

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-1200**
(22) Přihlášeno: **01.10.1998**
(30) Právo přednosti: **03.10.1997 IT 1997MI/2254**
(40) Zveřejněno: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)
(47) Uděleno: **17.01.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **27.02.2008**
(Věstník č. 9/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1998/006228**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/017745**

(11) Číslo dokumentu:

298 851

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/24 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 94/06416 A1.

(73) Majitel patentu:
CHIESI FARMACEUTICI S. P. A., Parma, IT

(72) Původce:
Chiesi Paolo, Parma, IT
Ventura Paolo, Parma, IT
Acerbi Daniela, Parma, IT
Musa Rossela, Parma, IT
Bettini Ruggero, Parma, IT
Caponetti Giovanni, Parma, IT
Catellani Pier Luigi, Parma, IT

(74) Zástupce:
JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
Tableta pro řízené podávání účinných látek

(57) Anotace:
Podstatu řešení tvoří tableta pro řízené perorální podávání účinných látek se třemi vrstvami, a to dezintegrační vrstvou, erodovatelnou vrstvou a bobtnavou vrstvou, přičemž jde o dvě zevní vrstvy a jednu mezivrstvu, bobtnavá vrstva obsahuje methylester Levodopa a erodovatelná a dezintegrační vrstva obsahuje methylester Levodopa a Carbidopa pro léčení Parkinsonovy choroby.

CZ 298851 B6

Tableta pro řízené podávání účinných látek

Oblast techniky

5

Vynález se týká tablety pro řízené podávání účinných látek, tato tableta je tvořena třemi vrstvami s různým mechanismem uvolňování účinné látky.

10 Dosavadní stav techniky

Řízené uvolňování účinných látek dovolu je dosahovat stálých hodnot těchto látek v krevním oběhu a v důsledku toho lépe řídit léčebný účinek těchto látek a často také odstranit vedlejší účinky, které bývají způsobeny nežádoucími výkyvy koncentrace účinné látky v krevním oběhu. 15 Mimo to je často možno zjednodušit dávkování, což je pro nemocného velmi výhodné.

Jedním z nejčastěji užívaných způsobů podání při řízeném uvolnění účinné látky je perorální podání, při tomto podání jsou nejčastější lékovou formou tablety. Tyto systémy často působí jako matrice s odlišným mechanismem uvolnění. Při tomto způsobu podání je také možno využít fyzikální změny, např. bobtnání hydrofilní složky, obvykle polymerů. Dalšími možnými formami 20 jsou např. systémy, opatřené povlakem membrány, vytvořené z polymerů, v tomto případě je mechanismus uvolnění určován difuzí účinné látky použitou membránou.

V poslední době se v literatuře objevuje řada návrhů monolitických systémů, které jsou vytvořeny z různých vrstev, z nichž každá je určena pro uvolnění jedné nebo většího počtu účinných složek různou rychlostí. Např. dokument US 4 839 177 popisuje systém s řízeným uvolněním, který je tvořen jádrem s obsahem účinné látky a bobtnavého polymeru, obvykle válcového tvaru, toto jádro je opatřeno nerozpustným povlakem, naneseným na část jeho povrchu. 25

Účelem povlaku je měnit rychlost bobtnání a tak řídit rychlost uvolnění účinné látky. V mezinárodní patentové přihlášce WO 94/06 416 se popisuje vícevrstevná tableta, tvořená první vrstvou, obsahující jednu nebo větší počet účinných látek s okamžitým nebo řízeným uvolněním, druhou vrstvou, obsahující jednu nebo větší počet látek se zpomaleným uvolněním účinné látky a třetí vrstvou, kterou je bariérová vrstva s nízkou propustností, vytvářející povlak na druhé vrstvě 30 nebo uložená mezi prvními dvěma vrstvami. Také v mezinárodní patentové přihlášce WO 95/01 781 se popisuje vícevrstevná tableta, v níž je první vrstva určena k rychlému uvolnění části účinné látky, druhá vrstva a popř. třetí vrstva je určena pro postupné uvolnění účinné látky. Konečně v dokumentu EP 598 309 se popisuje vícevrstevná tableta pro řízené uvolnění účinné složky, která obsahuje nejméně jednu bobtnavou vrstvu s obsahem jedné nebo většího počtu účinných látek a nejméně jednu rozpustnou vrstvu, obsahující jednu nebo větší počet účinných 40 látek, tato druhá vrstva je ve styku s bobtnavou vrstvou.

Při analýze systémů, popsaných v uvedených patentových spisech je zřejmé, že funkce každé vrstvy je nezávislá na relativním uložení těchto vrstev, je však zcela závislá na jejich složení. 45 V každém z dosud známých patentových spisů se nepopisuje možnost využití interakce mezi sousedními vrstvami s odlišným mechanismem uvolnění účinné látky. Nepopisuje se možnost dosáhnout určité kinetiky uvolnění účinné složky jako funkce relativní polohy vrstev.

Tři známé mechanismy uvolnění účinných látek z farmaceutických lékových forem pro perorální podání jsou založeny na rozpadu tablety, její erozi a na bobtnání. 50

Zejména je možno tyto mechanismy popsat následujícím způsobem:

- dezintegrace, tzn. rozpad lékové formy dovolu je rychlé uvolnění účinné látky, která se rozpustí a je vstřebávána s kinetikou prvního řádu,

- eroze lékové formy dovoluje postupné uvolnění účinné látky s kinetikou, která se blíží stálému uvolňování nebo s kinetikou nulového řádu,
- bobtnání dovoluje pomalé uvolnění účinné látky s kinetikou, která je označována jako anomální Fickianova kinetika.

5

Nyní bylo zjištěno, že v případě monolitického systému, vytvořeného ze tří vrstev, v nichž jedna vrstva je založena na dezintegraci (vrstva D), jedna vrstva je založena na erozi (vrstva E) a jedna vrstva je založena na bobtnání (vrstva R) dochází v toto systému v souvislosti s mechanismem uvolnění s relativní polohou každé vrstvy k interakci, jejímž důsledkem je uvolnění účinné látky, které se podstatně liší od jednoduchého součtu uvolnění z jednotlivých vrstev. Uvolnění účinné látky se mění podle mechanismu, vlastního určité vrstvě, avšak také v závislosti na relativní poloze vrstvy, vytvářející monolitický systém.

15 Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří tableta pro řízené perorální podávání účinných látek se třemi vrstvami, a to dezintegrační vrstvou, erodovatelnou vrstvou a bobtnavou vrstvou, přičemž jde o dvě zevní vrstvy a jednu mezivrstvu, bobtnavá vrstva obsahuje methylester Levodopa a erodovatelná a dezintegrační vrstva obsahuje Levodopa a Carbidopa.

Podle výhodného provedení tablety podle vynálezu je dezintegrační vrstva D uložena mezi erodovatelnou vrstvou E a bobtnavou vrstvou R tak, že při styku s vodou dochází k rychlé dezintegraci při okamžitém uvolnění účinné látky a současně k oddělení dvou zevních vrstev. V důsledku toho dochází k rozpouštění účinných látek v zevních vrstvách působením eroze a bobtnáním zpomaleným a řízeným způsobem.

Použitelnost a užitečnost monolitického systému se třemi vrstvami je zvláště zřejmá v případě, že je zapotřebí současně podávat dvě účinné látky, které mají odlišné chemické, fyzikální a farmakokinetické vlastnosti. např. je zapotřebí často podávat prostředky Levodopa a Carbidopa při léčení Parkinsonovy choroby. Carbidopa je periferní inhibitor enzymatického systému, který se účastní metabolické přeměny Levodopa na dopamin. Methylester Levodopa je prekurzorem této látky, který je vysoce rozpustný ve vodě a rychle se vstřebává po perorálním podání. Tento methylester se po rychlém vstřebání úplně hydrolyzuje na vlastní účinnou látku již na presystémické úrovni. Z léčebného hlediska je důležité, aby se přeměna Levodopa na dopamin uskutečnila spíše v mozkové tkáni než na periferní úrovni vzhledem k tomu, že účinnost biogenního aminu v centrálním nervovém systému je žádoucí, kdežto na periferní úrovni je nežádoucí, protože může vyvolávat vedlejší účinky. Současné a s výhodou následné podání inhibitoru prodlužuje oběh účinné složky v systému a omezuje přeměnu na dopamin na periferní úrovni, čímž je možno dosáhnout zvýšení účinku v centrálním nervovém systému.

Řízení rychlosti uvolnění těchto dvou účinných složek má tedy velký význam, avšak představuje technické problémy vždy, kdy je žádoucí podávat tyto látky v jediném systému s různou kinetikou uvolnění. Tento problém vzniká z toho důvodu, že obě látky mají velmi odlišnou rozpustnost ve vodě, která je 500 mg/ml pro methylester Levodopa při teplotě 20 °C a 2,5 mg/ml pro Carbidopa při teplotě 37 °C. Mimo to se Levodopa podává v odlišných dávkách v závislosti na příznacích Parkinsonovy choroby. V některých případech je k rychlému potlačení třesu nebo ztráty pozornosti vzhledem k nízké úrovni účinné látky zapotřebí rychle hladinu zvýšit, kdežto v jiných situacích je pouze zapotřebí udržet účinnou dávku této látky po dlouhé časové období. Tato potřeba dávek, týkající se téže účinné látky vyžaduje dostupnost farmaceutických prostředků, z nichž se účinná látka uvolní různou rychlostí. Problém řízeného uvolnění je tedy zvláště intenzivní v případě prostředků s obsahem Levodopa a Carbidopa při léčení Parkinsonovy choroby, jak také jasně vyplývá z publikace Neurology 42 (1–doplněk 1), leden 1992. V této publikaci se zdůrazňuje, že prostředky pro řízené uvolnění Levodopa, dostupné na trhu mají dobu latence, kterou je obvykle nutno překonat podáním dávky s okamžitým uvolněním této látky současně

s lékovou formou pro její zpomalené uvolnění. Je tedy velmi důležité pro pohodlí nemocného získat prostředek, který vy v sobě kombinoval možnost rychlého uvolnění a zpomaleného uvolnění uvedené látky.

- 5 Monolitickým systémem podle vynálezu s obsahem tří vrstev je při podání jediné lékové formy možno zajistit dvojitý účinek, tzn. rychlé uvolnění části účinné látky a zpomalené uvolnění zbývajícího množství této látky. Ve výhodném provedení tvoří podstatu vynálezu monolitický systém se třemi vrstvami, obsahující dvě účinné složky, a to methylester Levodopa a Carbidopa ve formě tablet, získaných lisováním granulované směsi. každá směs má složení, charakterizované různým
- 10 mechanismem uvolnění a je uložena v systému s jedinou vrstvou nebo větším počtem vrstev. Celková dávka účinné látky, která má být podána, je rozdělena do tří vrstev různým způsobem podle mechanismu uvolnění v každé z těchto vrstev v závislosti na požadovaném výsledku a na chemických a fyzikálních vlastnostech účinné látky.
- 15 Dezintegrační vrstva je založena na použití pomocných látek, které se mohou při styku s vodou rychle rozpadat. Tyto látky se smísí s částí účinné složky a s dalšími pomocnými látkami pro snadnější granulaci a slisování výsledné směsi. Dezintegrační látky je možno volit z tzn. superdezintegračních činidel. Jde obecně o polymerní látky ze skupiny zesíťovaných derivátů karboxymethylcelulózy, karboxymethylškrobu, zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu a draselné soli methakrylátdivinylbenzenu. Dezintegrační činidlo ze skupiny škrobů nebo cyklodextrinů a derivátů
- 20 těchto látek je rovněž možno použít. Superdezintegrační činidlo se obvykle užívají v množství 3 až 10 % hmotnostních a dezintegrační činidla v množství 3 až 30 % hmotnostních.
- 25 Erodovatelná vrstva je založena na pomocných látkách, které náleží do skupiny látek lipidové povahy a/nebo rozpustných polymerů, které umožňují, aby vrstva postupně erodovala. V případě lipidových látek může jít o polosyntetické glyceridy a v případě rozpustných polymerů a polyvinylpyrrolidon, deriváty celulózy, polyvinylalkoholy, cyklodextriny a jejich deriváty. Zvláště důležitý je pro funkci erodovatelné vrstvy způsob výroby granulované směsi, která se lisuje na erodovatelnou vrstvu monolitického systému. Nejlepších výsledků bylo dosaženo granulací směsi, obsahující část obou účinných látek, polosyntetických glyceridů, poloviny množství laktózy a
- 30 dalších pomocných látek při použití alkoholového roztoku polyvinylpyrrolidonu. K dosažení slisování směsi a optimálního uvolnění účinné látky se tento granulát mísí s druhým granulátem, získaným při použití zbývajícího množství laktózy, granulované pomocí alkoholového roztoku polyvinylpyrrolidonu. Obsah lipidových látek v erodovatelné vrstvě může být v rozmezí 1 až 5 %
- 35 hmotnostních.
- 40 Bobtnatelná vrstva je založena na polymeru, který bobtná ve vodě, tento polymer se volí ze skupiny celulóзовých derivátů, jako je hydroxypropylmethylcelulóza s molekulovou hmotností M_w v rozmezí 10 000 až 1 000 000, karboxymethylcelulóza se střední až vysokou viskozitou a polyethylen oxid s molekulovou hmotností v rozmezí 100 000 až 8 000 000. Zvláštní význam pro funkci bobtnatelné vrstvy má příprava granulární směsi s obsahem účinné složky a bobtnavého polymeru a dalších pomocných složek pro granulaci a následné lisování, tyto postupy je nutno provádět při použití roztoku ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy ve směsi acetonu a vody v poměru 95:5, v němž se rozpustí triacetin jako změkčovadlo v množství 20 %, vztaženo na
- 45 polymer.
- 50 Monolitický systém se třemi vrstvami podle vynálezu ve formě tablety se připravuje stlačením na rotačním lisu, který je opatřen třemi zásobníky, z nichž každý obsahuje jeden ze tří granulátů, odpovídajících třem vrstvám s odlišným mechanismem uvolnění účinné látky. V lisu dojde k uložení správného množství granulátu v jednotlivých vrstvách podle hmotnosti každé vrstvy v předem určeném sledu tak, aby bylo možno dosáhnout požadovaného monolitického systému, tvořeného třemi vrstvami. Granulovaný materiál se stlačí tlakem, který umožní vznik monolitického systému s dostatečnou pevností. Vícevrstevný monolitický systém podle vynálezu může být opatřen dělicí rýhou, aby bylo možno použít jen polovinu tablety.

55

Výhodný tvar monolitického systému podle vynálezu je válcový tvar, systém však může mít i odlišné geometrické tvary, např. oválný tvar, vejčitý tvar, tvar elipsy nebo zcela asymetrický tvar.

Zkoušky na rozpouštění

5 Aby bylo možno vyhodnotit in vitro uvolnění účinné složky z uvedeného monolitického systému se třemi vrstvami, byl použit rozpouštěcí přístroj typu 2 podle US lékopisu USP XXII <711>, s. 1 578–1 579 při rychlosti 100 otáček za minutu. Na dno rozpouštěcí nádoby byla uložena
10 čtvercová síťka ($I = 33$ mm, otvory 1,25 mm) k zábraně přilnutí tablet ke dnu. V průběhu první hodiny rozpouštění byla jako rozpouštěcí prostředí použita umělá žaludeční šťáva podle USP XXII. V následujících čtyřech hodinách byla tato kapalina nahrazena fosfátovým pufrům o pH 5,5 podle britského lékopisu 1993. Všechny kapaliny, užívané pro rozpouštění měly teplotu 37 °C, postup byl prováděn v termostatu. Uvolnění účinné látky bylo sledováno vysokotlakou
15 kapalinovou chromatografií HPLC, vzorky byly odebírány v intervalech 30, 60, 120, 180, 240 a 300 minut. Získané výsledky jsou shrnuty v tabulkách 1, 2 a 3.

Z dosažených výsledků je zřejmé, že dochází k interakci mezi mechanismem uvolnění ve třech
20 vrstvách monolitického systému. V případě systému RED, kde erodovatelná vrstva je střední vrstva (tabulka 1) se dosahuje rychlého počátečního uvolnění účinné složky v prvních 60 minutách rozpouštění, načež následuje pomalé a téměř lineární uvolňování, zvláště v případě methylesteru Levodopa, LDME, toto uvolnění je ukončeno v průběhu 300 minut od začátku rozpouštění. V případě systému DRE, v němž je střední vrstvou bobtnatelná vrstva (tabulka 2) dochází k anomální Fickianově kinetice pro obě účinné látky podle publikace N. A. Peppas's
25 Analysis of Fickian and non-fickian drug release from polymers, Pharm. Acta, Helv. 1985, 60, 4 110–4 111 v průběhu celé doby uvolnění, aniž by bylo možno pozorovat dvoufázové uvolnění účinné látky. Konečně v případě systému RDE, v němž je centrální vrstvou dezintegrační vrstva (tabulka 3) je možno pozorovat v prvních 180 minutách rozpouštění lineární uvolnění účinné složky.

30 Tabulka 1. Průměrné uvolnění množství ($\pm$ standardní chyba) methylesteru Levodopa LDME a Carbidopa v procentech z monolitického systému RED se třemi vrstvami ($n = 6$).

Čas (min)	Carbidopa (%)	Methylester Levodopa (%)
30	46,14 $\pm$ 0,43	51,69 $\pm$ 0,45
60	69,24 $\pm$ 3,97	63,45 $\pm$ 0,90
120	92,99 $\pm$ 2,58	83,24 $\pm$ 1,52
180	95,90 $\pm$ 0,79	93,84 $\pm$ 0,76
240	95,04 $\pm$ 0,82	96,93 $\pm$ 0,35
300	94,76 $\pm$ 0,96	97,12 $\pm$ 0,33

Tabulka 2. Průměrné uvolnění množství ($\pm$ standardní chyba) methylesteru Levodopa LDME a Carbidopa v procentech z monolitického systému DRE se třemi vrstvami ($n = 6$).

Čas (min)	Carbidopa (%)	Methylester Levodopa (%)
30	43,96 $\pm$ 6,33	47,24 $\pm$ 2,11
60	60,95 $\pm$ 0,87	60,60 $\pm$ 1,29
120	88,93 $\pm$ 9,57	81,53 $\pm$ 2,16
180	96,63 $\pm$ 0,90	90,89 $\pm$ 1,38
240	95,87 $\pm$ 1,00	96,51 $\pm$ 1,34
300	95,70 $\pm$ 0,94	98,72 $\pm$ 1,25

5

Tabulka 3. Průměrné uvolnění množství ($\pm$ standardní chyba) methylesteru Levodopa LDME a Carbidopa v procentech z monolitického systému DRE se třemi vrstvami ($n = 6$).

10

Čas (min)	Carbidopa (%)	Methylester Levodopa (%)
30	20,62 $\pm$ 0,10	28,11 $\pm$ 0,46
60	34,85 $\pm$ 3,70	41,57 $\pm$ 1,63
120	72,54 $\pm$ 4,46	81,64 $\pm$ 1,06
180	85,37 $\pm$ 2,74	93,26 $\pm$ 1,53
240	87,91 $\pm$ 2,49	97,83 $\pm$ 1,24
300	89,11 $\pm$ 1,70	99,00 $\pm$ 1,42

V tabulkách 4, 5 a 6 je shrnuto procentuální množství účinné látky, uvolněné jednotlivými vrstvami, které reprezentují kinetiku uvolnění, charakteristickou pro každou z uvedených vrstev. Tabulka 4 ukazuje rychlé uvolnění obou účinných složek z dezintegrační vrstvy, z tabulky 5 je zřejmý téměř lineární postup uvolnění obou účinných složek z erodovatelné vrstvy a tabulka 6 ukazuje typickou anomální kinetiku uvolnění pro účinnou látku z bobtnavé vrstvy.

20 Tabulka 4. Průměrné uvolnění množství ($\pm$ standardní chyba) methylesteru Levodopa LDME a Carbidopa v procentech z vrstvy D ($n = 6$).

Čas (min)	Carbidopa (%)	Methylester Levodopa (%)
3	78,18 $\pm$ 7,59	75,78 $\pm$ 7,24
7	98,42 $\pm$ 1,26	96,20 $\pm$ 0,51
10	99,07 $\pm$ 0,78	96,39 $\pm$ 0,30
20	99,15 $\pm$ 1,12	96,52 $\pm$ 0,33

Tabulka 5. Průměrné uvolnění množství ($\pm$ standardní chyba) methylesteru Levodopa LDME a Carbidopa v procentech z vrstvy E (n = 6).

Čas (min)	Carbidopa (%)	Methylester Levodopa (%)
15	37,31 $\pm$ 2,29	61,67 $\pm$ 1,45
30	69,34 $\pm$ 0,77	84,33 $\pm$ 3,16
45	87,68 $\pm$ 4,76	92,68 $\pm$ 1,92
60	88,19 $\pm$ 4,93	94,21 $\pm$ 1,69

Tabulka 6. Průměrné uvolnění množství ($\pm$ standardní chyba) methylesteru Levodopa LDME a Carbidopa v procentech z vrstvy R (n = 6).

Čas (min)	Methylester Levodopa (%)
30	27,66 $\pm$ 0,70
45	41,59 $\pm$ 0,84
60	59,41 $\pm$ 1,19
120	84,20 $\pm$ 1,36
180	95,63 $\pm$ 1,37
240	99,96 $\pm$ 1,05
300	100,86 $\pm$ 0,54

Srovnání způsobu uvolnění účinných látek z jednotlivých vrstev a způsobu uvolnění účinných látek ze systému s třemi vrstvami z příkladů 1, 2 a 3 jasně prokazuje interakci vyvolanou kombinací těchto tří vrstev v monolitickém systému. Ze srovnání je zřejmé, že v případě, že se kombinují tři různé mechanismy pro uvolnění účinné látky v jediném monolitickém systému s třemi vrstvami, dochází interakcí těchto materiálů ke kinetice uvolnění, která je zcela odlišná od kineticky uvolnění těchto látek v jednotlivých vrstvách, přičemž tato kinetika se mimo to může měnit v závislosti na relativní poloze jednotlivých vrstev v monolitickém systému se třemi vrstvami.

Interakce mezi mechanismy uvolnění účinné látky ve třech vrstvách monolitického systému bude zřejmá také z výsledků, uvedených v tabulce 7. Tabulka 7 uvádí celkové množství účinných látek, uvolněné ze tří jednovrstevných systémů, které byly společně uloženy do prostředí pro rozpuštění. V tomto pokusu měl každý jednovrstevný systém stejné složení jako jednotlivá vrstva, tvořící monolitický systém podle vynálezu a byl připraven slisováním granulátu, který byl rovněž použit pro přípravu dezintegrační, erodovatelné a bobtnavé vrstvy monolitického systému se třemi vrstvami.

Byly získány tytéž profily uvolnění jako při použití monolitického systému RED, DRE a RDE, v němž bylo jak množství účinných látek, tak množství pomocných látek sníženo o třetinu.

Tabulka 7. Průměrné uvolnění množství ($\pm$ standardní chyba) methylesteru Levodopa LDME a Carbidopa v procentech z tří oddělených jednovrstevných systémů ($n = 6$).

Čas (min)	Carbidopa (%)	Methylester Levodopa (%)
30	78,21 $\pm$ 2,82	58,26 $\pm$ 0,66
45	98,70 $\pm$ 2,26	67,76 $\pm$ 0,12
60	100 $\pm$ 1,17	77,64 $\pm$ 0,24
120	-	90,84 $\pm$ 0,26
180	-	96,89 $\pm$ 0,17
240	-	99,85 $\pm$ 0,15
300	-	99,98 $\pm$ 0,01

5

Uvolnění účinných látek in vitro z prostředků pro modifikované uvolnění není vždy v korelaci s uvolněním in vivo. Tento nedostatek souladu výsledků, dosažených in vitro a in vivo je obvykle způsoben technologií zpracování použitých systémů, které dovolují jiný způsob uvolnění při změněných podmínkách in vitro. Z tohoto důvodu není možné přímo přenášet výsledky in vitro na živé organismy.

10

Aby bylo možno ověřit výsledky, získané in vitro pro monolitický systém se třemi vrstvami, byly provedeny zkoušky na biologickou dostupnost u 6 zdravých dobrovolníků obvyklým způsobem. V každé ze zkoušek, které byly od sebe odděleny obdobím 7 dnů, v nichž nebyly dobrovolníkům podávány žádné léky byla každému dobrovolníkovi podána do prázdného žaludku jednotlivá dávka příslušného prostředku. Pro pokus byly vybrány prostředky, které byly podle výsledků in vitro podkládány za výhodné. Zejména byly podrobeny zkouškám systémy RDE a DRE, obsahující odpovídající vrstvy, uložené v různém pořadí.

15

20

Jako kontrola byla užita běžná léčebná kombinace obou látek. Byla podávána příslušná dávka běžně dodávaného výrobku Sinemet[®]CR (Levodopa 200 mg, Carbidopa v bezvodé formě 50 mg, jde o dávku s řízeným uvolněním) a současně polovina obvyklé dávky produktu s okamžitým uvolněním Sinemet[®] (Levodopa 250 mg, Carbidopa v bezvodé formě 25 mg). vzhledem k tomu, že toto schéma dávkování se považuje za nejvhodnější pro odstranění účinků, spojených s latencí v případě podávání až dosud dostupných prostředků s řízeným uvolněním, bylo by velmi zajímavé prokázat, zda se od sebe liší kinetika uvolnění při tomto způsobu podávání a při podání monolitického prostředku podle vynálezu.

25

30

Krevní vzorky byly odebrány osm hodin po podání účinné látky. Byly stanoveny koncentrace Levodopa a Carbidopa v krevní plazmě běžným způsobem HPLD/EC. Hodnoty obou těchto látek v plazmě jsou znázorněny na obr. 2 a 3. V tabulkách 8 a 9 jsou uvedeny hlavní farmakokinetické parametry pro Levodopa a Carbidopa, získané při podávání prostředku podle vynálezu a při podávání kontrolního prostředku.

35

Tabulka 8. Farmakokinetické parametry ($\pm$ standardní odchylka) pro Levodopa po podání jednotlivé dávky 6 zdravým dobrovolníkům.

Farmakokinetické parametry	Sinemet ^R + Sinemet ^R CR	RDE	DRE
Cmax (ng/ml)	2153 $\pm$ 556	1850 $\pm$ 141	2176 $\pm$ 419
Tmax (h)	1,17 $\pm$ 0,97	2,75 $\pm$ 1,25	1,88 $\pm$ 2,25
AUC 1 h (ng.h/ml)	1313 $\pm$ 604	404 $\pm$ 250*	1017 $\pm$ 546
AUC t (ng.h/ml)	6544 $\pm$ 1200	6182 $\pm$ 922	6624 $\pm$ 444
MRT t (h)	2,99 $\pm$ 0,52	3,63 $\pm$ 0,69	3,35 $\pm$ 0,67

* = statistický významný rozdíl ve srovnání s kontrolou,

Cmax = maximální koncentrace v plazmě,

Tmax = doba do dosažení maximální koncentrace v plazmě,

AUC1h = plocha pod křivkou pro koncentraci v plazmě v průběhu času od času 0 do 1 hodiny po podání léku,

AUCt = plocha pod křivkou pro koncentraci v plazmě v průběhu času od času 0 do posledního měření,

MRTt = střední doba přítomnosti.

Tabulka 9. Farmakokinetické parametry ($\pm$ standardní odchylka) pro Carbidopa po podání jednotlivé dávky 6 zdravých dobrovolníkům.

Farmakokinetické parametry	Sinemet ^R + Sinemet ^R CR	RDE	DRE
Cmax (ng/ml)	218 $\pm$ 118	238 $\pm$ 98	260 $\pm$ 78
Tmax (h)	4,92 $\pm$ 2,25	6,17 $\pm$ 1,60	5,67 $\pm$ 2,25
AUC 1 h (ng.h/ml)	278 $\pm$ 146	214 $\pm$ 33	304 $\pm$ 41
AUC t (ng.h/ml)	977 $\pm$ 398	1106 $\pm$ 252	1166 $\pm$ 345
MRT t (h)	4,46 $\pm$ 0,36	4,87 $\pm$ 0,48	4,48 $\pm$ 0,77

Cmax = maximální koncentrace v plazmě,

Tmax = doba do dosažení maximální koncentrace v plazmě,

AUC1h = plocha pod křivkou pro koncentraci v plazmě v průběhu času od času 0 do 1 hodiny po podání léku,

AUCt = plocha pod křivkou pro koncentraci v plazmě v průběhu času od času 0 do posledního měření,

MRTt = střední doba přítomnosti.

In vivo se systém DRE liší od monolitického systému RDE pokud jde o biologickou dostupnost Levodopa v první hodině po podání (AUC1h) vzhledem k rychlému uvolnění methylesteru

Levodopa. Tento výsledek vyzdvihuje důležitost uložení erodovatelné a dezintegrační vrstvy v monolitickém systému. Ve skutečnosti tyto vrstvy uvolní 100 % dávky inhibitoru a 47 % dávky methylesteru Levodopa. Bobtnatelná vrstva s pomalým uvolněním účinné látky, která obsahuje zbývající množství, tzn. 53 % dávky methylesteru Levodopa určuje udržování koncentrace Levodopa v plazmě v následujících 4 až 5 hodinách. Celková biologická dostupnost Levodopa a Carbidopa je srovnatelná pro oba monolitické systémy (AUCt).

Výsledek tohoto sledování prokazuje, že při použití monolitického systému typu DRE s třemi vrstvami dochází k průběhu koncentrace Levodopa v plazmě, který není podstatně odlišný od průběhu koncentrace při současném podání kombinace obou běžně dodávaných prostředků s obsahem Levodopa. Mimo to bylo ověřeno, že mezi rozpouštěním in vitro pro methylester Levodopa a mezi výsledky, získanými pro Levodopa in vivo existuje korelace typu B. Získané výsledky také prokazují, že interakce mechanismu uvolnění, která je rozdílná v závislosti na poloze vrstev v monolitickém prostředku se třemi vrstvami, je účinek, který je in vivo reprodukovatelný a umožní zajímavé léčebné aplikace tohoto systému pro uvolnění účinných látek.

Svrchu uvedený monolitický prostředek dovoluje účinné léčení Parkinsonovy choroby.

Vynález bude dále osvětlen v souvislosti s přiloženými výkresy.

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 je znázorněn monolitický systém se třemi vrstvami, tak jak je možno jej připravit při různé relativní poloze dezintegrační vrstvy D, erodovatelné vrstvy E a bobtnatelné vrstvy R. Znázorněn je monolitický systém RED, DRE a RDE.

Na obr. 2 jsou graficky uvedeny koncentrace Levodopa v krevní plazmě, jichž je možno dosáhnout po podání kombinace Sinemet^R + Sinemet^RCR a po podání monolitického systému DRE a RDE. Svislé úsečky představují průměrnou standardní chybu (n = 6).

Na obr. 3 jsou graficky znázorněny koncentrace Carbidopa v krevní plazmě, jichž je možno dosáhnout po podání kombinace Sinemet^R + Sinemet^RCR a po podání monolitického systému DRE a RDE. Svislé úsečky představují průměrnou standardní chybu (n = 6).

Praktické provedení vynálezu bude dále osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení jeho rozsahu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 Monolitický systém se třemi vrstvami RED.

Byl připraven monolitický systém se třemi vrstvami v následujícím pořadí: bobtnatelná vrstva R, erodovatelná vrstva E a dezintegrační vrstva D.

a) Příprava granulované směsi pro bobtnatelnou vrstvu R

100 g uvedené směsi obsahuje následující složky, které jsou uvedeny v závorkách tak v mg na jednotlivou dávku:

Methylhydrochlorid Levodopa	70,80 g (201,00 mg)
Hydroxypropylmethylcelulóza (Methocel ^R K15M, Colcon, Orpington, UK)	20,10 g (57,00 mg)

	Eudralack ^R červený (Rohm Pharma, Darmstadt, SRN)	0,01 g (0,03 mg)
	Ftalát hydroxypropylmethylcelulózy (HPMCP 50, Eastman, TN, USA)	3,29 g (9,47 mg)
	Triacetin (Eastman, TN, USA)	0,70 g (2,00 mg)
	Mastek	4,10 g (11,60 mg)
5	Stearan hořčnatý	1,00 g (2,90 mg)

Navází se methylester Levodopa, Carbidopa, červený Eudralack^R a hydroxypropylmethylcelulóza na technických vahách. Prášková směs se mísí 15 minut a pak se zvlhčí roztokem ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy a triacetinu v 50 ml směsi acetonu a vody v poměru 95:5 až do získání pastovité směsi. Tato směs se pak protlačí sítím s průměrem otvorů 710 mikrometrů a pak se suší v sušicí peci 12 hodin při teplotě 30 °C, usušený granulát se protlačí tímž sítím. Pak se granulát smísí s mastkem a stearanem hořčnatým 15 minut v mísicím zařízení Turbula^R. Tím je granulát připraven k lisování na tablety.

15 b) Příprava granulované směs pro erodovatelnou vrstvu E

100 g směsi bude obsahovat následující množství složek, v závorce je uvedeno množství v mg na jednotku dávky:

20	Methylhydrochlorid Levodopa	21,6 g (50,20 mg)
	Carbidopa ve formě hydrátu	23,0 g (54,00 mg)
	Metahydrogensířičitan draselný	0,5 g (1,20 mg)
	Modrý lak (E 132) (Rohm, Pharma, Darmstadt, SRN)	0,1 g (0,20 mg)
	Glycerylpalmitostearát (Precirol ^R Ato)	5,0 g (11,60 mg)
25	Laktóza	43,0 g (100,10 mg)
	Polyvinylpyrrolidon (Plasdone ^R K29–32, GAF Corp., Wayne, NY, USA)	1,8 g (4,10 mg)
	Mastek	4,0 g (9,30 mg)
	Stearan hořčnatý	1,0 g (2,30 mg)

30 Navází se methylester Levodopa, Carbidopa, hydrogensířičitan draselný, modrý lak, Precirol^R a polovina množství laktózy na technických vahách. Směs se mísí 15 minut a pak zvlhčí roztokem 1,3 g polyvinylpyrrolidonu v 17 ml 95% ethanolu a vzniklá pasta se protlačí sítím s průměrem otvorů 710 mikrometrů. pak se granuluje zbývajících 21,35 g laktózy při použití roztoku 0,4 g polyvinylpyrrolidonu ve 4 ml 95% ethanolu. Oba granuláty se usuší v sušicí peci 12 hodin při teplotě 30 °C a pak se usušený materiál znovu protlačí sítím s průměrem otvorů 710 mikrometrů. Oba granuláty se smísí s mastkem a stearanem hořčnatým 15 minut v mísicím zařízení Turbula^R. Tím se získá směs, připravená k lisování.

40 c) Příprava granulované směsi pro dezintegrační vrstvu D.

100 g směsi obsahuje následující množství jednotlivých složek, v závorce je uvedeno množství v mg v jednotlivé dávce:

45	Methylhydrochlorid Levodopa	65,1 g (125,6 mg)
	Carbidopa ve formě hydrátu	14,0 g (27,0 mg)
	Eudralack ^R žlutý	0,5 g (1,00 mg)
	Polyvinylpyrrolidon (Plasdone ^R K29–32, GAF Corp., Wayne, NY, USA)	1,0 g (2,0 mg)
50	Mikrokrystalická celulóza (Avicel ^R PH102, FCM Corp., PA, USA)	10,2 g (19,6 mg)
	Mastek	4,1 g (7,9 mg)
	Stearan hořčnatý	1,0 g (2,0 mg)
	Sodná sůl zesítné karmelózy (Ac-Di-Sol ^R , FMC Corp., PA, USA)	4,1 g (7,9 mg)

Navází se methylester Levodopa, Carbidopa, žlutý Eudralack^R a mikrokrytalická celulóza. Práškový materiál se mísí 15 minut a pak se zvlhčí roztokem 1 g polyvinylpyrrolidonu v 10 ml 95% ethanolu. Vzniklá pasta se protlačí sítem s průměrem otvorů 710 mikrometrů. Granulát se 12 hodin suší v sušící peci při teplotě 30 °C a pak se protlačí tímtož sítem. Pak se granulát smísí s mastkem, stearanem hořečnatým a sodnou solí zesítené karmelózy 15 minut v mísicím zařízení Turbula^R. Tím se získá granulát připravený k lisování.

d) Příprava monolitického systému se třemi vrstvami.

Monolitický systém s třemi vrstvami byl připraven při použití tabletovacího stroje s jedinou raznicí (model EKO, Korsch, Berlin, SRN), šlo o konkávní kruhovou raznicí s průměrem 12 mm. Postup byl prováděn tak, že bylo naváženo příslušné množství práškové směsi pro každou vrstvu, a to 284 mg pro vrstvu R, 233 mg pro vrstvu E a 193 mg pro vrstvu D. Navážená množství jednotlivých směsí se uloží v pořadí RED a po předběžném mírném slisování se užije tlaku v rozmezí 2000 až 4000 kg/cm², čímž se získá monolitický systém se třemi vrstvami s dobrou mechanickou pevností, s teoretickou hmotností 710 mg a s tloušťkou přibližně 6,3 mm.

Příklad 2 Monolitický systém se třemi vrstvami DRE.

Byl připraven monolitický systém se třemi vrstvami, s následujícím pořadím jednotlivých vrstev: dezintegrační vrstva D, bobtnatelná vrstva R a erodovatelná vrstva E.

a) Příprava granulátu pro dezintegrační vrstvu D: Směs se připraví způsobem podle odstavce c) příkladu 1.

b) Příprava granulátu pro bobtnatelnou vrstvu R: Směs se připraví podle odstavce a) příkladu 1.

c) Příprava granulátu pro erodovatelnou vrstvu E: Směs se připraví podle odstavce b) příkladu 1.

d) Příprava monolitického systému se třemi vrstvami.

Monolitický systém s třemi vrstvami byl připraven při použití tabletovacího stroje s jedinou raznicí (model EKO, Korsch, Berlin, SRN), šlo o konkávní kruhovou raznicí s průměrem 12 mm. Postup byl prováděn tak, že bylo naváženo příslušné množství práškové směsi pro každou vrstvu, a to 284 mg pro vrstvu R, 233 mg pro vrstvu E a 193 mg pro vrstvu D. Navážená množství jednotlivých směsí se uloží v pořadí DRE a po předběžném mírném slisování se užije tlaku v rozmezí 2000 až 4000 kg/cm², čímž se získá monolitický systém se třemi vrstvami s dobrou mechanickou pevností, s teoretickou hmotností 710 mg a s tloušťkou přibližně 6,3 mm.

Příklad 3 Monolitický systém s třemi vrstvami RDE

Byl připraven monolitický systém se třemi vrstvami s následujícím pořadím vrstev: bobtnavá vrstva R, dezintegrační vrstva D a erodovatelná vrstva E.

a) Příprava granulované směsi pro bobtnavou vrstvu R: Směs se připraví stejným způsobem jako v odstavci a) příkladu 1.

b) Příprava granulované směsi pro dezintegrační vrstvu D. Směs se připraví podle odstavce c) příkladu 1.

c) Příprava granulované směsi pro erodovatelnou vrstvu E: Směs se připraví podle odstavce b) příkladu 1.

- d) Příprava monolitického systému se třemi vrstvami: Monolitický systém se připraví při použití tabletovacího stroje s jedinou raznicí (model EKO, Korsch, Berlin, SRN), šlo o konkávní kruhovou raznicí s průměrem 12 mm. Postup byl prováděn tak, že bylo naváženo příslušné množství práškového směsi pro každou vrstvu, a to 284 mg pro vrstvu R, 233 mg pro vrstvu E a 193 mg pro vrstvu D. Navážená množství jednotlivých směsí se uloží v pořadí RDE a po předběžném mírném slisování se užije tlaku v rozmezí 2000 až 4000 kg/cm², čímž se získá monolitický systém se třemi vrstvami s dobrou mechanickou pevností, s teoretickou hmotností 710 mg a s tloušťkou přibližně 6,3 mm.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Tableta pro řízené perorální podávání účinných látek se třemi vrstvami, a to dezintegrační vrstvou, erodovatelnou vrstvou a bobtnavou vrstvou, přičemž jde o dvě zevní vrstvy a jednu mezivrstvu, **vyznačující se tím**, že bobtnavá vrstva obsahuje methylester Levodopa a erodovatelná a dezintegrační vrstva obsahuje methylester Levodopa a Carbidopa.

20

2. Tableta podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že bobtnavá vrstva je uložena mezi erodovatelnou vrstvou a dezintegrační vrstvou.

25

3. Tableta podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že erodovatelná vrstva je vložena mezi bobtnavou vrstvu a dezintegrační vrstvu.

30

4. Tableta podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že dezintegrační vrstva obsahuje jako pomocné prostředky látky ze skupiny zesíťená karboxymethylcelulóza, karboxymethyl škrob, zesíťený polyvinylpyrrolidon, draselná sůl methakrylátdivinylbenzenu, škroby, cyklodextriny a deriváty těchto látek.

5. Tableta podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že obsahuje pomocné látky v množství 3 až 10 % hmotnostních.

35

6. Tableta podle nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že erodovatelná vrstva obsahuje pomocné látky ze skupiny polysyntetické glyceridy, polyvinylpyrrolidon, deriváty celulózy, polyvinylalkohol, cyklodextriny a deriváty těchto látek.

40

7. Tableta podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že obsahuje polosyntetické glyceridy v množství 3 až 15 % hmotnostních.

45

8. Tableta podle některého z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že bobtnavá vrstva obsahuje pomocné látky ze skupiny hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza a polyethylenoxid.

9. Tableta podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že bobtnavá vrstva dále obsahuje triacetin jako změkčovaadlo.

50

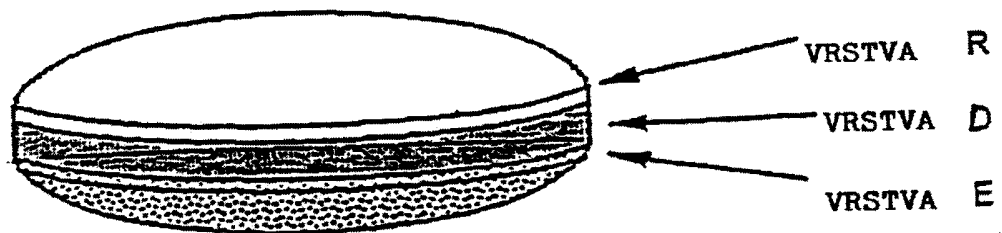
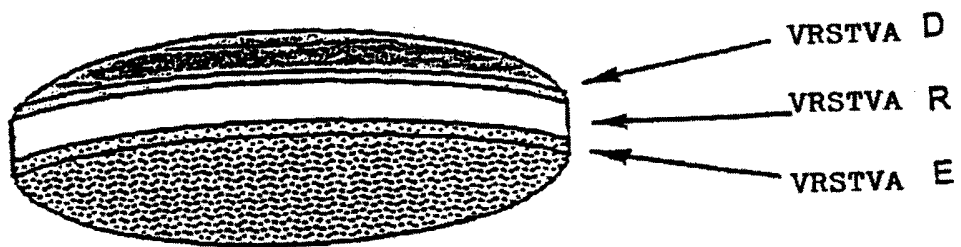
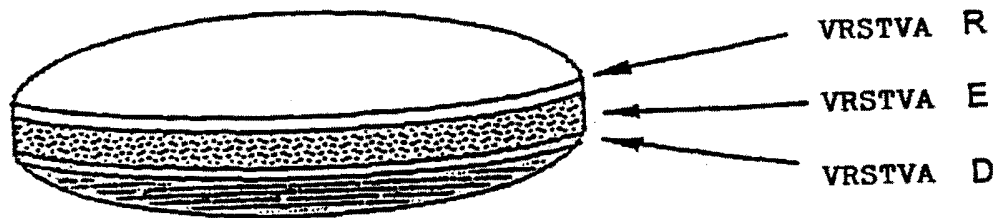
10. Způsob výroby tablety podle některého z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že se slisují granuláty jednotlivých jejích vrstev.

11. Tableta podle nároků 1 až 9 pro použití k léčení Parkinsonovy choroby.

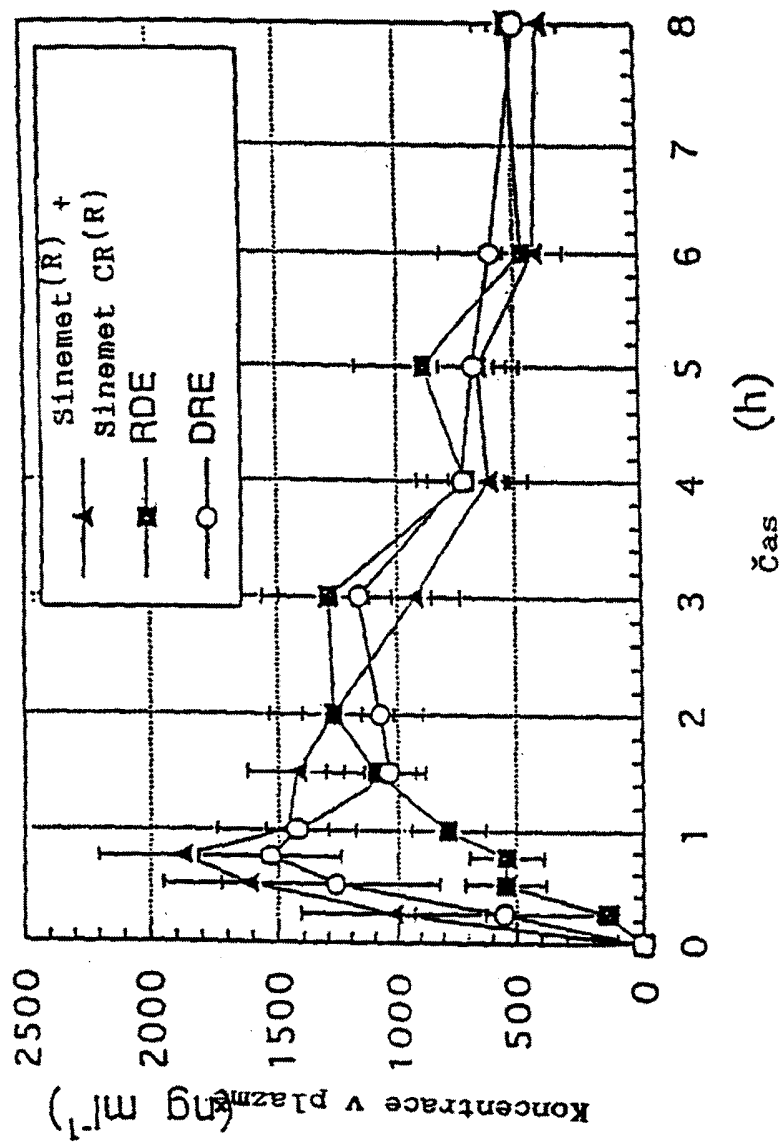
55

3 výkresy

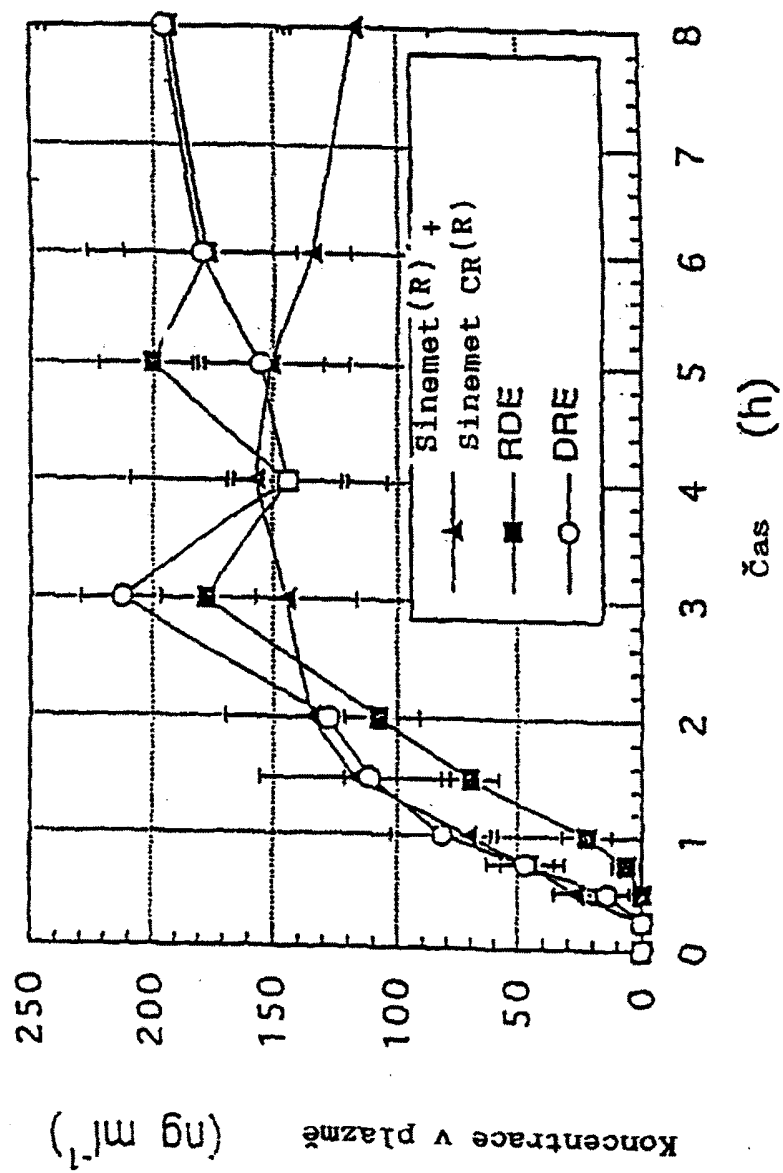
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Konec dokumentu
