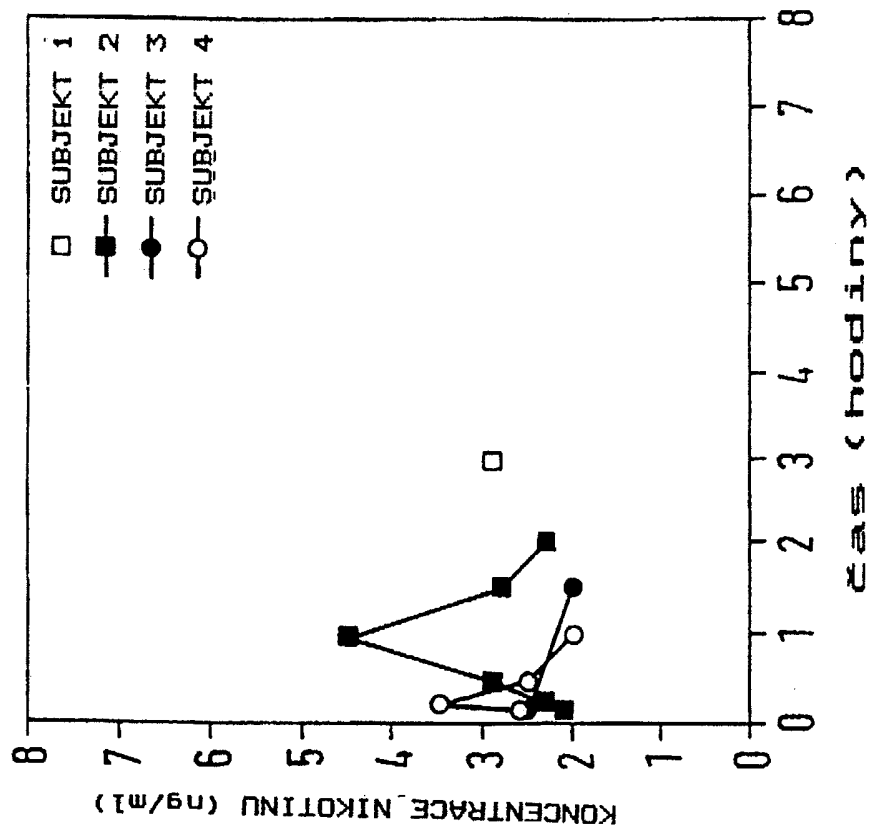
Obr. 1



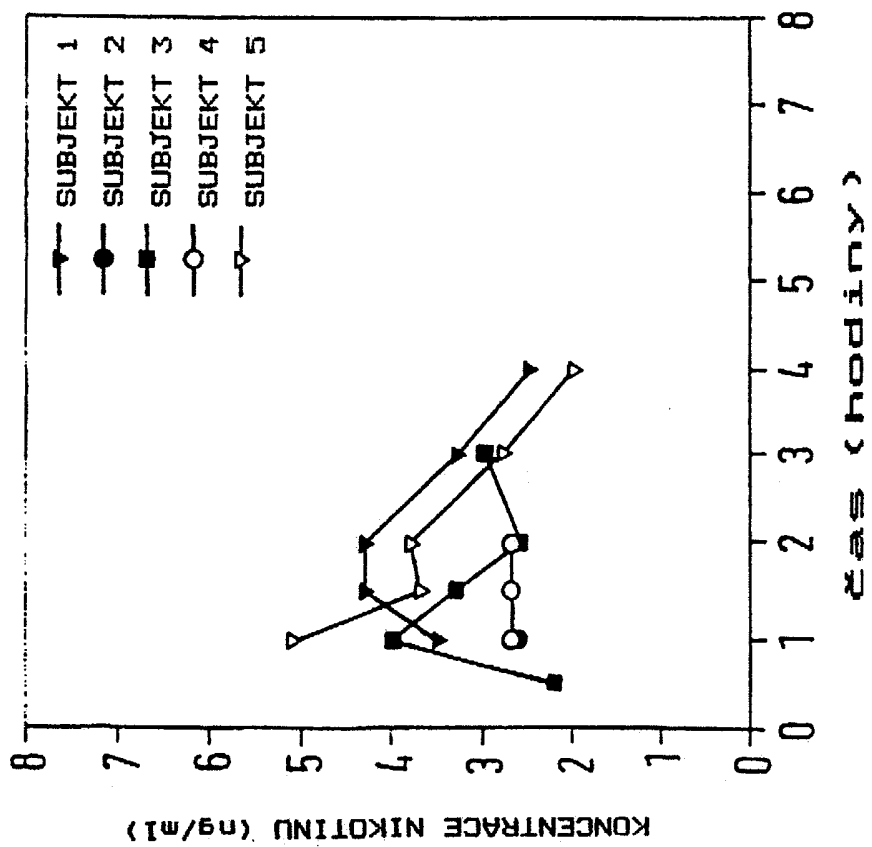
Obr. 4



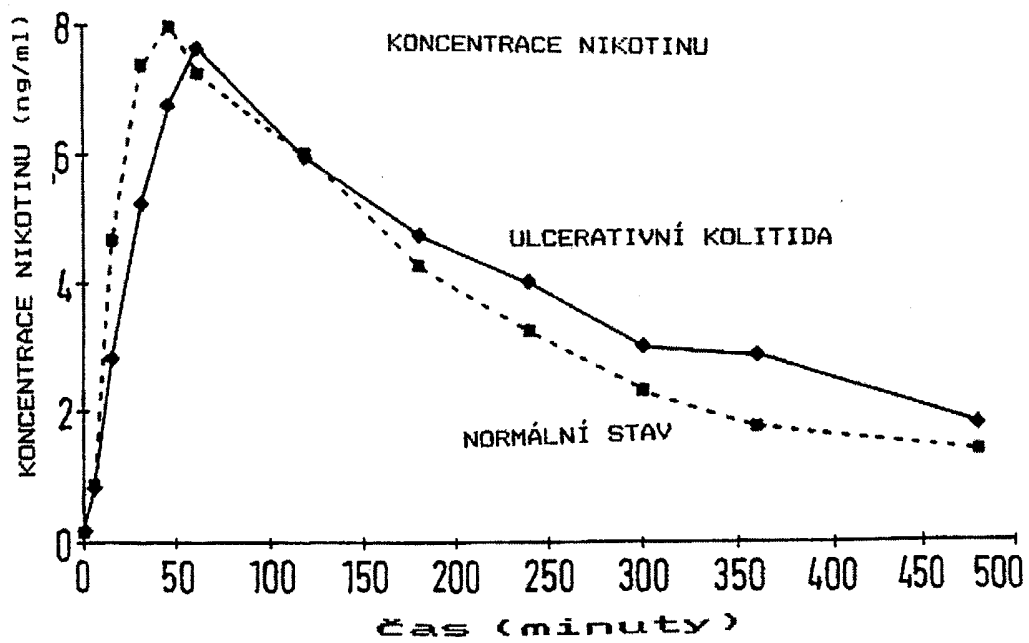
Obr. 3



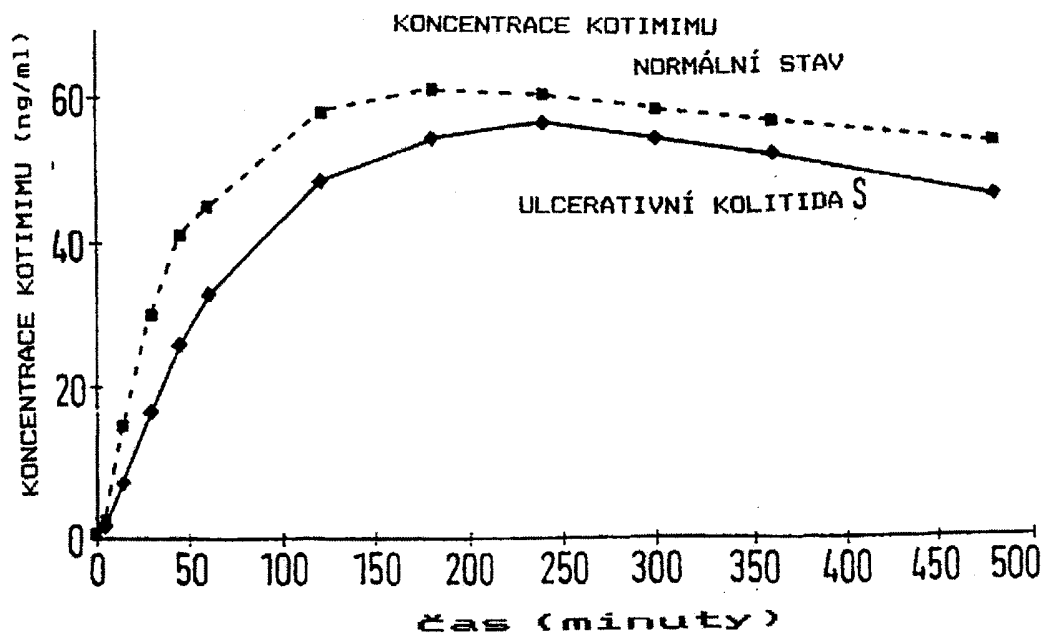
Obr. 6



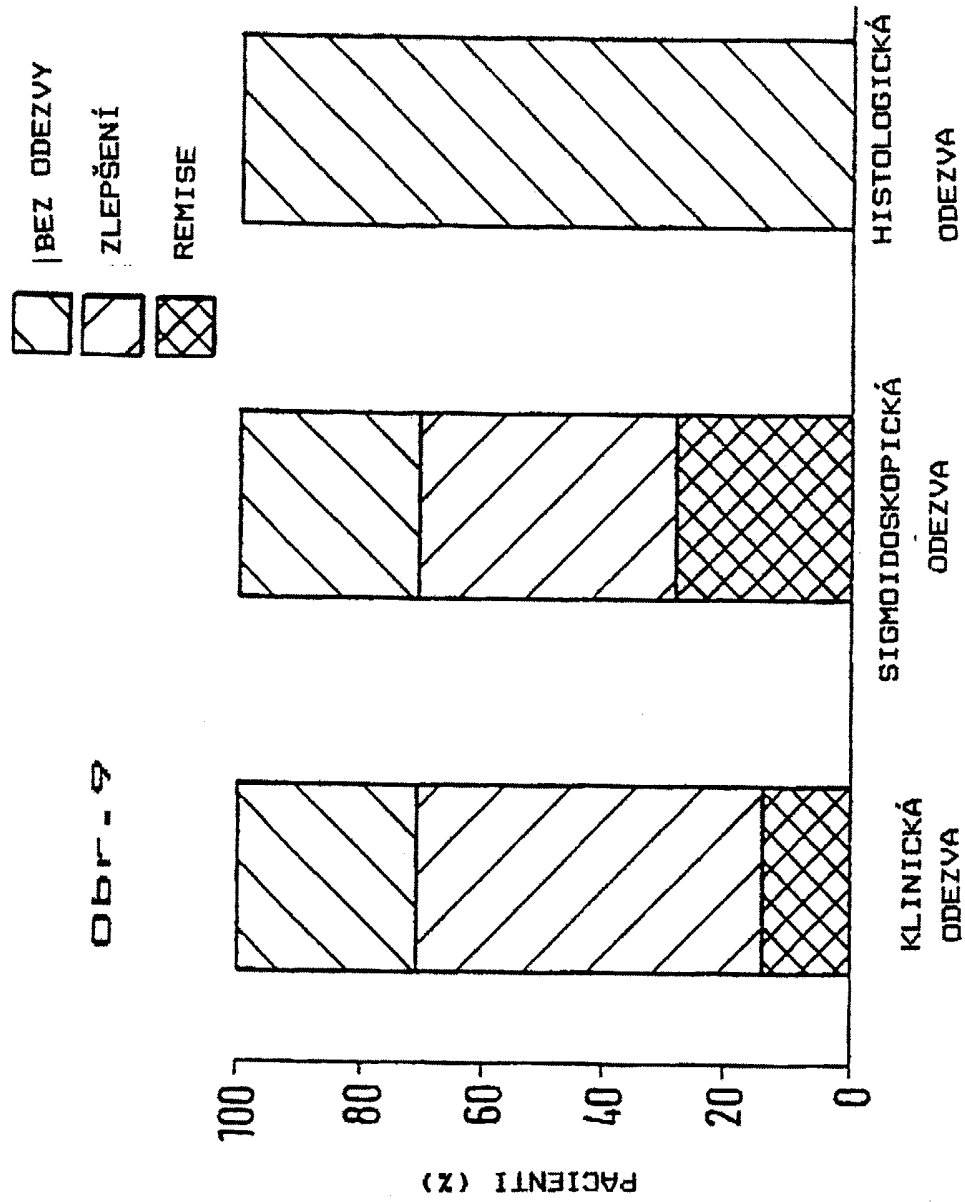
Obr. 5

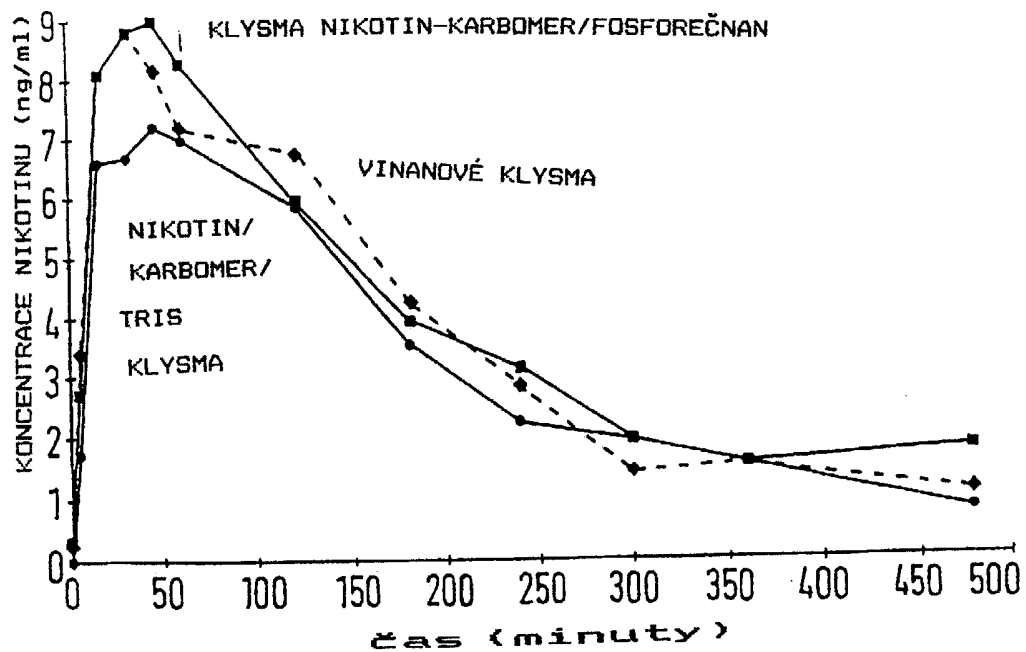


Obr. 7

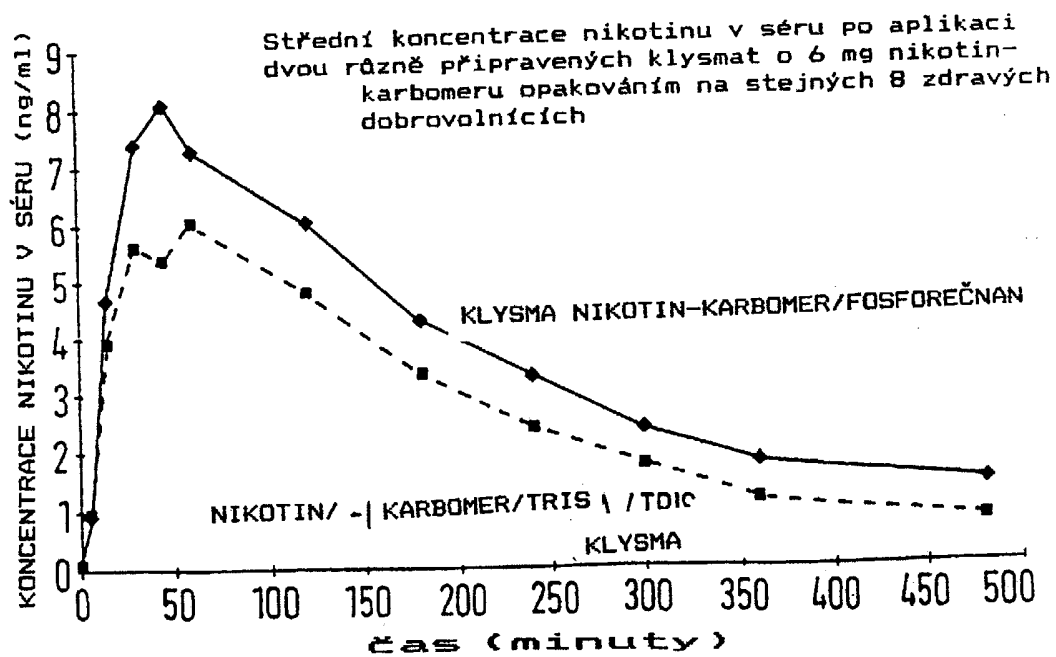


Obr. 8





Obr. 10



Obr. 11

Konec dokumentu