

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/99401606**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.04.2002**
(Věstník č. 4/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/06795**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/00182**

(21) Číslo dokumentu:

2001 -4639

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/32

A 61 K 9/50

(71) Přihlašovatel:

SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce:

Andre Frédéric, Antony, FR;

Lewis Gareth, Dourdan, FR;

Mignonneau Jérôme, Saint-Clément-des-Levées, FR;

Ribardiere Agnès, Courbevoie, FR;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Potažená jádra s opožděným uvolňováním účinné
látky a farmaceutické dávkovací formy je
obsahující**

(57) Anotace:

Potažená jádra s opožděným uvolňováním, obsahující účinnou látku ve svém nitru a polymerní potah obsahující alespoň jeden nebo více amoniových metakrylátových kopolymerů, přičemž tato jádra se vyznačují tím, že jádro obsahuje alespoň jeden surfaktant, a jednolitě nebo vícečásticové farmaceutické dávkovací formy obsahující taková potažená jádra s opožděným uvolňováním.

CZ 2001 - 4639 A3

20.12.01

180166/HK

PV 2001-4639

Potažená jádra s opožděným uvolňováním účinné látky a farmaceutické dávkovací formy je obsahující

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká dávkovacích forem pro řízené uvolňování účinné látky, vytvářejících alespoň časovaný puls, tj. rychlé a zcela řízené uvolňování farmaceutické látky v určitou dobu po podání.

Dosavadní stav techniky

Většina orálně podávaných, farmaceuticky účinných látek je dostupná v obvyklých formách pro bezprostřední uvolňování nebo rychlé uvolňování této látky. Takto poskytované uvolňování léčiva a jeho absorpce jsou proto rychlé, časový profil koncentrace účinné látky v krvi nebo jiném tělním kompartmentu závisí na kinetice eliminace molekuly z těla, a distribuci a kinetice distribuce v různých tělních kompartmentech a tkáních.

Toto omezuje dobu, po kterou se léčivo uvolňuje v dané části těla a tak dobu účinku léčiva. Z tohoto důvodu se k prodloužení doby setrvávání léčiva používají dávkovací formy s prodlouženým uvolňováním, umožňující méně časté dávkování. V minulosti se mělo za to, že u většiny léčiv existuje optimální hladina v plasmě, a proto je nejlepší formou ta, která poskytuje profily koncentrace v krevní plasmě tak konstantní, jak jen je možné, a umožňuje snížení četnosti dávkování.

Tyto způsoby uvolňování, poskytující konstantní hladiny v plasmě, však nejsou vždy optimální.

Psychologické procesy jistě nejsou většinou v průběhu času konstantní a téměř u všech tělesných funkcí, tak jako i

příznaků určitých onemocnění, byl prokázán jejich cirkadiánní rytmus.

Například ataky infarktu myokardu, ischemické ataky a ataky anginy pectoris jsou častější v dopoledních hodinách, tj. mezi 6. a 12 hodinou, a objevují se zejména ve čtyřech hodinách následujících po probuzení. Proto by bylo výhodné zajistit během léčení těchto onemocnění po uvedené období relativně vysoké hladiny léčiva v krvi. Například večerní podání ve 21:00 hod. by mohlo způsobit zvýšenou míru uvolňování přibližně 7 až 10 hodin po podání.

Příklady dalších onemocnění a příznaků vykazujících cirkadiánní rytmus jsou zánětlivá onemocnění, noční astma, bolesti hlavy při migréně, vřed, perforovaný vřed, neovladatelná bolest a bolest při revmatoidní artritidě.

Dávkovací formy pro řízené uvolňování vytvářející časovaný puls jsou proto přizpůsobeny k léčení zejména výše uvedených chorob a jejich příznaků. Jinými slovy je lze použít k příslušným chronoterapeutickým léčením.

Je též dobře známo, že ztrátu kvůli saturačnímu efektu prvního průchodu lze snížit spíše uvolňováním léčiva ve formě pulsu než stálým pomalým uvolňováním, jako v případě levadopa nebo propoxyphene. Dále se některé receptory prolongovanými podněty inaktivují, což lze překonat pomocí pulsního nebo on-off dávkování.

Jako další výhodu časovaného uvolňování lze uvést možnost přesného zacílení do daného místa gastrointestinálního traktu, zejména tračníku. Toto závisí na téměř konstantní době průchodu farmaceutické dávkovací formy tenkým střevem. Rychlé uvolňování léčiva v tračníku může být výhodné vysokou lokální koncentrací a zlepšenou absorpcí, jelikož absorpce z tračníku je u mnoha léčiv o mnoho pomalejší a neúplnější než z tenkého

střeva, a tak krokem omezujícím rychlost účinku se může stát spíše absorpce než uvolňování z dávkovací formy.

Je proto jasné, že formy vytvářející časovaný puls jsou použitelné například, jak je popsáno výše, k dosažení profilu koncentrace v krevní plasmě, který není konstantní, a který odpovídá optimálnímu profilu vzhledem k terapeutickému cíli, nebo ke kompenzaci rozdílností v rychlosti a míře absorpce v různých částech gastrointestinálního traktu, a tím k dosažení minimálně fluktuujících hladin v krvi po celé dávkovací období.

Dávkovací formy umožňující řízené uvolňování, vytvářející alespoň časovaný puls, lze použít jako doplňkovou léčbu k léčbě počáteční. Například účinek počáteční účinné látky, která účinkuje rychle, lze potlačit nebo dokončit pomocí druhé účinné látky, uvolněné po určité době po podání z dávkovací formy, která obsahuje obě účinné látky.

Doposud spočíval jeden ze známých způsobů dosažení časovaného pulsu u jednotlivé galenické jednotky v potažení jádra, obsahujícího aktivní látku, polymerním povlakem zahrnujícím alespoň jeden, nebo více metakrylátových kopolymerů obsahujících kvartérní amoniové skupiny. Tyto kopolymery jsou označovány jako amoniové metakrylátové kopolymery.

Dávkovací formy tvořené z těchto, výše popsaných, potažených jader, mohou poskytovat sigmoidální profily uvolňování, avšak nikoliv profily pravého časovaného pulsu. Jinými slovy není dosažena míra uvolňování často dostatečně rychlá. Další nevýhoda tohoto způsobu se týká skutečnosti, že velké množství léčiva se z potaženého jádra neuvolní.

Podstata vynálezu

Proto se předkládaný vynález v první řadě týká farmaceutických forem umožňujících uvolňování v podobě časovaného pulsu, přičemž rychlost uvolňování je během určité doby nulová nebo velmi nízká a poté se rychle uvolní celkové množství léčiva obsaženého v této dávkovací formě.

Nyní se však překvapivě zjistilo, že přidáním malého množství surfaktantu do jádra obsahujícího účinnou látku, které je potaženo alespoň jedním nebo více ammoniovými metakrylátovými kopolymery, jak je popsáno výše, lze dosáhnout urychleného opožděného pulsu, a podstatně úplnějšího uvolnění léčiva.

Termín „částice“ v celém popisu vynálezu zahrnuje všechny galenické jednotky různě známé, jako např. pelety, kuličky, granule nebo sféroidy.

Jádrem může být tableta nebo částice, a dávkovací forma může být monolitická, tj. jednotlivá tableta, nebo vícečásticová, tj. buď několik tablet nebo větší počet částic. Vícečetné částice mohou být v kapsli. Alternativně lze větší počet částic stlačit do podoby tablety, která se ve vodných kapalinách rozpadne a uvolní částice.

Pro jednoduchost se v celém popisu vynálezu označuje výsledná částice nebo tableta termínem „částice s opožděným uvolňováním“, nebo termínem „tableta s opožděným uvolňováním“, nebo obecněji „potažené jádro s opožděným uvolňováním“.

Proto předkládaný vynález v první řadě poskytuje potažená jádra s opožděným uvolňováním, které ve svém jádru obsahují účinnou látku, a polymerový potah obsahuje alespoň jeden nebo více ammoniových metakrylátových kopolymerů, a která se vyznačují tím, že jádro obsahuje alespoň surfaktant.

Předkládaný vynález také poskytuje monolitické nebo vícečásticové, farmaceutické dávkovací formy, zahrnující tyto potažená jádra s opožděným uvolňováním, které vytvářejí jeden jediný časovaný puls.

Předkládaný vynález také poskytuje způsob přípravy potažených jader s opožděným uvolňováním a farmaceutických dávkovacích forem, které je obsahují.

Ammoniové metakryláty mohou být dvou typů, A a B. Jsou dostupné od Röhm Pharma jako Eudagrit® RS resp. Eudagrit® RL. Typ A, jako Eudagrit® RS, je relativně neprostupný pro vodu a malé molekuly, a Eudagrit® RL je relativně prostupný.

Podle vynálezu lze do potahu zabudovat také další polymery a farmaceutické pomocné látky, které jsou dobře známe běžným odborníkům v oboru farmaceutických přípravků. Tyto polymery mohou zahrnovat deriváty celulózy, jako např. ethylcelulózu nebo hydroxypropylmethylelulózu (nebo hypromelózu), a další pomocné látky jsou plastifikátory, jako např. diacetylované monoglyceridy nebo triethylcitrát, a činidla proti přilnutí, jako např. talek.

Podle předkládaného vynálezu je další surfaktant buď kationtové povahy nebo amfoterní povahy a/nebo povahy obojakých iontů.

Ve skutečnosti další surfaktant difunduje do polymerového potahu, a v určité hladině vyvolává náhlé změny ve vlastnostech filmu.

Příklady takových surfaktantů kationtové povahy jsou trimethyl-dimyristoyl-ammoniumpropionát, dimethyl-dioktadecyl-ammoniumbromid, trimethyl-cetyl-ammoniumbromid (CTAB), dimet-

hyl-didodecyl-ammoniumbromid (DDAB(12)), benzalkonium-chlorid, cetylpyridiniumchlorid nebo cetrimid.

Další soli výše zmíněných surfaktantů kationtové povahy lze použít rovnou měrou.

Výhodnými příklady surfaktantů kationtové povahy jsou benzalkoniumchlorid a cetylpyridiniumchlorid.

Příklady surfaktantů povahy obojakých iontů jsou N-alkyl-betainy, C-alkylbetainy, N-alkylamidobetainy, jako např. cocamidopropylbetain, N-alkylglyciny a fosfatidylcholinu nebo lecithiny.

Předkládaný vynález také dosahuje až k použití směsí surfaktantů kationtové povahy a/nebo povahy obojakých iontů, zejména směsí výše zmíněných surfaktantů.

Vhodné účinné látky lze zvolit ze skupiny zahrnující například hormony, polysacharidy, polypeptidy, steroidy, hypnotika a sedativa, psychostimulancia, trankvilizéry, antikonvulzíva, myorelaxancia, antiparkinsonika, analgetika, antiflogistika, myokontraktancia, sympatomimetika, polypeptidy a proteiny vykazující psychologické účinky, diuretika, látky regulující lipidy, antiandrogenní látky, neoplastika, anti-neoplastika, hypoglykemika, látky proti enteritidě, a diagnostické látky.

Mezi příklady účinných látek použitelných podle předkládaného vynálezu patří diltiazem, theofylin, felodipin, verapamil, clonidin, acebutolol, alprenolol, betaxolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, captopril, enalapril, fosinopril, tiapamil, gallopamil, amlodipin, nitrendipin, nisoldipin, nicardipin, felodipin, molsidamin, indomethacin, sulindac, indoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, fenbufen, fluprofen, diclofenac, kyselina tiaprofenová, naproxen,

mizolastin, terbutalin, salbutamol, betamethason, prednison, methylprednison, dexamethason, prednisolon, sumatriptan, naratriptan, cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin, omeprozol, morfin, fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, alclofenac, mefenamic, alfuzosin, prazosin, tamsulosin, levodopa a methyldopa, jejich soli a farmakologicky účinné estery.

Podle výhodných provedení předkládaného vynálezu lze dávkovací formy vytvářet za účelem dosažení uvolňování v podobě časovaného pulsu, nezávislého na pH. Výhodným způsobem k dosažení takového uvolňování je v případě bazického léčiva přidání farmaceuticky přijatelné organické kyseliny do dávkovací formy, podle způsobů odborníkům v oboru známých. Tyto dávkovací formy jsou výhodné.

Tyto farmaceuticky přijatelné organické kyseliny lze zvolit například ze skupiny zahrnující kyselinu maleinovou, kyselinu vinnou, kyselinu jablečnou, kyselinu fumarovou, kyselinu mléčnou, kyselinu citrónovou, kyselinu adipovou nebo kyselinu jantarovou, a jejich soli, pokud existují, ve formě racemátů nebo isomerů, pokud existují. Obzvláště výhodnými kyselinami jsou podle vynálezu kyselina vinná, kyselina fumarová, kyselina citrónová, a kyselina jantarová a jejich soli.

Množství surfaktantu kationtové povahy nebo povahy obojakých iontů, které lze použít podle předkládaného vynálezu, se může lišit, avšak výhodně se pohybuje mezi 10 a 50 %, s ohledem na množství ammoniového metakrylátového kopolymeru v potahu.

Mezi dávkovací formy podle předkládaného vynálezu patří kapsle, tablety, vícenásobně potahované tablety, granuláty.

Rozličné přípravky, nikterak neomezující rozsah předkládaného vynálezu, které ilustrují první provedení vynálezu, tj. farmaceutické dávkovací formy vytvářející jeden jediný časovaný puls, jsou popsány níže:

1) Částice s opožděným uvolňováním obsahující léčivo:

Jedná se o částice o velikosti například 0,2 až 2 mm v průměru, obsahující v jádru kromě léčiva alespoň surfaktant kationtové povahy, s polymerovým potahem obsahujícím alespoň jeden nebo více ammoniových metakrylátových kopolymerů.

Tyto částice lze připravit pomocí jakéhokoliv ze způsobů odborníkům v oboru dobře známých: granulací ve vysokorychlostním granulátoru, vytlačováním následovaném sféronisací, postupným potahováním kuličky směsí obsahující léčivo atd.. Kulička se může skládat z obecně používaných farmaceutických látek, sacharózy, sacharózy a škrobu, mannitolu, mikrokrystalické celulózy.

Tyto částice jsou pro opožděné uvolňování potahované potahem obsahujícím jeden nebo více ammoniových metakrylátových kopolymerů. Navíc může potah obsahovat jeden nebo více dalších polymerů neprostupných pro vodu a molekuly léčiva, jako ethylcelulózu, acetát celulózy, acetátbutyrát celulózy, polivinylchlorid, polyvinylacetát. Potah může také obsahovat jeden nebo více polymerů, které jsou prostupné pro vodu, jako hydroxypropylmethylcelulózu, hydroxyethylcelulózu.

Kompozice směsi a množství použitého potahu je zvoleno tak, aby se dosáhlo postupné hydratace filmu a profilu opožděného uvolňování.

Jádro může obsahovat další nutné látky, zejména organickou kyselinu k udržení konstantního pH uvnitř částice. Podle výhodného provedení vynálezu je jádro odděleno od vnějšího

potahu vrstvou polymeru rozpustného ve vodě, jako např. hydroxypropylmethylcelulózy, hydroxyethylcelulózy, a polyvinylpyrrolidonu.

Částice lze plnit do jednotlivých dávkovacích forem, jako např. želatinových kapslí.

2) Tablety s opožděným uvolňováním obsahující v jádru léčivo a alespoň surfaktant kationtové povahy, s polymerovým potahem obsahujícím alespoň jeden nebo více ammoniových metakrylátových kopolymerů.

Tyto se připravují způsoby odborníkům v oboru dobře známými.

Kromě léčiva a surfaktantu kationtové povahy mohou obsahovat inertní farmaceutické pomocné látky, zahrnující jedno nebo více ředidel, například mikrokrystallickou celulózu, laktózu, mannitol, škrob, a mohou obsahovat další pomocné látky.

Tyto mohou zahrnovat jedno nebo více pojiv, například hydroxypropylmethylcelulózu, ethylcelulózu a povidon, lubrikantů, například stearát hořečnatý, glyceryl-stearát, a glyceryl-behenát, rozvolňovadel, například crospovidon, sodnou sůl glykolátu škrobu a croskarmelózu, glidantů, například talek a koloidní oxid křemičitý. Zejména lze přidat farmaceuticky přijatelnou kyselinu k zajištění uvolnění bazických účinných látek nezávisle na pH vnějšího prostředí.

Tyto tablety lze připravit stlačením prosté směsi nebo granulátu, následovaném potahováním roztokem polymeru.

Minitablety, které jsou také předmětem vynálezu, jsou tablety o rozměru 3 mm nebo méně. Lze je použít k dosažení

dávkovacích forem pro uvolnění v časovaném pulsu. Lze je připravit použitím stejných komponent, jaké jsou popsány výše.

Tablety s opožděným uvolňováním mohou být potaženy vrstvou polymerového potahu, podobného tomu, který je popsán výše pro vícečásticové systémy. Avšak kromě případu minitablen mohou být některé modifikace žádoucí kvůli různým velikostem povrchu dávkovací formy.

Je obvykle nutné použít u tablet silnější potah než u částic, a proto může být v potahové kompozici žádoucí vyšší podíl polymerů propustných pro vodu. Jádru může být také odděleno od vnějšího potahu vrstvou polymerů rozpustných ve vodě, jako např. hydroxypropylmethylelulózy, hydroxyethylcelulózy, a polyvinylpyrrolidonu.

Tablety nebo minitablen s opožděným uvolňováním lze použít samostatně. Minitablen lze také plnit do obalů, jako např. tvrdých želatinových kapslí.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu jsou také veškeré dávkovací formy obsahující potahovaná jádra s opožděným uvolňováním podle vynálezu, společně kombinované k dosažení „stupňovitého“ profilu uvolňování nebo kombinované s jinou galenickou jednotkou. Těmito galenickými jednotkami mohou být například systémy s bezprostředním nebo s postupným uvolňováním.

Jak je popsáno výše, lze tyto další dávkovací formy použít například k chronoterapeutickým léčením, k překonání efektu prvního průchodu, nebo ke zlepšení absorpce podle dané části gastrointestinálního traktu.

Další galenické jednotky mohou obsahovat stejné účinné látky jako jednotka s opožděným uvolňováním, nebo odlišné účinné látky. V případě, že obsahují dvě různé účinné látky,

lze dávkovací formy formulovat například za účelem získání doplňkové léčby popsané výše.

Předkládaný vynález se zejména týká farmaceutických kompozic umožňujících časované dvojité uvolnění, přičemž k prvnímu uvolňovacímu pulsu dochází bezprostředně a druhý uvolňovací puls je o určitou dobu opožděn.

Příklady různých typů profilů, kterých lze dosáhnout kombinací přípravků podle vynálezu s dalšími galenickými jednotkami, ukazuje obr. 1.

Následující přípravky ilustrují tento další předmět vynálezu, tj. dávkovací formy obsahující potažená jádra s opožděným uvolňováním podle vynálezu společně kombinované k dosažení „stupňovitého“ profilu uvolňování nebo kombinované s jinou galenickou jednotkou:

1) Kapsle obsahující částice nebo minitablety s opožděným uvolňováním podle vynálezu a jednotky s bezprostředním a/nebo postupným uvolňováním.

Žádoucí množství částic nebo minitablet s opožděným uvolňováním podle vynálezu se kombinuje s jednou nebo oběma z následujících jednotek do tvrdé želatinové kapsle o žádoucí velikosti:

- (i) (nepotažené) částice či minitablety s bezprostředním uvolňováním nebo granulát či prášek s bezprostředním uvolňováním,
- (ii) částice nebo minitablety (potažené, s pomalým uvolňováním) s postupným uvolňováním.

K dosažení „stupňovitého“ profilu uvolňování lze také kombinovat částice nebo minitablety s různými profily opožděného uvolňování.

2) Tableta obsahující částice s opožděným uvolňováním podle vynálezu uložené v rychle se rozvolňující matrix.

Matrix může také obsahovat účinnou látku. Kromě částic s opožděným uvolňováním mohou být přítomny částice s postupným (pomalým) uvolňováním.

Alternativně se může tableta skládat ze směsi částic s opožděným uvolňováním a nepotažených částic s bezprostředním uvolňováním, obsahujících účinnou látku, které jsou uloženy v matrix prosté léčiva.

Alternativně mohou být částice s opožděným uvolňováním dále potaženy vrstvou obsahující léčivo a další pomocné látky k dosažení bezprostředního uvolnění z této vrstvy, uložené v matrix prosté léčiva.

Alternativně se mohou tablety s opožděným uvolňováním skládat z jedné nebo více vrstev zahrnujících částice s opožděným uvolňováním, které obsahují léčivo, uložených v matrix prosté léčiva, a jedné nebo více vrstev obsahujících léčivo v matrix s bezprostředním uvolňováním.

Matrix obklopující částice by měla být výhodně vytvořena tak, aby stlačování do podoby tablet nepůsobilo na integritu membrány obklopující pelety. V kontaktu s kapalinou se tablety rozvolňují za rychlého uvolňování léčiva z matrix, nebo z pelet s bezprostředním uvolňováním, nebo z potahu částic s bezprostředním uvolňováním, nebo z vrstvy s bezprostředním uvolňováním, a poté, po určitém časovém intervalu, se uvolní léčivo z částic s opožděným uvolňováním.

V případě bazického léčiva lze vytvořit částice s farmaceuticky přijatelnou organickou kyselinou tak, aby se mikro-pH částice udržovalo během uvolňování ve stavu neutrálního pH.

Matrix se může skládat z inertních farmaceutických látek, které jsou odborníkovi v oboru farmaceutických přípravků dobře známe. Matrix může zejména obsahovat jedno nebo více ředidel, jako např. mikrokrytalickou celulózu, laktózu, mannitol, škrob a jedno nebo více rozvolňovadel, například crospovidon, sodnou sůl glykolátu škrobu a croskarmelózu. Také může obsahovat další pomocné látky, například lubrikanty, např. stearát hořečnatý, glyceryl-stearát, a glyceryl-behenát, pojiva, například hydroxypropylmethylcelulózu, ethylcelulózu a povidon, glidanty, například talek a koloidní oxid křemičitý.

3) Kapsle obsahující jednu nebo více tablet s bezprostředním uvolňováním a jednu nebo více tablet s opožděným uvolňováním.

Tablety s opožděným uvolňováním se připraví způsobem popsaným výše. Tablety s bezprostředním uvolňováním lze připravit zcela shodným způsobem, vyjma toho, že jsou nepotažené, nevyžadují surfaktant kationtové povahy a obvykle nevyžadují přidání kyseliny. Místo tablety s bezprostředním uvolňováním, nebo společně s ní, může přípravek obsahovat jednu nebo více tablet s postupným (pomalým) uvolňováním.

4) Vícenásobně potažené tablety

Tablety s opožděným uvolňováním se připraví způsobem popsaným výše a vylisována s rozpustným nebo rozvolnitelným potahem s bezprostředním uvolňováním.

Popis obrázků na výkresech

Obr. 1 ukazuje příklady profilů uvolňování *in vitro*, přičemž křivka znázorněná plnou čarou ukazuje profil opožděného uvolňování (TR), křivka vyobrazená přerušovanou čarou ukazuje profil kombinace bezprostředního uvolňování s opožděným uvolňováním (IR+TR), a křivka zobrazená tečkovanou čarou ukazuje profil kombinace jak bezprostředního uvolňování, tak i postupného uvolňování s opožděným uvolňováním (IR+SR+TR).

Obr. 2 ukazuje profil rozpouštění potažených pelet obsahujících alfuzosin-hydrochlorid z příkladu 1 *in vitro*.

Obr. 3 ukazuje profil rozpouštění potažených pelet obsahujících alfuzosin-hydrochlorid ze srovnávacího příkladu 1 *in vitro*.

Obr. 4 ukazuje profil rozpouštění potažených pelet obsahujících alfuzosin-hydrochlorid z příkladu 2 *in vitro*.

Obr. 5 ukazuje profil rozpouštění potažených pelet obsahujících alfuzosin-hydrochlorid z příkladu 3 *in vitro*.

Obr. 6 ukazuje profil rozpouštění potažených pelet obsahujících alfuzosin-hydrochlorid ze srovnávacího příkladu 3 *in vitro*.

Následující příklady provedení vynálezu ilustrují předkládaný vynález, aniž by omezovaly jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Kapsle obsahující alfuzosin-hydrochlorid a cetylpyridinium-chlorid - pomalé uvolňování během dlouhého intervalu

Na 3325 g kuliček o velikosti pohybující se v rozmezí 1,19 až 1,00 mm se nanese alfuzosin-hydrochlorid pomocí potahování ve fluidním loži GPCG3 potahovacího-sušícího zařízení suspenzí následujícího složení:

alfuzosin-hydrochlorid	5,0 %	87,5 g
polyvinylalkohol ¹	5,0 %	87,5 g
purifikovaná voda	90,0 %	1575 g

¹ Mowiol 5-88®, Chimidis Hoechst

1100 g těchto alfuzosinem potažených kuliček se poté potahuje ve fluidním loži GPCG1 potahovacího-sušícího zařízení suspenzí následujícího složení:

cetylpyridiniumchlorid	4,3 %	43,4 g
kyselina jantarová	4,7 %	46,9 g
hydroxypropylmethylcelulóza ²	5,9 %	59,0 g
purifikovaná voda	42,5 %	425,0 g
isopropanol	42,5 %	425,0 g

² Pharmacoat 603®, Shin-Etsu

Nakonec se 1000 g výše popsaných kuliček potahuje pomocí polymerního roztoku následujícího složení:

ammoniový metakrylátový kopolymer typu B ³	5,1 %	119,0 g
ammoniový metakrylátový kopolymer typu A ⁴	0,3 %	7,0 g
acetylované monoglyceridy ⁵	0,6 %	14,0 g
isopropanol	56,4 %	1316,0 g
aceton	37,6 %	877,3 g

³ Eudagrit® RS100, Röhm Pharma

⁴ Eudagrit® RL100, Röhm Pharma

⁵ Eastman 9-45, Eastman

Rozpouštění kuliček se stanoví pomocí metody popsané v Evropském lékopisu (European pharmacopoeia) s použitím zařízení s otočnými lopatkami při rychlosti míchání 100 otáček za minutu. Prostředím, v němž probíhá rozpouštění, je 500 ml 0,01M kyseliny chlorovodíkové o teplotě 37 °C ± 0,5 °C. Množství rozpuštěného alfuzosinu se stanoví pomocí UV spektrofotometrie při vlnové délce 330 nm. Získanou křivku rozpouštění ukazuje obr. 2.

Srovnávací příklad 1

Kapsle obsahující alfuzosin-hydrochlorid (bez cetylpyridinium-chloridu)

1100 g alfuzosinem potažených kuliček připravených způsobem popsaným v příkladu 1 se suspenzí následujícího složení:

kyselina jantarová	7,0 %	46,2 g
hydroxypropylmethylelulóza ¹	8,8 %	58,3 g
purifikovaná voda	42,1 %	277,9 g
isopropanol	42,1 %	277,9 g

¹ Pharmacoat 603®, Shin-Etsu

Nakonec se 1000 g výše popsaných kuliček potahuje pomocí polymerního roztoku popsaného v příkladu 1

Stanoví se profil rozpouštění pelet. Způsob rozpouštění je popsán v příkladu 1. Získanou křivku rozpouštění ukazuje obr. 3.

Příklad 2 - Potažené pelety

Pelety s opožděným uvolňováním, obsahující alfuzosin-hydrochlorid, kyselinu vinnou a cetylpyridiniumchlorid jako surfaktant kationtové povahy

1000 g kuliček o velikosti pohybující se v rozmezí 1,19 až 1,00 mm se potahuje suspenzí následujícího složení:

kyselina vinná	6,0 %	78,0 g
hydroxypropylmethylcelulóza ¹	4,0 %	53,0 g
cetylpyridiniumchlorid	3,0 %	39,0 g
triethylcitrát	1,4 %	18,2 g
purifikovaná voda	43,8 %	557 g
isopropanol	43,8 %	557 g

¹ Pharmacoat 603®, Shin-Etsu

Na tyto pelety se poté nanese alfuzosin-hydrochlorid pomocí potahování následujícím roztokem ve fluidním loži GPCG1 potahovacího-sušícího zařízení:

alfuzosin-hydrochlorid	8,3 %	78 g
povidon K30 ²	8,3 %	78 g
ethanol	83,4 %	784 g

² Kollidon®, BASF

Nakonec se 1000 g výše popsaných kuliček potahuje pomocí polymerního roztoku následujícího složení:

ammoniový metakrylátový kopolymer typu B ³	11,40 %	83,4 g
ammoniový metakrylátový kopolymer typu A ⁴	0,93 %	6,8 g
triethylcitrát	1,37 %	10,0 g
isopropanol	51,80 %	379,0 g
aceton	34,50 %	252,0 g

³ Eudagrit® RS100, Röhm Pharma

⁴ Eudagrit® RL100, Röhm Pharma

Stanoví se profil rozpouštění pelet v 0,01M kyselině chlorovodíkové, způsobem popsaným v příkladu 1. Získanou křivku rozpouštění ukazuje obr. 4.

Příklad 3 - Potažené pelety

Pelety s opožděným uvolňováním, obsahující alfuzosin-hydrochlorid, kyselinu jantarovou a cocamidopropylbetain jako surfaktant povahy obojakých iontů

1000 g kuliček o velikosti pohybující se v rozmezí 1,19 až 1,00 mm se potahuje suspenzí následujícího složení:

kyselina jantarová	5,63 %	78,0 g
hydroxypropylmethylelulóza ¹	3,82 %	53,0 g
cocamidopropylbetain ²	2,81 %	39,0 g
purifikovaná voda	43,87 %	608 g
isopropanol	43,87 %	608 g

¹ Pharmacoat 603®, Shin-Etsu

² Amonyl® 380LC, Seppic

Na tyto pelety se poté nanese alfuzosin-hydrochlorid způsobem popsaným v příkladu 2.

Nakonec se 1000 g výše popsaných kuliček potahuje pomocí polymerního roztoku následujícího složení:

ammoniový metakrylátový kopolymer typu B ³	11,40 %	208,5 g
ammoniový metakrylátový kopolymer typu A ⁴	0,93 %	17 g
triethylcitrát	1,37 %	25 g
isopropanol	51,80 %	947,5 g
aceton	34,50 %	630 g

³ Eudagrit® RS100, Röhm Pharma

⁴ Eudagrit® RL100, Röhm Pharma

Po sušení ve ventilované sušící peci, při 30 °C po dobu 24 hodin, se stanoví profil rozpouštění pelet v 0,01M kyselině chlorovodíkové, způsobem popsaným v příkladu 1. Získanou křivku rozpouštění ukazuje obr. 5.

Srovnávací příklad 3 - Potažené pelety bez surfaktantu

1000 g kuliček o velikosti pohybující se v rozmezí 1,19 až 1,00 mm se potahuje suspenzí následujícího složení:

kyselina jantarová	5,99 %	78,0 g
hydroxypropylmethylelulóza ¹	4,07 %	53,0 g
purifikovaná voda	44,97 %	585,5 g
isopropanol	44,97 %	585,5 g

¹ Pharmacoat 603®, Shin-Etsu

Na tyto pelety se poté nanese alfuzosin-hydrochlorid způsobem popsaným v příkladu 1 a nakonec se tyto pelety potahují polymerem stejného složení a pomocí stejné metody jako se popisuje v příkladu 3. Profil rozpouštění pelet se stanoví způsobem popsaným v příkladu 1. Získanou křivku rozpouštění ukazuje obr. 6.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Potažené jádro s opožděným uvolňováním, umožňující uvolňování v časovaném pulsu, obsahující účinnou látku ve svém jádru a polymerní potah obsahující alespoň jeden nebo více ammoniových metakrylátových kopolymerů, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že toto jádro obsahuje alespoň jeden nebo více surfaktantů, přičemž jeden z uvedených surfaktantů je takového typu, že difunduje do polymerního potahu a při určité hladině vyvolává náhlé změny ve vlastnostech potahu.
2. Potažené jádro s opožděným uvolňováním podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že použité surfaktanty jsou kationtové povahy nebo povahy obojakých iontů.
3. Potažené jádro s opožděným uvolňováním podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že použité ammoniové metakrylátové kopolymery jsou typu A nebo B.
4. Potažené jádro s opožděným uvolňováním podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použité surfaktanty kationtové povahy zvolí ze skupiny zahrnující trimethyl-dimyristoyl-ammoniumpropionát, dimethyl-dioktadecyl-ammoniumbromid, trimethyl-cetyl-ammoniumbromid, dimethyl-didodecyl-ammoniumbromid, benzalkoniumchlorid, cetylpyridiniumchlorid a cetrimid.
5. Potažené jádro s opožděným uvolňováním podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použité surfaktanty povahy obojakých iontů zvolí ze skupiny zahrnující N-alkylbetainy, C-alkylbetainy, N-alkylamido-betainy, N-alkylglyciny a fosfatidylcholinu a lecithiny.

6. Potažené jádro s opožděným uvolňováním podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že použitým surfaktantem povahy obojakých iontů je cocamidopropylbetain.
7. Potažené jádro s opožděným uvolňováním podle jakéhokoliv z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použitá účinná látka zvolí ze skupiny zahrnující diltiazem, theofylin, felodipin, verapamil, clonidin, acebutolol, alprenolol, betaxolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, captopril, enalapril, fosinopril, tiapamil, gallopamil, amlodipin, nitrendipin, nisoldipin, nicardipin, felodipin, molsidamin, indomethacin, sulindac, indoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, fenbufen, fluprofen, diclofenac, kyselina tiaprofenová, naproxen, mizolastin, terbutalin, salbutamol, betamethason, prednison, methylprednison, dexamethason, prednisolon, sumatriptan, naratriptan, cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin, omeprozol, morfin, fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, alclofenac, mefenamic, alfuzosin, prazosin, tamsulosin, levodopa a methyldopa, jejich soli a farmakologicky účinné estery.
8. Potažené jádro s opožděným uvolňováním podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je v podobě částice, pelety, kuličky, granule nebo sféroidu, o průměru pohybujícím se mezi 0,3 až 3 mm.
9. Potažené jádro s opožděným uvolňováním podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je v podobě tablety.
10. Potažené jádro s opožděným uvolňováním podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je v podobě minitablety.

11. Potažené jádro s opožděným uvolňováním podle jakéhokoliv z nároků 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je jádro od polymerního potahu odděleno vrstvou polymeru rozpustného ve vodě.
12. Potažené jádro s opožděným uvolňováním podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použitý polymer rozpustný ve vodě zvolí ze skupiny zahrnující hydroxypropylmethylelulózu, hydroxyethylcelulózu a polyvinylpyrrolidon.
13. Farmaceutická dávkovací forma, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje alespoň potažené jádro s opožděným uvolňováním podle jakéhokoliv z nároků 1 až 12.
14. Farmaceutická dávkovací forma podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je v podobě tablety, vícevrstvé tablety, vícenásobně potažené tablety nebo kapsle.
15. Farmaceutická dávkovací forma podle nároku 13 nebo 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v ní společně kombinují potažená jádra s různými termíny opožděného uvolňování k dosažení „stupňovitého“ profilu uvolňování.
16. Farmaceutická dávkovací forma podle nároku 13 nebo 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v ní společně kombinují potažené(á) jádro(a) s opožděným uvolňováním s další(mi) galenickou(ými) jednotkou(ami), jejíž(jejichž) uvolňování je bezprostřední nebo postupné.
17. Farmaceutická dávkovací forma podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že další použitá(é) galenická(é) jednotka(y) obsahuje(í) účinnou látku

odlišnou od účinné látky v potaženém(ých) jádru(ech) s opožděným uvolňováním.

18. Farmaceutická dávkovací forma podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že k prvnímu pulsu uvolňování dochází bezprostředně a druhý puls uvolňování se o určitou dobu opozdí.

19. Kapsle podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje potažená jádra s opožděným uvolňováním podle nároku 8 nebo 10 a jednotku s bezprostředním a/nebo postupným uvolňováním alternativně zvolenou z

i) částic či minitablot s bezprostředním uvolňováním nebo granulátu či prášku s bezprostředním uvolňováním,

ii) částic nebo minitablot s řízeným uvolňováním.

20. Tableta podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje potažená jádra s opožděným uvolňováním podle nároku 8 uložené v rychle se rozvolňující matrix, a že alternativně

i) matrix je prostá účinné látky,

ii) matrix obsahuje také účinnou látku,

iii) částice s postupným uvolňováním se kombinují s částicemi s opožděným uvolňováním,

iv) částice s bezprostředním uvolňováním se kombinují s potaženými částicemi s opožděným uvolňováním,

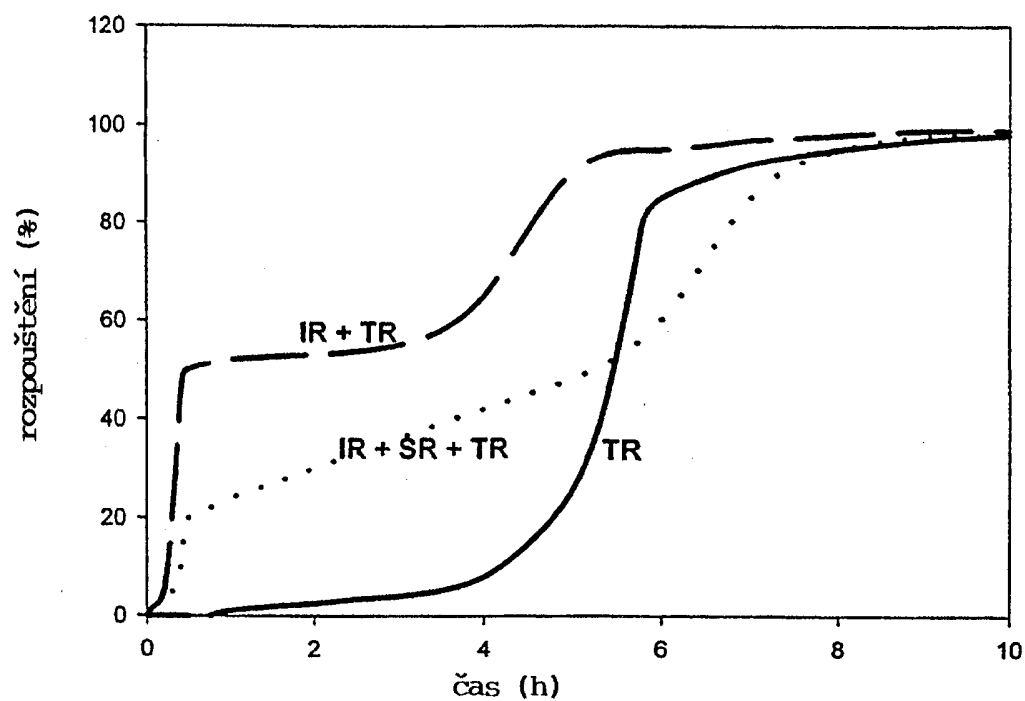
v) částice s opožděným uvolňováním jsou dále potaženy vrstvou obsahující účinnou látku, což umožňuje bezprostřední uvolňování,

vi) tableta se skládá z jedné nebo více vrstev obsahujících částice s opožděným uvolňováním v rychle se rozvolňující matrix, a z jedné nebo více vrstev

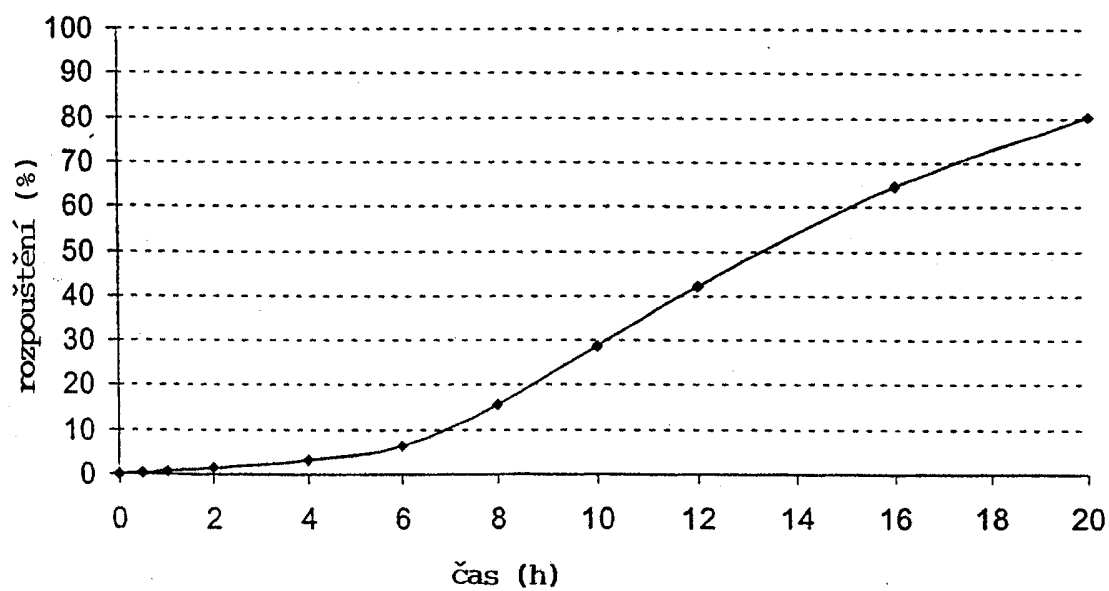
obsahujících účinnou látku v matrix s bezprostředním uvolňováním.

21. Kapsle podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jednu nebo více tablet s bezprostředním uvolňováním a jednu nebo více tablet s opožděným uvolňováním podle nároku 9.
22. Vícenásobně potažené tablety podle nároku 16, v y z n a - č u j í c í s e t í m , že je tableta potažena rozpustným nebo rozvolnitelným potahem s bezprostředním uvolňováním.

Obr. 1



Obr. 2

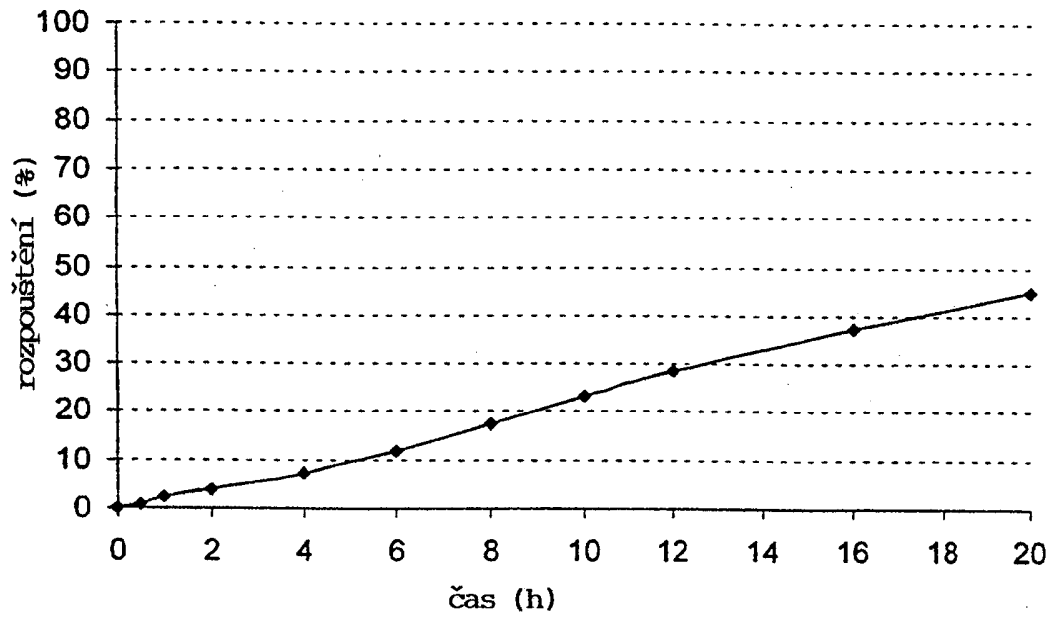


20.12.01

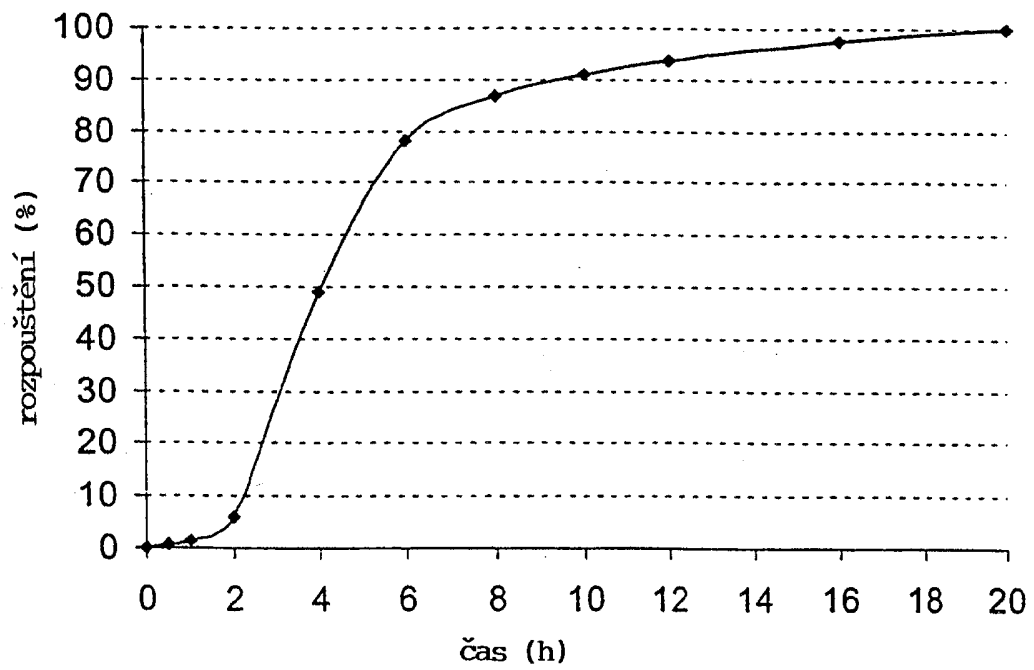
PV 2001-4639

2 / 3

Obr. 3



Obr. 4

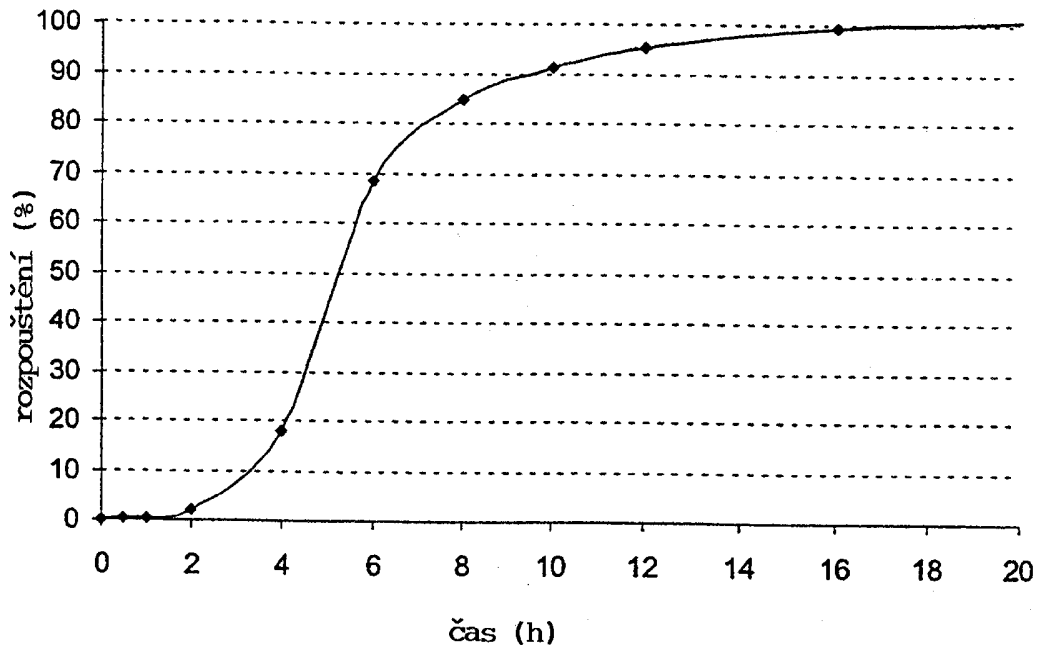


20.12.01

PV 2001-4639

3 / 3

Obr. 5



Obr. 6

