PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2001 -4618

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 9/50
A 61 K 31/137
A 61 P 25/24

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.05.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.05.1999 20.05.1999 10.05.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/990406 1999/135028 2000/IE0000060**

(33) Země priority: **IE US WO**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/IE00/00060**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/71099**

(71) Přihlašovatel:
ELAN CORPORATION, PLC, Dublin, IE;

(72) Původce:
Jeary Theresa Ann, Athlone, IE;
Morrissey Catherine Ann, Cossan, IE;
Stark Paul, Athlone, IE;

(74) Zástupce:
Reichel Pavel Ing., Lopatecká 14, Praha 4, 14700;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Prostředky tvořené více částicemi s regulovaným uvolňováním selektivního inhibitoru opakované absorpce serotoninu

(57) Anotace:

Prostředek tvořený více částicemi s regulovaným uvolňováním selektivního inhibitoru opakované absorpce serotoninu (SSRI) pro orální podávání obsahuje částice uvedeného SSRI nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, povlečené polymerem regulujícím rychlost, který umožňuje regulované uvolňování uvedeného SSRI, po dobu ne kratší než 12 hodin, následující po orálním podání. prostředek, který obsahuje například fluvoxamin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, je vhodný pro podávání jednou nebo dvakrát denně. Prostředek může obsahovat směs dvou nebo více druhů částic, pelet nebo minitablet, které mají různé in vitro a/nebo in vivo charakteristiky uvolňování.

CZ 2001 - 4618 A3

2001-4618
06.02.02

Prostředky tvořené více částicemi s regulovaným uvolňováním selektivního inhibitoru opakované absorpce serotoninu

Oblast techniky

Tento vynález se týká farmaceutických prostředků s regulovaným uvolňováním, forem regulovaného uvolňování fluvoxaminu a jiných selektivních inhibitorů opakované absorpce serotoninu, pro ústní podávání.

Dosavadní stav techniky

Selektivní inhibitory opakované absorpce serotoninu, SSRIs (symbolizované fluoxetinem, fluvoxaminem, parexotinem a sertralinem) se používají mimo jiné, jako antidepresivní prostředky. Když se bude pojednávat o SSRIs, budou v následujícím popisu činěny odkazy souhrnně na fluvoxamin, pokud nebude uvedeno jinak.

Fluvoxamin maleát je selektivní inhibitor serotoninu s opakovanou zádrží (5HT), který patří k 2-aminoethyloxim-etherům z chemické řady arylalkylketonů. Je chemicky pojmenován jako 5-methoxy-4'-(trifluor-methyl)valerfenon--(E)-O-(2-aminoethyl)oxim maleát (1 : 1) a má empirický vzorec $C_{15}H_{21}O_2N_2F_3.C_4H_4O_4$. Fluvoxamin a ostatní oximethery jsou popsány v US patentové přihlášce č. 4 085 225 (společnosti US Philips Corp.). Popsány jsou tablety, čípky a inijekční přípravky.

Fluvoxamin se ukázal jako účinný při zmírnění příznaků deprese a při léčení nutkavé poruchy jednání. Jako fluvoxamin maleát, prodávaný pod ochrannou známkou Luvox (Solvay Pharmaceuticals Inc.), je běžně podáván ve

06.02.02

formě tablet (o obsahu 25 mg, 50 mg a 100 mg). Běžná léčba fluvoxaminem obvykle začíná 50 mg podávanými jako jednorázová dávka před spaním. Dávka se může postupně zvyšovat v 50mg přírůstcích každých 4 až 7 dní, podle toho jak jsou snášeny, dokud není dosažen maximální léčebný přínos, tak, aby dávka nepřesáhla 300 mg za den. Je záhodno, aby celková denní dávka více než 100 mg byla podávána ve dvou oddělených dávkách. Pokud dávky nejsou stejné, je větší dávka obvykle podávána před spaním.

Fluvoxamin je extensivně metabolizován játry a v moči vylučován ledvinami. Luvox® je předmětem jevu prvního extenzivního průchodu, který obvykle způsobuje absolutní biologickou dostupnost kolem 53 %. Obvykle mají jednorázové orální dávky Luvoxu® za výsledek špičkové hladiny v plazmě za 3 až 8 hodin po podávání. Poločas vyloučení fluvoxaminu z plazmy při ustáleném stavu po více orálních dávkách 100 mg/den je u zdravých, mladých dobrovolníků 15,6 hodiny.

Jak je uvedeno dříve, jsou v současné době běžné tablety fluvoxaminu postupně odměřovány do snesitelné dávky s maximálním léčebným přínosem, s tím, že dávky větší než 100 mg jsou podávány ve dvou oddělených dávkách. Postupné odměřování a nepříznivé jevy, které se vztahují k podávání dávek větších než 100 mg jednou denně, mohou snižovat naplnění patentu a zpožďují nástup léčebného přínosu.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného patentu je proto poskytnout prostředek s regulovaným uvolňováním selektivního inhibitoru opakované absorpce serotoninu (5HT).

06.02.02

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnout prostředek s regulovaným uvolňováním selektivního inhibitoru opakované absorpce serotoninu (SSRI), vhodný pro podávání průměrně ne častěji než ve dvanáctihodinových intervalech.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnout prostředek s regulovaným uvolňováním selektivního inhibitoru opakované absorpce serotoninu (SSRI), vhodný pro podávání jednou nebo dvakrát denně.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnout způsob léčby deprese a/nebo nutkavé poruchy jednání.

Vynález poskytuje prostředek tvořený více částicemi s regulovaným uvolňováním selektivního inhibitoru opakované absorpce serotoninu (SSRI) pro orální podávání, který obsahuje částice uvedeného SSRI nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli povlečené polymerem regulujícím rychlost, který umožňuje řízené uvolňování uvedeného SSRI po dobu ne kratší než asi 12 hodin po orálním podání.

Výhodně jsou těmito částicemi pelety nebo kuličky.

Dále, uvedené pelety výhodně obsahují jádro z řečeného SSRI nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, povlečené uvedeným rychlost uvolňování regulujícím polymerem, čímž se vytvoří membrána obklopující uvedené jádro a regulující rychlost uvolňování.

Podle jednoho ztělesnění je rychlost uvolňování regulující membrána zhotovena z větší části z farmaceuticky přijatelného, filmotvorného, vodou nerozpustného polymeru a popřípadě, z menší části z farmaceuticky přijatelného,

09.02.02

filmotvorného, vodou rozpustného polymeru, poměr uvedeného vodou nerozpustného polymeru k uvedenému vodou rozpustnému polymeru, když je vodou rozpustný polymer přítomný, je takový, aby účinně dovoloval dosažení rychlosti uvolňování SSRI, která umožňuje regulované uvolňování SSRI po dobu ne kratší než asi 12 hodin následujících po orálním podání.

Membrána se však může skládat z farmaceuticky přijatelného, filmotvorného, vodou nerozpustného polymeru. Alternativně, může membrána obsahovat směs rychlost uvolňování regulujících polymerů, která se skládá z větší části z farmaceuticky přijatelného, filmotvorného, vodou nerozpustného polymeru a z menší části z farmaceuticky přijatelného, filmotvorného, vodou rozpustného polymeru.

Polymery, které mohou být použity k tvorbě rychlost uvolňování regulující membrány jsou zde podrobněji popsány dále.

Podle zvláště výhodného ztělesnění obsahuje rychlost uvolňování regulující membrána amonio-methakrylátovaný kopolymer, jak je zde dále popsán.

Jádro může obsahovat organickou kyselinu, složku obsahující SSRI a organická kyselina je přítomna v poměru od 50 : 1 do 1 : 50.

Organická kyselina, když je použita, je výhodně vybrána z kyseliny adipové, kyseliny askorbové, kyseliny citronové, kyseliny fumarové, kyseliny jablečné, kyseliny jantarové a kyseliny vinné. Složka obsahující SSRI a organická kyselina, když je přítomna, jsou výhodně přítomné v poměru od 20 : 1 do 1 : 20 a výhodněji v poměru od 10 : 1 do 2 : 1.

08.02.02

Aktivní složka v prostředku může podle předkládaného vynálezu výhodně obsahovat jakýkoliv selektivní inhibitor opakované absorpce serotoninu. Zvláště výhodné aktivní složky pokud jde o použití v předkládaném vynálezu zahrnují složky vybrané z: kitalopramu, klomipraminu, fluoxetinu, fluvoxaminu, paroxetinu, sertralinu, trazodonu, venlafaxinu a zimeldinu, z nichž všechny v různých stupních vykazují opakovanou absorpci serotoninu.

Aktivní složky mohou být přítomny ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelných solí, jako jsou hydrochloridová nebo maleátová forma.

Dále, aktivní složka, tam, kde je použitelná, může být přítomna buď ve formě jednoho v podstatě opticky čistého enentiomeru nebo jako směs, racemická nebo jiná, enentiomerů.

Výhodným SSRI je fluvoxamin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Podle jednoho ztělesnění rychlost uvolňování SSRI z částic, když je měřena in vitro, za použití přístroje USP typu II, rozpouštěcího přístroje (míchaného), podle US Pharmacopoeia XXII v 0,05 M fosfátovém pufru při pH 6,8 v podstatě odpovídá následujícímu modelu rozpouštění:

a) po 0,5 hodiny měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 15 % z celkového množství SSRI;

b) po 1 hodině měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 25 % z celkového množství SSRI;

08.02.02

c) po 2 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než mezi 20 a 75 % z celkového množství SSRI;

d) po 4 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno mezi 75 % z celkového množství SSRI;

e) po 6 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 85 % z celkového množství SSRI.

Podle jiného ztělesnění rychlost uvolňování SSRI z částic, když je měřena in vitro, za použití přístroje USP typu II, rozpouštěcího přístroje (míchaného), podle US Pharmacopoeia XXII v 0,05 M fosfátovém pufru při pH 6,8 v podstatě odpovídá následujícímu modelu rozpouštění:

a) po 4 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 20 % z celkového množství SSRI;

b) po 6 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 45 % z celkového množství SSRI;

c) po 8 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno mezi 45 a 80 % z celkového množství SSRI;

d) po 10 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 70 % z celkového množství SSRI;

e) po 12 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 80 % z celkového množství SSRI.

Jádro popřípadě obsahuje mazivo, jako je například stearát sodný, stearát hořečnatý, kyselina stearová nebo mastek.

08.02.02

Jádro výhodně obsahuje SSRI nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a asociované organické kyseliny, když jsou přítomné, zalité v polymerním materiálu nebo pojivu, zde označovaném jako polymerní materiál, pokud není uvedeno jinak. Složka obsahující SSRI a polymerní materiál jsou výhodně přítomny v poměru od 1 : 1 do 100 : 1, výhodněji od 5 : 1 do 30 : 1. Polymerní materiál může být ve vodě rychle rozpustný nebo alternativně může být pro SSRI a vodu volně propustný. Avšak polymerní materiál může být také ve vodě nerozpustný nebo alternativně může být pro SSRI a vodu mírně propustný. Mohou být také použity směsi jakýchkoliv z dříve uvedených polymerů, za předpokladu, že použitý(é) polymer(y) účinně zajišťují, že všechen SSRI je zabalený do jádra. Poměr vodou rozpustného/volně prostupného k vodou nerozpustnému/mírně prostupnému polymeru může být vymezen pomocí určité kombinace vybraných polymerů.

Jádro výhodně obsahuje:

a) práškovou směs obsahující SSRI nebo jeho faramceuticky přijatelnou sůl, organickou kyselinu vybranou z kyseliny adipové, kyseliny askorbové, kyseliny citronové, kyseliny fumarové, kyseliny jablečné, kyseliny jantarové a kyseliny vinné;

b) farmaceuticky přijatelný polymerní materiál, přičemž je uvedený polymerní materiál přítomen v množství účinně zajišťujícím, že všechna prášková směs je zabalena v jádře;

Jádro může obsahovat vrstvy uvedené práškové směsi a uvedeného polymerního materiálu navrstvené na sobě.

08.02.02

Výraz vodou rozpustný polymer, jak je používán zde, zahrnuje polymery, které jsou pro vodu volně prostupné, jako je Eudragit RL. Podobně výraz vodou nerozpustný polymer, jak je používán zde, zahrnuje polymery, které jsou pro vodu mírně prostupné, jako je Eudragit RS.

Vodou rozpustným polymerem je výhodně polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, methylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza nebo polyethylenglykol, nebo jejich směs.

Vodou nerozpustným polymerem je vhodně ethylcelulóza, acetát celulózy, propionát celulózy (nižší, střední nebo vyšší molekulové hmotnosti), acetopropionát celulózy, acetobutyrát celulózy, acetoftalát celulózy, triacetát celulózy, poly(methylmethakrylát), poly(ethylmethakrylát), poly(butylmethakrylát), poly(isobutylmethakrylát) a poly(hexylmethakrylát), poly(isodecylmethakrylát), poly-(laurylmethakrylát), poly(fenylmethakrylát), poly(methyl-akrylát), poly(isopropylakrylát), poly(isobutylakrylát), poly(oktadecylakrylát), poly(ethylen), poly(ethylen) o nízké hustotě, poly(ethylen) o vysoké hustotě, poly(ethylenoxid), poly(ethylentereftalát), poly(vinylisobutylether), poly-(vinylacetát), poly(vinylchlorid) nebo polyurethan nebo jejich směs.

Vhodným polymerem, který je volně propustný pro fluvoxamin a vodu je polymer prodávaný pod ochrannou známkou Eudragit® RL. Vhodným polymerem, který je mírně propustný pro fluvoxamin a vodu je polymer prodávaný pod ochrannou známkou Eudragit® RS nebo polymer jehož propustnost je závislá na pH, jako jsou polymery prodávané pod ochrannými známkami Eudragit® L, Eudragit® S nebo Eudragit® E. Polymery typu Eudragit® jsou

08.02.02

polymerní lakové látky založené na akrylátu a/nebo methakrylátech.

Polymerní materiály prodávané pod ochrannými známkami Eudragit® RL a Eudragit® RS jsou polymerní pryskyřice obsahující kopolymery esterů akrylové a methakrylové kyseliny s nízkým obsahem kvarterních amoniových skupin (jak jsou popsány v brožuře "Eudragit®" společnosti Rohm Pharma GmbH (1985)). Tyto amoniové skupiny jsou přítomny jako soli a poskytují zvýšení propustnosti lakových filmů. Eudragit® RL a RS jsou respektive volně propustné (RL) a mírně propustné (RS), nezávisle na pH. Eudragit® L je aniontový polymer syntetizovaný z kyseliny methakrylové a methylesteru kyseliny methakrylové. Je nerozpustný v kyselinách a čisté vodě. Stává se rozpustným při neutrálních až slabě alkalických podmínkách. Propustnost Eudragitu® L závisí na pH. Nad pH 5,0 se polymer stává více a více propustným. (Eudragit® L je popsán v brožuře "Eudragit® L" společnosti Rohm Pharma GmbH (1986)).

Polymery Eudragit® S a Eudragit® L mohou být kombinovány v jednom potahovém filmu v jakémkoliv poměru. Použitím kombinace polymerů teoreticky vede k povlékacím filmům, které jsou rozpustné při pH mezi určitými pH, při kterých jsou rozpustné Eudragit® L a Eudragit® S.

Polymerní materiál jádra se může skládat pouze z Eudragitu® RS jak je dále vysvětleno na příkladu.

SSRI, organická kyselina, když je přítomna, a polymerní materiál jsou výhodně navrstveny na centrálním inertním jádře. Jádro se výhodně skládá z neupravovaných kuliček cukru/škrobu, které mají střední průměr v rozmezí od 0,4 do

08.02.02

0,85 mm, obvykle od 0,71 do 0,85 mm, pokud jde o prostředek, ve kterém není přítomna organická kyselina, a obvykle od 0,6 do 0,71 mm, pokud jde o prostředek, ve kterém je přítomna organická kyselina. Skutečná velikost kuliček se může pohybovat v širokém rozmezí v závislosti na obsahu účinné látky/organické kyseliny žádoucí pro specifický prostředek. Jádro může být navrstveno v běžné povlékací pánvi. Alternativně mohou být na centrální inertní jádro navrstveny SSRI, organická kyselina a polymerní materiál, jak je zde dříve popsáno, v automatickém povlékacím systému, například CF granulátoru. Jádro může k složkám uvedeným dříve, také obsahovat další složky, jako jsou disperzní činidlo, kluzné činidlo a/nebo povrchově aktivní činidlo.

Polymerní povlak používaný k vytvoření membrány regulující rychlost uvolňování může také obsahovat jedno nebo více pomocných činidel vybraných ze skupiny plnivo, plastifikační činidlo a odpěňovadlo.

Typická plniva zahrnují mastek, sublimovaný kysličník křemičitý, glycerylmonostearát, stearát hořečnatý, stearát vápenatý, kaolin, koloidní kysličník křemičitý, sádru, mikronizovaný kysličník křemičitý a trikřemičitan hořečnatý.

Výhodným plnivem je mastek.

Množství použitého plniva je od asi 2 % do asi 500 % hmotnostních, výhodně od 100 do 450 %, výhodněji od 410 do 440 %, vztaženo na celkovou suchou hmotnost polymeru.

Polymerní povlak může také obsahovat materiál, který zlepšuje zpracování polymerů. Takové materiály jsou obecně označovány jako "plastifikátory" a zahrnují například,

adipáty, azeláty, benzoáty, citráty, isoebukáty, ftaláty, sebakáty, stearáty a gylkoly.

Typické plastifikátory zahrnují acetylované monoglyceridy, butylftalylbutylglykolát, dibutylvinan, diethylftalát, dimethylftalát, ethylftalylethylglykolát, glycerin, ethylenglykol, propylenglykol, triacetincitrát, triacetin, tripropinoin, diacetin, dibutylftalát, acetylmonoglycerid, polyethylenglykoly, ricinový olej, triethylcitrát, polyhydrované alkoholy, acetátestery, glyceroltriacetát, acetyltriethylcitrát, dibenzylftalát, dihexylftalát, butyloktylftalát, diisononylftalát, dioktylazelát, epoxidizovaný talát, triisooktyltrimelitát, diethylhexylftalát, di-n-oktylftalát, di-isooktylftalát, di-isodecylftalát, di-n-undecylftalát, di-n-tridecylftalát, tri--2-ethylhexyltrimelitát, di-2-ethylhexyladipát, di-2--ethylhexylsebakát, di-2-ethylhexylazelát, dibutylsebakát, glycerylmonokaprylát a glycerylmonokaprát.

Výhodným plastifikátorem je dibutylsebakát.

Množství použitého plastifikátoru je výhodně od asi 10 % do 50 %, nejvýhodněji asi 20 %, vztaženo na hmotnost suchého polymeru.

Příkladem odpěňovadla je Simethikon. Množství použitého odpěňovadla při povlékání je výhodně od 0 % do 0,5 % konečného prostředku.

Množství polymeru použitého při vytváření částic je stanoveno požadovanými doručovacími vlastnostmi, včetně množství léčiva, které má být doručeno, požadované rychlosti uvolňování a velikosti částic. Membránu tvořící polymery jsou

na jádro nanášeny od 10 do 100 % hmotnostního přírůstku, výhodně od 25 do 70 % hmotnostního přírůstku představovaného polymerem. Membrána na částicích, regulující rychlost, představuje, včetně všech jejích pevných složek, jako jsou kopolymer, plnivo, plastifikátor a pomocných aditiv a činidel usnadňujících zpracování, na jádrech od asi 11 do 450 % hmotnostního přírůstku, výhodně od 30 % do 160 % hmotnostního přírůstku. Polymerní vrstva může být nanášena pomocí jakéhokoliv známého způsobu, včetně aplikace nástřiku. Nástřik může být prováděn za použití povlékacího zařízení s fluidizovaným ložem (výhodně Wursterovým povlékáním) nebo v systému s povlékací pánví.

Povlečená jádra jsou po aplikaci polymerní vrstvy(vrstev) sušena nebo vytvrzována. „Vytvrzování" znamená, že částice se udržují na regulované teplotě po dobu dostatečnou k zajištění stabilních rychlostí uvolňování. Vytvrzování může být prováděno například v peci nebo v sušičce s fluidizovaným ložem. Vytvrzování může být prováděno při jakékoliv teplotě, vyšší než teplota místnosti.

Na polymerní povlak může být aplikováno těsnící činidlo nebo bariérová vrstva.

Těsnící činidlo nebo bariérová vrstva může být na polymerní povlak aplikována, aby zabránila aglomeraci částic.

Jádro je výhodně povlečeno polymerní membránou regulující rychlost uvolňování, která obsahuje nejméně jeden polymerní materiál, podle dříve uvedeného popisu. Jádro může být povlečeno do jakéhokoliv stupně povlečení, který je dostatečný k zajištění požadované rychlosti uvolňování.

08.02.02

Membrána regulující rychlost uvolňování může obsahovat jeden polymer nebo směs dvou nebo více polymerů.

Pokud jde o jádro, je vodou nerozpustný polymer membrány, jakýkoliv z polymerů popsaných zde dříve a zahrnuje polymery, které jsou mírně propustné nebo nepropustné pro vodu, jak je zde popsáno dříve.

Podobně pokud jde o jádro, je vodou rozpustný polymer membrány, jakýkoliv z polymerů popsaných zde dříve a zahrnuje polymery, které jsou pro vodu volně prostupné, jak je popsáno zde dříve.

Amoniované kopolymery methakrylátu, které zahrnují polymery prodávané pod ochrannou známkou Eudragit® RS a Eudragit® RL společností Rohm & Haas, na které jsou uvedeny odkazy dříve, jsou zvláště vhodné pro použití v membráně regulující rychlost uvolňování v prostředcích podle tohoto vynálezu. Tyto polymery jsou nerozpustné v čisté vodě, zředěných kyselinách, roztocích pufrů nebo trávicích tekutinách v celém fyziologickém rozmezí pH. Filmy bobtnají ve vodě (a trávicích tekutinách nezávisle na pH). V nabobtnalém stavu jsou pak propustné pro vodu a rozpuštěné aktivní složky. Propustnost filmů závisí na poměru ethylakrylátových (EA), methylmethakrylátových (MMA) a trimethylamonioethylmethakrylátchloridových (TAMCl) skupin v polymeru. Tyto polymeru mají poměry EA : MMA : TAMCl 1 : 2 : 0,2 (Eudragit® RL) a jsou propustnější než polymery s poměry 1 : 2 : 0,1 (Eudragit® RS). Filmy z Eudragitu® RL jsou popsány jako „nerozpustné filmy s vysokou propustností" a filmy z Eudragitu® RS jsou popsány jako „nerozpustné filmy s nízkou propustností".

Formy orálních dávek prostředku s regulovaným uvolňováním SSRI podle tohoto vynálezu mohou být ve formě prostředku tvořeného více částicemi nebo tablet. Termín „tvořený více částicemi", jak je používán zde, zahrnuje oddělené částice, pelety, minitablety a jejich směsi nebo kombinace. Forma orální dávky tvořené více částicemi může podle tohoto vynálezu obsahovat směs dvou nebo většího počtu částic, pelet nebo minitablet, které mají různé in vitro a/nebo in vivo charakteristické vlastnosti uvolňování. Například forma orální dávky tvořené více částicemi může obsahovat směs složky s okamžitým uvolněním a složky s regulovaným uvolněním obsažené ve vhodné kapsli, například tvrdých nebo měkkých želatinových kapslích. Jestliže je prostředek tvořený více částicemi naplněn do kapsle, může být podáván pomocí nabobtnání kapsle nebo otevřením uvedené kapsle a roztroušením obsahu v potravě. Alternativně může být prostředek tvořený více částicemi podáván v sáčku.

Částice a jeden nebo více materiálů pomocných vehikul, mohou být slisovány do formy tablet, jako jsou vícevrstvové tablety. Obvykle může vícevrstvová tableta obsahovat dvě vrstvy, které mohou obsahovat stejné nebo různé úrovně aktivní složky, která má stejné nebo různé charakteristiky uvolňování nebo mohou v každé vrstvě obsahovat odlišnou aktivní složku. Taková vícevrstvová tableta může být popřípadě povlečena polymerem s regulovaným uvolňováním, tak, že navíc poskytuje vlastnosti regulovaného uvolňování.

Jak je uvedeno dříve, prostředky s regulovaným uvolňováním SSRI a formy orální dávky mohou podle předkládaného vynálezu obsahovat pomocná vehikula, jako jsou například ředidla, maziva, povrchově aktivní činidla, činidla usnadňující rozpad, plastifikátory, činidla proti slepování,

08.02.02

kalicí činidla, pigmenty, příchuti a podobné látky. Jak bude oceněno osobami kvalifikovanými v oboru, přesný výběr vehikul a jejich relativní množství závisí na konečné formě orální dávky, do které je prostředek s regulovaným uvolňováním SSRI zabudován.

Vhodná ředidla zahrnují například farmaceuticky přijatelná inertní plniva, jako jsou mikrokrystalická celulóza, laktóza, dihydrogenfosforečnan vápenatý, sacharidy a/nebo směsi jakýchkoliv z předchozích. Příklady ředidel zahrnují mikrokrystalické celulózy, jako jsou celulózy prodávané pod ochrannou známkou Avicel, včetně například Avicel pH101, Avicel pH102, Avicel pH112, Avicel pH200, Avicel pH301 a Avicel pH302, laktózy, jako jsou mnohydrát laktózy, anhydrid laktózy a Farmatosa DCL21 (Farmatosa je ochranná známka), včetně anhydridové, monohydrátové a rozprašováním sušených forem, dihydrogenfosforečnan vápenatý, jako jsou Emkompress (Emkompres je ochranná známka), mannitol, škrob, sorbitol, sacharóza a glukóza.

Vhodnými mazivy, včetně činidel, která působí na tekutost prášku určeného k lisování, jsou například koloidní kysličník křemičitý, jako jsou Aerosil 200 (Aerosil je ochranná známka), mastek, kyselina stearová, stearát hořečnatý, stearát vápennatý a stearylfumarát sodný.

Vhodná činidla usnadňující rozpad zahrnují například lehce zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, obilný škrob, bramborový škrob, kukuřičný škrob a upravované škroby, zesíťovanou karmelózu sodnou, zesíťovaný povidon, natrium glykolát škrobu a jejich kombinace a směsi.

08.02.02

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu je poskytován prostředek s regulovaným uvolňováním SSRI pro orální podávání, který obsahuje směs částic, jak je zde popsáno dříve.

Podle ještě dalšího aspektu tohoto vynálezu je poskytován prostředek s regulovaným uvolňováním SSRI pro orální podávání obsahující směs částic, jak je zde popsáno dříve, ve směsi s formou okamžitě uvolňující SSRI nebo s její farmaceuticky přijatelnou solí tak, aby bylo zajištěno rychlé dosažení účinných terapeutických hladin v krvi.

Výhodně, forma okamžitě uvolňující SSRI zahrnuje pelety, podle dříve uvedeného popisu, bez uvedené, rychlost uvolňování regulující membrány.

Podle jednoho ztělesnění rychlost uvolňování SSRI z prostředku, když je měřena in vitro za použití rozpouštěcího (míchaného) přístroje USP typ II podle US Pharmacopoeia XXII v 0,05M fosfátovém pufru při pH 6,8 v podstatě odpovídá následujícímu modelu rozpouštění:

a) po 1 hodině měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 20 % z celkového množství SSRI;

b) po 2 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 60 % z celkového množství SSRI;

c) po 4 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 20 % z celkového množství SSRI;

d) po 6 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 35 % z celkového množství SSRI;

08.02.02

e) po 8 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 50 % z celkového množství SSRI;

f) po 10 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 70 % z celkového množství SSRI; a

g) po 12 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 75 % z celkového množství SSRI.

Podle jiného ztělesnění rychlost uvolňování SSRI z prostředku, když je měřena in vitro za použití rozpouštěcího (míchaného) přístroje USP typ II podle US Pharmacopoeia XXII v 0,05M fosfátovém pufru při pH 6,8, v podstatě odpovídá následujícímu modelu rozpouštění:

a) po 1 hodině měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 20 % z celkového množství SSRI;

b) po 2 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 45 % z celkového množství SSRI;

c) po 4 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno mezi 20 a 70 % z celkového množství SSRI;

d) po 6 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno mezi 35 a 85 % z celkového množství SSRI;

e) po 8 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 50 % z celkového množství SSRI;

f) po 10 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 70 % z celkového množství SSRI; a

08.02.02

g) po 12 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 75 % z celkového množství SSRI.

Podle ještě dalšího ztělesnění rychlost uvolňování SSRI z prostředku, když je měřena in vitro za použití rozpouštěcího (míchaného) přístroje USP typ II podle US Pharmacopoeia XXII v 0,05M fosfátovém pufru při pH 6,8 v podstatě odpovídá následujícímu modelu rozpouštění:

a) po 2 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 50 % z celkového množství SSRI;

b) po 6 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 35 % z celkového množství SSRI;

c) po 22 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 80 % z celkového množství SSRI.

Prostředek pro podávání jednou za den může obsahovat směs formy s regulovaným uvolňováním, jak je zde dříve popsáno, společně s až 75 % hmotnostními formy okamžitě uvolňující uvedený SSRI, výhodně asi od 10 do 50 % hmotnostních.

Podle ještě dalšího aspektu tohoto vynálezu je poskytován způsob léčení deprese, nutkavé poruchy jednání nebo jiných stavů léčitelných pomocí SSRI, zahrnující podávání pacientovi, trpícímu jedním z uvedených stavů, terapeuticky účinného množství prostředku tvořeného více částicemi s regulovaným uvolňováním SSRI.

06.02.02

Aby se původci vyhnuli opakování, popisují tento vynález v dalších podrobnostech s ohledem na fluvoxamin jako specifický příklad.

Popis obrazů

Obr. 1 představuje graf znázorňující % léčiva uvolněného proti času (h) pro kapsle s regulovaným uvolňováním z příkladu 2.

Obr. 2 představuje graf koncentrace fluvoxaminu v plazmě (ng/ml) po podání jednorázové dávky řady prostředků připravených podle tohoto vynálezu proti času (h) ve srovnání s průběhem koncentrace v plazmě pro tablety prodávané pod ochrannou známkou Luvox, jak je popsáno v příkladu 3.

Obr. 3 představuje graf koncentrace fluvoxaminu v plazmě (ng/ml) vynesené proti času (h) za podmínek hladovění a nasycení jak jsou popsány v příkladu 4.

Obr. 4 představuje graf koncentrace fluvoxaminu v plazmě (ng/ml) za podmínek ustáleného stavu pro produkt C, jak je připraven v příkladu 1, vynesené proti času (h) ve srovnání s průběhem pro plazmu pro tablety, které jsou prodávány pod ochrannou známkou Luvox, jak je popsáno v příkladě 5.

Obr. 5 představuje graf koncentrace fluvoxaminu v plazmě (ng/ml) za podmínek ustáleného stavu pro produkt D, jak je připraven v příkladu 1, vynesené proti času (h) ve srovnání s průběhem pro plazmu pro tablety, které jsou prodávány pod ochrannou známkou Luvox, jak je popsáno v příkladě 6.

08.02.02

Vynález bude dále vysvětlen pomocí následujících příkladů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava čtyř fluvoxaminových prostředků tvořených více částicemi s regulovaným uvolňováním

Výroba kuliček naplněných léčivem

Vyrobí se dvě šarže léčivem naplněných kuliček, 1 a 2 respektive, a podrobnosti o jejich složení jsou uvedeny v tabulce 1. Šarže 2 se vybere pro přípravu kuliček s regulovaným uvolňováním (CR). Tato šarže se vybrala proti šarži 1, protože ta vykazuje rychlejší uvolňování léčiva a tudíž se zdá vhodnější jako podíl s okamžitým uvolňováním (IR).

Tabulka 1

Detailní údaje o složení kuliček naplněných fluvoxaminovým léčivem

08.02.02

Šarže č.	1	2
Složení	(kg)	(kg)
Fluvoxamin maleát	12,450	12,450
Mastek (% aktivní složky)	3,550 28,5 %	3,550 28,5 %
Celkem	16,000	16,000
Neupravované zárodky jader (0,71 až 0,85 mm)	5,000	5,000
Eudragit® RS (12,5 % suchého polymeru)	1,618	1,413

Kuličky naplněné léčivem se vyrábí mícháním fluvoxaminmaleátu a mastku po 5 minut do homogenizace prášku v míchačce E 5904 Blender. Homogenním práškem a Eudragitem® RS nastříkané cukerné zárodky se současně skládají do neupravovaných zárodků jader. Kuličky se suší v peci při 55 °C po 20 hodin do odstranění rozpouštědla. Kuličky se pak pro odstranění aglomerátů prosívají.

Takto vyrobené léčivem naplněné kuličky se hodnotí pokud jde o sílu a rozpustnost. Zkoušení rozpustnosti se provádí na přístroji USP 2, při použití 900 ml fosfátového pufru o pH 6,8 a rychlosti míchání 50 otáček za minutu. Všechny zkoušky se 6-krát opakují.

Tabulka 2 udává podrobnosti o výsledcích zkoušky síly. Vztaženo na výsledky zkoušky síly, při použití neupravovaných zárodků o průměru 0,71 až 0,85 mm se dosáhne 53% naplnění léčivem.

Tabulka 2

08.02.02

Výsledky zkoušky síly pro kuličky naplněné 100 mg fluvoxaminového léčiva

Šarže č.	Skutečná síla (mg/g)
1	537,6
2	530,1

Výsledky zkoušky rozpustnosti se souhrnně uvádějí v tabulce 3. Výsledky vyhovují USP specifikaci pro produkty s okamžitým uvolňováním z kterých se ≥ 75 % uvolní během 45 minut (např. šarže 1 po 45 minutách se uvolní 97,2 %; šarže 2 po 45 minutách se uvolní 99,1 %). Díky této skutečnosti, že šarže 2 vykazuje lepší průběh rozpouštění, se tato šarže vybrala pro povlékání k přípravě kuliček s regulovaným uvolňováním.

Tabulka 3

Výsledky zkoušky rozpustnosti pro kuličky naplněné 100 mg fluvoxaminového léčiva

Šarže č.	1	2
Čas (min)	Uvolněné %	
15	87,0	88,7
30	93,9	96,1
45	97,2	99,1
60	97,1	99,7
120	99,2	101,6

Výroba kuliček s regulovaným uvolňováním

08.02.02

Kuličky s regulovaným uvolňováním se vyrobí pomocí povlékání kuliček naplněných léčivem polymerem. Povlékací roztok polymeru a mastek se nanášejí současně v řízených poměrech. Nanášením mastku se v této první fázi zabraňuje aglomeraci kuliček během procesu povlékání.

Během procesu se odebírají vzorky kuliček při 4%-ní, 6%-ní, 8%-ní, 10%-ní, 12%-ní a 15%-ní úrovni polymerního povlaku.

Podrobnosti o složení se pro vyrobenou šarži uvádějí v tabulce 4. Podrobnosti o složení polymerního povlaku pro CR kuličky se 100 mg fluvoxaminu se souhrně uvádějí v tabulce 5. Fáze zahrnuté do výroby kuliček s regulovaným uvolňováním jsou následující, kuličky naplněné léčivem se povlékají v povlékacím zařízení CF750 Coater za použití povlékacího roztoku polymeru připraveného z Eudragitu® RS s isopropylalkoholem (IPA) a dibutylsebakátem (DBS) jako plastifikátorem, za přítomnosti mastku pro zabránění aglomeraci. Kuličky se suší v peci při 55 °C po 20 hodin do odstranění rozpouštědla. Kuličky se pak pro odstranění aglomerátů z kuliček s regulovaným uvolňováním prosívají.

Tabulka 4

Detaily o složení CR kuliček se 100 mg fluvoxaminu

09.02.02

Složení	Kg
fluvoxaminové IR kuličky	15,000
Mastek (% suchého polymeru)	9,0669 (504,5)
Povlékací roztok Eudragit® RS + DBS (6,17 % suchého polymeru)	29,1625 (1,797)

Tabulka 5

Detaily o složení polymeru používaného při výrobě CR kuliček se 100 mg fluvoxaminu

Povlékací roztok	Eudragit® RS + plastifikátor
Složení	(kg)
Eudragitu® RS (12,5)	18,000
IPA	18,000
DBS	0,450
Celkem	36,450

Zkoušky síly a rozpustnosti se provádí na vyráběných CR kuličkách (tj. 4%, 6%, 8%, 10%, 12% a 15%). Zkouška rozpustnosti se provádí za použití přístroje USP 2, s 900 ml fosfátového pufru o pH 6,8 a rychlosti míchání 50 otáček za minutu. Zkouška se provádí po 22 hodin.

Výsledky zkoušky síly jsou shrnuty pro CR kuličky obsahující 100 mg fluvoxaminu v tabulce 6. Z těchto tablek je zřejmé, že jak se zvyšuje procento polymerního povlaku, snižuje se síla (4%-ně povlečené kuličky mají sílu 464,8 mg/g ve srovnání s 295,9 mg/g pro 15%-ně povlečené kuličky). Tento získaný výsledek se očekával, jelikož hodnoty síly jsou

08.02.02

počítány na základě skutečné síly aktivní složky na konečnou váhu kuličky (mg/g).

Tabulka 6

Výsledky zkoušky síly CR kuliček obsahujících 100 mg fluvoxaminu

	Polymerní povlak				
% hmotnost/hmotnost	4,0	8,0	10,0	12,0	15,0
Síla (mg/g)	464,8	386	353	329,6	295,9

Výsledky rozpuštěcí zkoušky se souhrnně uvádějí v tabulce 7

Tabulka 7

Výsledky zkoušky rozpouštění fluvoxaminových 100mg CR kuliček

% povlaku	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	15,0
Čas (h)	uvolněná %					
0,5	4,3	2,2	2,7	0,8	1,0	1,1
1,0	15,6	2,8	3,2	1,7	1,8	1,9
2,0	62,3	8,4	5,3	2,0	1,7	1,5
4,0	93,2	48,7	6,6	2,1	1,8	1,7
6,0	96,5	83,2	26,2	6,5	3,4	2,5
8,0	98,4	92,9	59,8	23,2	4,1	2,4
10,0	97,6	96,3	78,3	41,8	11,3	2,7
22,0	100,1	100,8	96,5	98,8	83,3	56,2

08.02.02

Příprava CR kapslí se 100 mg fluvoxamin maleátu

Želatinové kapsle bílá/bílá zakalená dvou velikostí se naplní dvojí náplní za použití zapouzdřovače značky Bosch (E5572). Pro všechny čtyři produkty se vyberou šarže velikosti 600 g. Omezení na zařízení Bosh se nastaví tak, aby naplnil požadované procento každého ze dvou typů kuliček s regulovaným uvolňováním. Tabulky 8A a 8B ukazují detaily složení CR kapslí se 100 mg fluvoxamin maleátu. Produkty se označují jako A, B, C a D.

Tabulka 8A

Detaily složení CR kapslí se 100 mg fluvoxamin maleátu

Produkt č.	A			B		
Složení	%	mg/kapsle	velikost šarže (kg)	%	mg/kapsle	velikost šarže (kg)
4%-ně povlečené fluvox. CR kuličky	100	215,15	0,600	60	129,0	0,360
6%-ně povlečené fluvox. CR kuličky	-	-	-	40	96,2	0,240

08.02.02

Pokračování tabulky 8A

Produkt č.	A			B		
Složení	%	mg/kapsle	velikost šarže (kg)	%	mg/kapsle	velikost šarže (kg)
8%-ně povlečené fluvox. CR kuličky	-	-	-	-	-	-
Celkem	100	215,15	0,600	100	225,2	0,600

Tabulka 8B

Detaily složení CR kapslí se 100 mg fluvoxamin maleátu

Produkt č.	C			D		
Složení	%	mg/kapsle	velikost šarže (kg)	%	mg/kapsle	velikost šarže (kg)
4%-ně povlečené fluvox. CR kuličky	62	133,40	0,372	40	86,06	0,240
6%-ně povlečené fluvox. CR kuličky	-	-	-	-	-	-

08.02.02

Pokračování tabulky 8B

Produkt č.	C			D		
Složení	%	mg/kapsle	velikost šarže (kg)	%	mg/kapsle	velikost šarže (kg)
8%-ně povlečené fluvox. CR kuličky	38	98,45	0,228	60	155,44	0,360
Celkem	100	231,85	0,600	100	241,5	0,600

Aby se pro tři z produktů získaly požadované rychlosti rozpouštění „smíchaly" se pomocí dvojitého plnění dvě různé úrovně polymerních povlaků.

Zkoušky síly a rozpustnosti se provádějí na vyráběných CR kapslích. Zkouška rozpustnosti se provádí za použití přístroje USP 2, s 900 ml fosfátového pufru o pH 6,8 a rychlosti míchání 50 otáček za minutu. Zkouška se provádí po 22 hodin.

Tabulka 9 souhrnně uvádí výsledky zkoušky síly pro kapsle s obsahem 100 mg. Výroba kapslí je úspěšná, protože všechny šarže kapslí mají hodnotu síly vyšší než 97 %.

Tabulka 9

Výsledky zkoušky síly pro CR kapsle s obsahem 100 mg fluvoxaminu

08.02.02

Produkt č.	Skutečná síla (mg/g)
A	97,6
B	99,0
C	98,4
D	99,6

Tabulka 10 zobrazuje výsledky zkoušky rozpustnosti pro kapsle o obsahu 100 mg. Výsledky potvrzují, že dvojité plnění je přijatelným způsobem „míchání" kuliček s různou úrovní polymerního povlaku. Také použité kombinace jsou úspěšné v tom, že odpovídají předpovídané simulaci.

Tabulka 10

Výsledky zkoušky rozpustnosti pro CR kapsle s obsahem 100 mg fluvoxaminu

Produkt č.	A	B	C	D
Čas (h)	uvolněné %			
0,5	5,1	2,85	2,75	3,15
1,0	15,8	8,8	7,85	5,35
2,0	63,4	41,35	35,7	25,7
4,0	91,6	79,55	69,95	51,55
6,0	97,3	93,1	84,55	71,0
8,0	98,9	95,8	91,5	82,75
10,0	100,5	99,65	96,1	90,85
12,0	98,6	98,9	100,85	102,85

Příklad 2

Výroba dalších kapslí s regulovaným uvolňováním

Výroba kuliček naplněných léčivem

08.02.02

Kuličky naplněné léčivem se připraví podle popisu v příkladu 1, kromě toho, že se kuličky suší v peci při 55 °C po 18 hodin. Prosetí se provádí na sítech o velikostech ok 0,98 mm a 1,5 mm. Detaily o složení se uvádějí v tabulce 11.

Tabulka 11

Detaily o tváření kuliček naplněných fluvoxaminem

Šarže č.	3	4
Složení	(kg)	(kg)
Fluvoxamin maleát	12,450	12,450
Mastek (% aktivní složky)	3,550 28,5 %	3,550 28,5 %
Celkem	16,000	16,000
Neupravované zárodky jader	5,000 (0,71 až 0,85 mm)	5,000 (0,71 až 0,85 mm)
Eudragit® RS (12,5 % suchého polymeru)	1,316	1,413

Vyrobené kuličky naplněné léčivem se hodnotí z hlediska síly a rozpustnosti.

Zkouška rozpustnosti se provádí za použití přístroje USP 2, s 900 ml fosfátového pufru o pH 6,8 a rychlosti míchání 50 otáček za minutu. Všechny zkoušky, které se provádějí za využití detekce pomocí ultrafialového záření se 6-krát opakují.

Tabulka 12 zobrazuje výsledky zkoušky síly. Na základě výsledků zkoušky síly se při použití 0,71 až 0,85mm

08.02.02

neupravovaných zárodků dosáhne 54%-ní naplnění léčivem. Zahrnují se výsledky zkoušek síly a rozpustnosti z předchozích IR a CR šarží z příkladu 1 (šarže 1 a šarže 2, respektive), jelikož kuličky z těchto šarží se používají k přípravě kapslí.

Tabulka 12

Výsledky zkoušky síly kuliček naplněných fluvoxamin maleátovým léčivem

Šarže č.	Skutečná síla (mg/g)
3	537,1
4	530,1

Tabulka 13 a obr. 1 souhrně udávají výsledky zkoušky rozpustnosti. Výsledky vyhovují USP specifikaci pro produkty s okamžitým uvolňováním, z kterých se ≥ 75 % uvolní během 45 minut (např. šarže 3: po 45 minutách se uvolní 95,4 %; šarže 4: po 45 minutách se uvolní 99,1 %).

Tabulka 13

Výsledky zkoušky rozpustnosti pro kuličky naplněné fluvoxamin maleátovým léčivem

08.02.02

Šarže č.	3	4
Čas (min)	uvolněné %	
15	84,6	88,7
18	neprováděno	neprováděno
30	93,8	96,1
45	95,4	99,1
48	neprováděno	neprováděno
60	96,5	99,7
120	97,8	101,6

Výroba kuliček s regulovaným uvolňováním

Kuličky s regulovaným uvolňováním se vyrábí pomocí povlékání kuliček naplněných léčivem polymerem. Povlékací roztok polymeru a mastek se nanášejí současně v řízených poměrech. Nanášením mastku se v této první fázi zabraňuje aglomeraci kuliček během procesu povlékání.

IR šarže se povléká za využití povlékacího roztoku Eudragitu® RS a dibutylsebakátu (povlékací roztok obsahuje 7,4 % suchého podílu: polymeru + plastifikátoru).

Během procesu se odebírají vzorky kuliček při 4%-ní, 6%-ní, 8%-ní, 10%-ní, 12%-ní a 15%-ní úrovni polymerního povlaku. Tabulka 14 udává pro vyráběnou šarži detaily o složení. Tabulka 15 uvádí pro CR kuličky se 100 mg fluvoxaminu souhrnně podrobnosti o složení povlékacího polymeru. Kuličky s regulovaným uvolňováním se připravují v souladu s postupy uvedenými v příkladu 1, ale bez kroku prosívání.

Tabulka 14

08.02.02

Detaily složení CR kuliček obsahujících fluvoxamin maleát

Šarže č.	5	6
Vložené léčivem naplněné kuličky	4	3
Složení	kg	kg
Fluvoxaminové IR kuličky	15,000	15,000
Mastek (% suchého polymeru)	9,0669 (504,0)	7,909 (386)
Povlékací roztok Eudragit® RS + DBS (6,17 % suchého polymeru)	29,1265 (PD15349) (1,797)	27,693 (PD15482) (2,049)

Tabulka 15

Detaily o složení polymeru používaného při výrobě CR kuliček obsahujících fluvoxamin maleát

Povlékací roztok	Eudragit® RS + plastifikátor
Složení	(kg)
Eudragit® RS (12,5)	18,000
IPA	18,000
DBS	0,450
Celkem	36,450

Zkoušky síly a rozpustnosti se provádí na vyráběných CR kuličkách (tj. 4%, 6%, 8%, 10%, 12% a 15%). Zkouška rozpustnosti se provádí za použití přístroje USP 2, s 900 ml

08.02.02

fosfátového pufru o pH 6,8 a rychlosti míchání 50 otáček za minutu. Zkouška se provádí po 22 hodin.

Výsledky zkoušky síly jsou shrnuty pro CR kuličky obsahující 100 mg fluvoxaminu v tabulkách 16 a 17.

Tabulka 16

Výsledky zkoušky síly CR kuliček obashujících 100 mg fluvoxamin maleátu

	Polymerní povlak				
Šarže č.	5 4,0%	6 6,0%	7 8,0%	8 12,0%	9 15,0%
Síla (mg/g)	441,9	406,9	375,9	326,5	290,5

Tabulka 17

Výsledky zkoušky síly pro CR kuličky obsahující fluvoxamin maleát připravené v příkladu 1

	Polymerní povlak					
	4%	6,0%	8,0%	10,0%	12,0%	15,0%
Síla (mg/g)	464,8	415,8	386	353	329,6	295,9

Při srovnání hodnot s hodnotami síly pro šarži z příkladu 1 se pozorují rozdíly zvláště při 4%-ní hladině (tj. příklad 1: 4% = 464,8 mg/g).

08.02.02

Výsledky zkoušky rozpustnosti se souhrnně uvádějí v tabulkách 18 a 19. Jak se očekává, jak se zvyšuje úroveň povlaku, zvyšuje se prodleva a výsledkem je mnohem pomalejší průběh rozpustnosti.

Tabulka 18

Výsledky zkoušky rozpustnosti pro CR kuličky obsahující fluvoxamin maleát (povlak RS + DBS)

Šarže č.	5	6	7	8	9
% povlaku	4,0	6,0	8,0	12,0	15,0
Čas (h)	% uvolněného léčiva				
0,5	3,5	2,4	1,6	1,8	2,0
1,0	14,1	2,9	1,6	1,4	1,5
2,0	67,9	6,1	1,8	2,1	2,2
4,0	92,5	65,4	10,2	2,0	1,5
6,0	96,8	88,9	54,2	3,3	1,7
8,0	102,4	99,7	80,2	6,8	1,0
10,0	104,3	103,8	91,4	23,2	1,9
22,0	98,2	97,2	99,3	96,0	79,0

Tabulka 19

Výsledky zkoušky rozpustnosti pro fluvoxamin maleátové CR kuličky z příkladu 1

% povlaku	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	15,0
Čas (h)	% uvolněného léčiva					
0,5	4,3	2,2	2,7	0,8	1,0	1,1
1,0	15,6	2,8	3,2	1,7	1,8	1,9

08.02.02

2,0	62,3	8,4	5,3	2,0	1,7	1,5
4,0	93,2	48,7	6,6	2,1	1,8	1,7
6,0	96,5	83,2	26,2	6,5	3,4	2,5
8,0	98,4	92,9	59,8	23,2	4,1	2,4
10,0	97,6	96,3	78,3	41,8	11,3	2,7
22,0	100,1	100,8	96,5	98,8	83,3	56,2

Očekává se, že 8%-ně polymerem povlečené šarže poskytují podobné výsledky zkoušky rozpustnosti, jelikož šarže 5 se připravuje se záměrem, že je šarží podobnou šarži z příkladu 1. Odchylky se mohou vysvětlit pomocí mírných odchylek při zpracování. Produkt z příkladu 1 vykazuje výhodnější průběh rozpustnosti.

Výroba CR kapslí obsahujících 100 mg fluvoxamin maleátu

Želatinové kapsle bílá/bílá zakalená dvou velikostí se naplní dvěmi náplněmi za použití zapouzdřovače značky Bosch (E5572). Pro produkt C se volí velikost šarže 0,4789 kg a 0,4919 kg pro produkt D. Omezení na zařízení Bosh se nastaví tak, aby naplnil požadované procento každého ze dvou typů kuliček s regulovaným uvolňováním. Tabulka 20 ukazují detaily složení CR kapslí se 100 mg fluvoxamin maleátu.

Tabulka 20

Podrobnosti o složení CR kapslí obsahujících 100 mg fluvoxamin maleátu

08.02.02

Šarže č.	10			11		
Složení	%	mg/kapsle	velikost šarže (kg)	%	mg/kapsle	velikost šarže (kg)
4%-ně povlečené fluvox.CR kuličky	60	135,8	0,2716	40	90,5	0,1810
8%-ně povlečené fluvox.CR kuličky	40	103,6	0,2073	60	155,4	0,3109
Celkem	100	239,4	0,4789	100	245,9	0,4919

Studie účinku potravy a ustáleného stavu, předmět příkladů 4 a příkladu 5 a 6, respektive vyžadují CR kapsle obsahující 100 mg s průběhy uvolňování podobnými ke kapslím produktu C a produktu D, které jsou zahrnuty v biologické studii z příkladu 3. Aby se toho dosáhlo pokládá se za odpovídající použití 8%-ně povlečených kuliček z příkladu 1 a 4%-ně povlečených kuliček ze šarže 5 tohoto příkladu.

Pro zachování stejné konzistence se původci rozhodli setrvat na poměru kombinace 40 % 4%-ně povlečených a 60 % 8%-ně povlečených kapslí produktu D a C, kombinace se upraví na zaokrohlenější čísla 60 % 4%-ně a 40 % 8%-ně povlečených.

Zkouška síly a rozpustnosti se provádějí na připravených CR kapslích. Zkouška rozpustnosti se provádí za použití přístroje USP 2, s 900 ml fosfátového pufru o pH 6,8 a rychlosti míchání 50 otáček za minutu. Zkouška se provádí po 22 hodin.

08.02.02

Tabulka 21 souhrnně uvádí výsledky zkoušky síly pro kapsle obsahující 100 mg.

Tabulka 21

Výsledky zkoušky síly pro CR kapsle obsahující 100 mg fluvoxaminu

Šarže č.	Skutečná síla (mg/g)
10	97,3
11	96,2

Výsledky zkoušky rozpustnosti jsou velmi podobné výsledkům kapslí produktu C a D, které se získají v příkladu 1.

Jak ukazuje tabulka 22 a obr. 1 vykazují nové šarže kapslí mírně větší rychlosti rozpouštění.

V obr. 1 odpovídá křivka a šarži č.10 a křivka b odpovídá šarži č. 11.

Tabulka 22

Výsledky zkoušky rozpustnosti pro CR kapsle obsahující 100 mg fluvoxaminu

08.02.02

Šarže č.	10	11
Čas (h)	uvolněné %	
0,5	2,76	4,78
1,0	9,04	10,26
2,0	45,99	35,45
4,0	74,23	58,88
6,0	85,62	75,42
8,0	92,76	86,48
10,0	96,57	92,24
22,0	100,36	100,80

Příklad 3

Biologická studie

Biologická studie se provádí s primárním cílem srovnat relativní biologickou dostupnost složení kapslí A až D (produkty A až D) obsahujících 100 mg popsaných v příkladech 1 a 2 ve srovnání s tabletami se 100 mg Luvoxu® (Solvay Pharmaceuticals Inc.). Sekundárním cílem je popsat průběh koncentrace v plazmě ze složení CR ve srovnání s tabletami se 100 mg Luvoxu®.

Biologická studie zahrnuje neoznačkovanou, jednorázovou dávku, pět ošetření, pět period, náhodné, křížové uspořádání s obdobím nejméně 10 denního promývání mezi dny ošetřování.

Nestrukturní hodnocení farmakokinetiky se zakládá na měření úrovní fluvoxaminu v plazmě pomocí krevních vzorků. Krevní vzorky se získají před dávkovním a v následujících časech po podávání, jak referenčních tak testovacích léčiv:

08.02.02

0 (před dávkou), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 36, 48, 72 a 96 hodin.

Studie se zaznamenává a dokončí u deseti (10) pacientů. Všech 10 pacientů se zahrne do analýzy farmakokinetiky a bezpečnosti.

Diagnóza a hlavní kritéria pro inkluzi

Zdraví mužští pacienti ve věku mezi 18 a 40 roky, u kteří se z hlediska fenotypu určí, jako extenzivní metabolizátoři dextrometrofanu.

Zkoušený produkt, dávka a způsob podávání

CR kapsle obsahující 100 mg fluvoxaminu - produkt A (velmi rychlé rozpouštění)

CR kapsle obsahující 100 mg fluvoxaminu - produkt B (rychlé rozpouštění)

CR kapsle obsahující 100 mg fluvoxaminu - produkt C (středně rychlé rozpouštění)

CR kapsle obsahující 100 mg fluvoxaminu - produkt D (pomalé rozpouštění)

Pacienti dostávají jednorázovou dávku o jedné kapsli s 240 ml pitné vody po 10 hodinovém půstu.

Referenční produkt, dávka a způsob podávání

Tablety obsahující 100 mg Luvoxu® (produkt E)

08.02.02

Pacienti dostávají jednorázovou dávku o jedné tabletě s 240 ml pitné vody po 10 hodinovém půstu.

Farmakokinetika:

Při použití nestrukturálních metod se vypočítají následující farmakokinetické parametry, plocha pod křivkou koncentrace léčiva v plazmě od doby podání dávky do doby odběru posledního vzorku (AUC(0-t)), plocha pod křivkou koncentrace léčiva v plazmě vynesené proti času extrapolovaná do nekonečna (AUC(0-∞)), maximum naměřené koncentrace léčiva v plazmě (Cmax) a čas, při kterém se tato koncentrace naměří (tmax), koncentrace ve 24 hodinách (C24h), relativní biologická dostupnost zkoušeného(ných) ve srovnání s referenčním produktem (Frel(%)), čas za který se koncentrace léčiva v plazmě sníží o 50 % ($t_{½}$) a konstanta konečné rychlosti prvoplánové eliminace (Kel).

Statistické metody:

Uplatňuje se popisná statistika relevantních farmakokinetických parametrů. K vyhodnocení rozdílů při léčení se používá analýza variance (ANOVA).

Farmakokinetické výsledky:

Souhrn statistické analýzy a intervalů spolehlivosti farmakokinetických parametrů se uvádí v tabulce 23. Křivka střední koncentrace v plazmě proti času je zobrazena na obr. 2, ve kterém křivka a představuje produkt C, křivka b představuje produkt D a křivka c představuje referenční Luvox®.

08.02.02

Tabulka 23

Souhrn statistických údajů a intervalů spolehlivosti pro netransformované farmakokinetické parametry

Parametr	Produkt A průměr ± stat. odchylka	Produkt B průměr ± stat. odchylka	Produkt C průměr ± stat. odchylka	Produkt D průměr ± stat. odchylka	Luvoxu® průměr ± stat. odchylka
AUC(0-∞) (ng/ml.h)	919,960 ± 747,132	1014,213 ± 885,705	872,731 ± 688,717	725,457 ± 450,549	1047,194 ± 959,337
Frel(%)	95,201 ± 31,844	101,486 ± 24,936	91,152 ± 25,714	83,053 ± 34,432	-
Cmax (ng/ml)	40,514 ± 16,491	40,611 ± 17,973	31,361 ± 15,035	22,711 ± 9,146	44,576 ± 23,132
tmax (h)	5,600 ± 0,843	6,900 ± 2,025	6,900 ± 1,663	12,400 ± 5,296*	4,200 ± 1,614
C24h (ng/ml)	13,79 ± 9,45	15,95 ± 14,03	15,57 ± 11,92	13,09 ± 7,49	13,73 ± 13,03

Závěry:

Všechny tyto produkty, které se testují podle tohoto vynálezu mají snížený Cmax ve srovnání s Cmax referenčního produktu (tablety Luvoxu®), s produktem C a D mají významně snížený. Čas tmax všech produktů podle tohoto vynálezu se, ve vztahu k tomuto času tablet Luvoxu®, prodlužuje. Čas tmax produktu D se významně prodlužuje. Relativní biologická dostupnost všech produktů je ve vztahu k tabletám Luvoxu® ≥80 %.

Příklad 4

08.02.02

Pro vyhodnocení účinku potravy na relativní biologickou dostupnost produktu C připraveného v příkladu 2 se provádí tato studie.

Metodologie:

Studie zahrnuje neoznačkovanou, jednorázovou dávku, dvě ošetření, dvě periody, náhodné, křížové uspořádání s obdobím nejméně 10 denního promývání mezi dny léčby. Hodnocení nestrukturní farmakokinetiky se zakládá na měření úrovní fluvoxaminu v plazmě pomocí krevních vzorků. Krevní vzorky se získají před dávkovním a v následujících časech po podávání jak referenčních tak testovaných léčiv:
0 (před dávkou), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 36, 48, 72 a 96 hodin po podání dávky.

Počet pacientů (plánovaný a analyzovaný)

Studie se zaznamenává u 16 pacientů, 13 mužů a 3 žen s průměrným věkem 27,3 roku. Pacient č. 9 přerušil studii z osobních důvodů po dokončení 72. hodiny farmakokinetických odběrů krve v 2. periodě. Do farmakokinetické analýzy se zahrnuje všech 16 pacientů.

Diagnóza a hlavní kritéria pro inkluzi

Zdraví mužští pacienti o stáří mezi 18 a 45 roky, kteří jsou z hlediska fenotypu určeni, jako extenzivní metabolizátoři dextrometrofanu.

Zkoušený produkt, dávka a způsob podávání

08.02.02

Pacienti dostávají jednorázovou orální dávku produktu C se 180 ml pitné vody buď po 10-ti hodinovém půstu přes noc nebo po vysoce tučném jídle.

Farmakokinetika:

Při použití nestrukturálních metod se vypočítají následující farmakokinetické parametry: plocha pod křivkou koncentrace léčiva v plazmě od doby podání dávky do doby odběru posledního vzorku (AUC(0-t)), plocha pod křivkou koncentrace léčiva v plazmě vynesené proti času extrapolovaná do nekonečna (AUC(0-∞)), maximum naměřené koncentrace léčiva v plazmě (Cmax) a čas, při kterém se tato koncentrace naměří (tmax), relativní biologická dostupnost F produktu za podmínek půstu a nasycení, čas za který se koncentrace léčiva v plazmě sníží o 50 % ($t_{½}$) a konstanta konečné rychlosti prvoplánové eliminace (Kel).

Statistické metody:

Uplatňuje se popisná statistika nestrukturálních farmakokinetických parametrů. K vyhodnocení rozdílů při léčení se používá analýza variance (ANOVA).

Farmakokinetické výsledky

Farmakokinetické výsledky jsou shrnuty v tabulce 24 a na obr. 3. Na obr. 3 představuje křivka a podmínky při půstu a křivka b představuje podmínky při nasycení.

Tabulka 24

Střední hdnoty (SD) farmakokinetických parametrů plazmy po podání jednorázové dávky produktu C za podmínek půstu a nasycení

N = 16 pacientů	Produkt C půst	Produkt C nasycení
Cmax (ng/ml)	26,63 (8,15)	31,45 (12,79)
tmax (h)	7,13 (2,66)	8,00 (2,07)
AUC(0-∞) (ng*h/ml)	667,43 (328,07)	760,03 (319,43)

Střední hodnoty Cmax a AUC(0-∞) fluvoxaminu se zvýší za přítomnosti potravy o 18 % a 14 % respektive. Toto zvýšení se neposuzuje tak, že má jakýkoliv klinický význam. Neexistuje důkaz o hromadění dávky CR produktu za přítomnosti potravy.

Závěr:

Oba způsoby ošetření se zdají být bezpečné a dobře snášené těmito osobami. Nepozoruje se žádná klinicky významná interakce pro CR produkt.

Příklad 5

Stanovení farmakokinetiky fluvoxaminu po více dávkách CR kapslí obsahujících 100 mg fluvoxaminu a tablet obsahujících 100 mg Luvoxu® u zdravých dobrovolníků, mužů

08.02.02

Studie se provádí k stanovení farmakokinetiky fluvoxaminu po více dávkách produktu C připraveného v příkladu 2 a 100 mg Luvoxu® u zdravých dobrovolníků, mužů.

Metodologie:

Více dávek, neoznačkovaných, dvě ošetření, dvě periody, vyvážené, náhodné, křížové uspořádání studie se sedmidenním promytím mezi poslední dávkou fluvoxaminu v periodě 1 a první dávkou fluvoxaminu v periodě 2.

Počet pacientů (plánovaný a analyzovaný)

Studie se zaznamenává u dvanácti (12) pacientů s průměrným věkem 26,3 roku a deset z nich studii dokončí. Dva pacienti přeruší studii z důvodů, které nemají vztah k studii léčiva. Do farmakokinetické analýzy se zahrnuje 10 pacientů, kteří dokončili studii.

Diagnóza a hlavní kritéria pro inkluzi

Zdraví mužští pacienti o stáří mezi 18 a 45 roky, kteří jsou z hlediska fenotypu určeni, jako extenzivní metabolizátoři dextrometrofanu.

Zkoušený produkt, dávka a způsob podávání

Produkt C

Pacienti dostávají jednorázovou orální dávku produktu C se 180 ml pitné vody jednou denně po 10 následujících dní během každé z léčebných period.

08.02.02

Referenční produkt, dávka a způsob podávání

Tablety se 100 mg Luvoxu® (fluvoxamin maleát).

Každý pacient dostává jednorázovou orální dávku se 180 ml pitné vody jednou denně po 10 po sobě následujících dní během každé léčebné periody.

Farmakokinetika

Krevní vzorky se odebírají ve vztahu k podávání jak referenčního tak testovaného produktu v následujících časech 10. a 27. dne.

1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 12., 14., 16., 20., 24., 30., 36. a 48. hodině.

Navíc vzorky krve před podáváním se obebírají ráno od 1. do 10. a od 18. do 27. dne před podáváním léčiva.

Při použití nestrukturálních metod se pro fluvoxamin po každé léčbě stanoví následující farmakokinetické parametry:

Plocha pod křivkou koncentrace léčiva v plazmě proti času během 24-hodinového intervalu po více dávkách AUC(0-τ).

Maximální naměřená koncentrace léčiva v plazmě Cmax a čas jejího výskytu tmax.

Čas potřebný k dosažení podmínek stabilního stavu.

Minimální koncetrace léčiva v plazmě, Cmin.

08.02.02

Střední koncentrace léčiva v plazmě během intervalu dávkování, Cav.

Relativní biologická dostupnost, F, produktu C ve srovnání s tabletami Luvoxu®, jak je určena poměrem AUC(0-τ).

Vrchol průchozí fluktuace, PTF, definovaný jako (Cmax-Cmin/Cav).

Statistické metody:

Uplatňuje se popisná statistika nestrukturálních farmakokinetických parametrů získaných mezi dvěmi léčbami fluvoxaminem. Pro stanovení zda byly během 10-ti po sobě následujících podání léčiva dosaženy podmínky stabilního stavu se srovnává během každé léčebné periody minimální koncentrace fluvoxaminu v plazmě.

Farmakokinetické výsledky:

Farmakokinetické výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce 25 a obr. 4: v obr. 4 představuje křivka a produkt C a křivka b představuje referenční Luvox®.

Tabulka 25

Střední hodnoty (SD) farmakokinetických parametrů plazmy při více dávkách po podávání jednou denně 100 mg fluvoxamin maleátu po 10 dní ve formě buď produktu C nebo tablet Luvoxu®

08.02.02

N=10 Mužů	Produkt C	Tablety Luvoxu®
Cmax (ng/ml)	91,85 (63,67)	107,00 (73,52)
tmax (h)	8,90 (1,97)	6,80 (2,15)
Cmin (ng/ml)	44,51 (34,78)	43,76 (41,15)
AUC(0-τ) (ng*h/ml)	1543,18 (1136,99)	1738,55 (1392,42)
Index fluktuace	0,85 (0,22)	1,13 (0,38)

Relativní biologická dostupnost produktu C ve srovnání s tabletami Luvoxu® založená na AUC(0-τ) je 94,0%. Produkt C také vykazuje menší index fluktuace, který odráží nižší hodnoty Cmax ve srovnání s Luvoxem®.

Závěr:

Obě léčby jsou bezpečné a dobře snášené v tomto vzorku zdravých mužů. Produkt C ve srovnání s tabletami Luvoxu® po více dávkách vykazuje menší fluktuaci koncentrací fluvoxaminu v plazmě.

Příklad 6

Stanovení farmakokinetiky fluvoxaminu po více dávkách CR kapslí obsahujících 100 mg fluvoxaminu a tablet se 100 mg Luvoxu® u zdravých mužských dobrovolníků

08.02.02

Studie se provádí pro stanovení farmakokinetiky fluvoxaminu po více dávkách produktu D připraveného v příkladu 1 a 100 mg Luvoxu® u zdravých dobrovolníků, mužů.

Metodologie:

Více dávek, neoznačkovaných, dvě léčby, dvě periody, vyvážené, náhodné, křížové uspořádání studie se sedmidenním promytím mezi poslední dávkou fluvoxaminu v periodě 1 a první dávce fluvoxaminu v periodě 2.

Počet pacientů (plánovaný a analyzovaný)

Studie se zaznamenává u čtrnácti (14) pacientů s průměrným věkem 31,1 roku. Všech 14 pacientů dokončuje studii a zahrne se do farmakokinetické analýzy.

Diagnóza a hlavní kritéria pro inkluzi

Zdraví mužští pacienti o stáří mezi 18 a 45 roky, kteří se z hlediska fenotypu určí, jako extenzivní metabolizátoři dextrometrofanu.

Zkoušený produkt, dávka a způsob podávání

Produkt D

Pacienti dostávají jednorázovou orální dávku produktu C se 180 ml pitné vody jednou denně po 10 následujících dní během každé z léčebných period.

Referenční produkt, dávka a způsob podávání

08.02.02

Tablety se 100 mg Luvoxu® (fluvoxamin maleát)

Každý pacient dostává jednoduchou orální dávku se 180 ml pitné vody jednou denně po 10 po sobě následujících dní během každé léčebné periody.

Farmakokinetika

Použije se stejný postup jako v případě z příkladu 4.

Statistické metody

Použije se stejný postup jako v případě příkladu 4.

Výsledky farmakokinetiky:

Farmakokinetické výsledky se souhrnně uvádějí v tabulce 26 a na obr. 5: v obr. 5 představuje křivka a produkt D a křivka b představuje referenční Luvox®.

Tabulka 26

Střední hodnoty (SD) farmakokinetických parametrů plazmy při více dávkách po podávání jednou denně 100 mg fluvoxamin maleátu po 10 dní ve formě buď produktu D nebo tablet Luvoxu®

08.02.02

N=14 mužů	Produkt D	Tablety Luvoxu®
Cmax (ng/ml)	114,87 (58,09)	129,59 (62,86)
tmax (h)	7,79 (1,19)	6,43 (2,24)
Cmin (ng/ml)	57,41 (34,39)	54,56 (32,96)
AUC(0-τ) (ng*h/ml)	1929,09 (1048,2)	2109,30 (1085,63)
Index fluktuace	0,77 (0,27)	0,91 (0,19)

Relativní biologická dostupnost produktu D ve srovnání s tabletami Luvoxu® založená na AUC(0-τ) je 91,0%. Produkt C také vykazuje menší index fluktuace, který odráží nižší hodnoty Cmax ve srovnání s tabletami Luvoxu®.

Závěr:

Obě léčby jsou bezpečné a dobře snášené v tomto vzorku zdravých mužů. CR produkt podávaný srovnatelně s tabletami Luvoxu® vykazuje po více dávkách menší fluktuaci koncentrací fluvoxaminu v plazmě.

2001-4618
08.02.02

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Prostředek tvořený více částicemi s regulovaným uvolňováním selektivního inhibitoru opakované absorpce serotoninu (SSRI) pro orální podávání, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje částice uvedeného SSRI nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli povlečené polymerem regulujícím rychlost, který umožňuje regulované uvolňování uvedeného SSRI, po dobu ne kratší než 12 hodin následující po orálním podání.

2. Prostředek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že částicemi jsou pelety.

3. Prostředek podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedené pelety obsahují jádro z uvedeného SSRI nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, povlečené uvedeným polymerem regulujícím rychlost, který tvoří rychlost kontrolující membránu obklopující uvedené jádro.

4. Prostředek podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rychlost regulující membrána je zhotovena z větší části z farmaceuticky přijatelného, filmotvorného, ve vodě nerozpustného polymeru a popřípadě z menší části z farmaceuticky přijatelného, filmotvorného, vodou rozpustného polymeru, přičemž poměr uvedeného vodou nerozpustného polymeru k uvedenému vodou rozpustnému polymeru, když je uvedený vodou rozpustný polymer přítomný, je natolik účinný, že umožňuje takovou rychlost uvolňování, která dovoluje regulované uvolňování SSRI po dobu ne kratší než asi 12 hodin následujících po orálním podání.

08.02.02

5. Prostředek podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že membrána kontrolující rychlost obsahuje aminovaný kopolymer methakrylátu.

6. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 2 až 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jádro dále obsahuje organickou kyselinu, přičemž složka obsahující SSRI a organická kyselina je přítomna v poměru od 50 : 1 do 1 : 50.

7. Prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že SSRI je vybrán z kitalopramu, klomipraminu, fluoxetinu, fluvoxaminu, paroxetinu, sertralinu, trazodonu, venlafaxinu a zimeldinu nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

8. Prostředek podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že SSRI je fluvoxamin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

9. Prostředek podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rychlost uvolňování SSRI z částic, když je měřena in vitro za použití rozpouštěcího (míchaného) přístroje USP typ II podle US Pharmacopoeia XXII v 0,05M fosfátovém pufru při pH 6,8 v podstatě odpovídá následujícímu modelu rozpouštění:

a) po 0,5 hodiny měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 15 % z celkového množství SSRI;

b) po 1 hodině měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 25 % z celkového množství SSRI;

08.02.02

c) po 2 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno mezi 20 a 70 % z celkového množství SSRI;

d) po 4 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 75 % z celkového množství SSRI; a

e) po 6 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 85 % z celkového množství SSRI.

10. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rychlost uvolňování SSRI z částic, když je měřena in vitro za použití rozpouštěcího (míchaného) přístroje USP typ II podle US Pharmacopoeia XXII v 0,05M fosfátovém pufru při pH 6,8 v podstatě odpovídá následujícímu modelu rozpouštění:

a) po 4 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 20 % z celkového množství SSRI;

b) po 6 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 45 % z celkového množství SSRI;

c) po 8 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno mezi 45 a 80 % z celkového množství SSRI;

d) po 10 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 70 % z celkového množství SSRI; a

e) po 12 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 80 % z celkového množství SSRI.

11. Prostředek tvořený více částicemi s regulovaným uvolňováním SSRI podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e**

08.02.02

t í m, že je v podstatě takový, jak byl zde dříve popsán a vysvětlen na příkladech.

12. Prostředek s regulovaným uvolňováním SSRI pro orální podávání, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje směs částic podle jakéhokoliv z nároků 1 až 11.

13. Prostředek s regulovaným uvolňováním SSRI pro orální podávání, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje směs částic, jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 11, ve směsi s formou okamžitě uvolňující SSRI nebo její farmaceuticky přijatelnou solí, k zajištění rychlého dosažení účinných terapeutických hladin v krvi

14. Prostředek podle nároku 13, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že forma okamžitě uvolňující SSRI obsahuje pelety jak jsou definovány v kterémkoliv z nároků 3 až 11 bez uvedené rychlost regulující membrány.

15. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 12 až 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rychlost uvolňování SSRI, když je měřena in vitro za použití rozpouštěcího (míchaného) přístroje USP typ II podle US Pharmacopoeia XXII v 0,05M fosfátovém pufru při pH 6,8 v podstatě odpovídá následujícímu modelu rozpouštění:

a) po 1 hodině měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 20 % z celkového množství SSRI;

b) po 2 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 60 % z celkového množství SSRI;

08.02.02

c) po 4 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 20 % z celkového množství SSRI;

d) po 6 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 35 % z celkového množství SSRI;

e) po 8 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 50 % z celkového množství SSRI;

f) po 10 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 70 % z celkového množství SSRI; a

g) po 12 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 75 % z celkového množství SSRI.

16. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 12 až 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m,** že rychlost uvolňování SSRI, když je měřena in vitro za použití rozpouštěcího (míchaného) přístroje USP typ II podle US Pharmacopoeia XXII v 0,05M fosfátovém pufru při pH 6,8 v podstatě odpovídá následujícímu modelu rozpouštění:

a) po 1 hodině měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 20 % z celkového množství SSRI;

b) po 2 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 45 % z celkového množství SSRI;

c) po 4 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno mezi 20 a 70 % z celkového množství SSRI;

d) po 6 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno mezi 35 a 85 % z celkového množství SSRI;

08.02.02

e) po 8 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 50 % z celkového množství SSRI;

f) po 10 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 70 % z celkového množství SSRI; a

g) po 12 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 75 % z celkového množství SSRI.

17. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 12 až 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m,** že rychlost uvolňování SSRI, když je měřena in vitro za použití rozpouštěcího (míchaného) přístroje USP typ II podle US Pharmacopoeia XXII v 0,05M fosfátovém pufru při pH 6,8 v podstatě odpovídá následujícímu modelu rozpouštění:

a) po 2 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne více než 50 % z celkového množství SSRI;

b) po 6 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 35 % z celkového množství SSRI; a

c) po 12 hodinách měření na uvedeném přístroji je uvolněno ne méně než 80 % z celkového množství SSRI.

18. Prostředek s regulovaným uvolňováním SSRI pro orální podávání podle nároku 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m,** že je v podstatě takový, jak je zde dříve popsán a vysvětlen na příkladech.

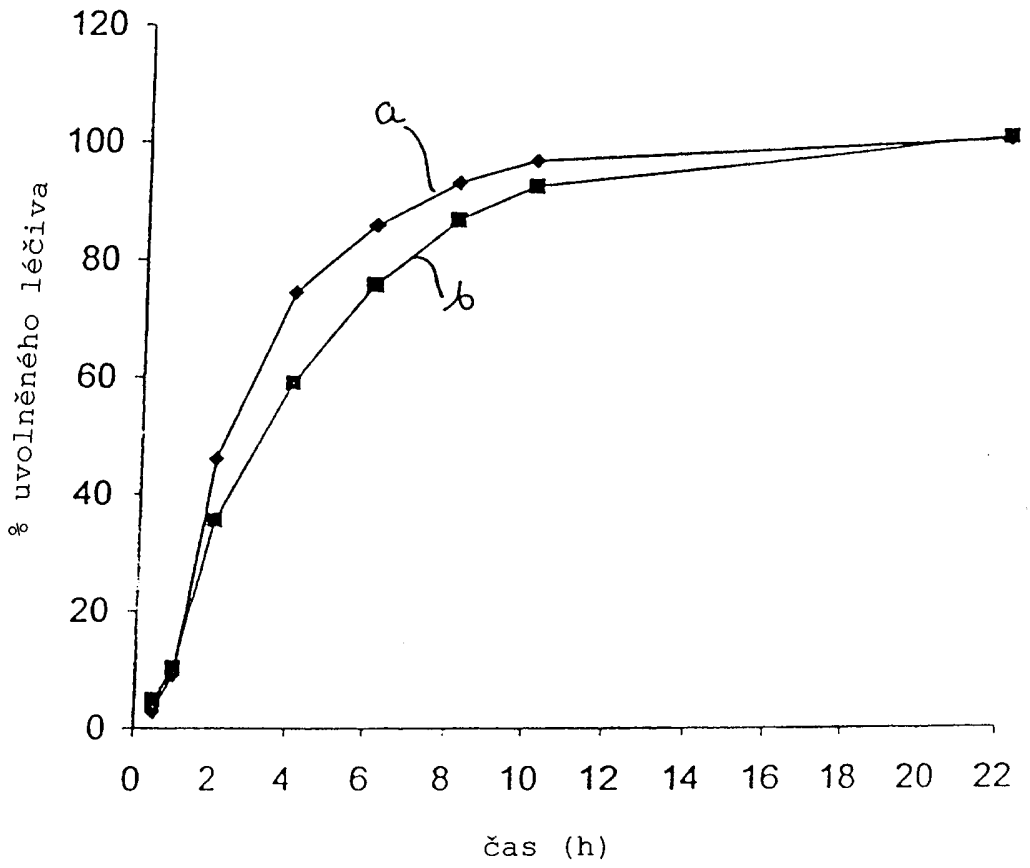
19. Způsob léčby deprese, nutkavé poruchy jednání nebo jiných stavů, které je možno léčit za využití SSRI, zahrnující podávání pacientovi, trpícímu jedním z uvedených

08.02.02

stavů, účinného množství prostředku tvořeného více částicemi s regulovaným uvolňováním SSRI podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11 nebo prostředku s regulovaným uvolňováním SSRI podle kteréhokoliv z nároků 12 až 18.

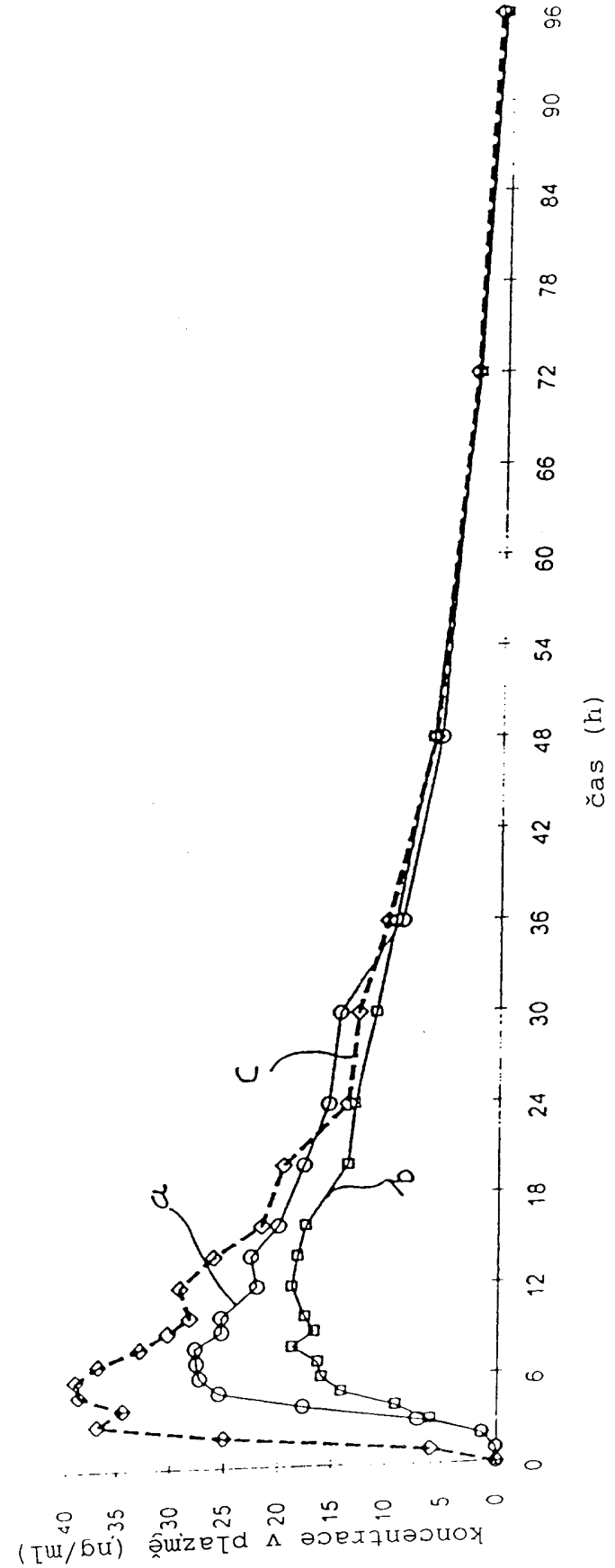
Obrazová příloha:

Obr. 1

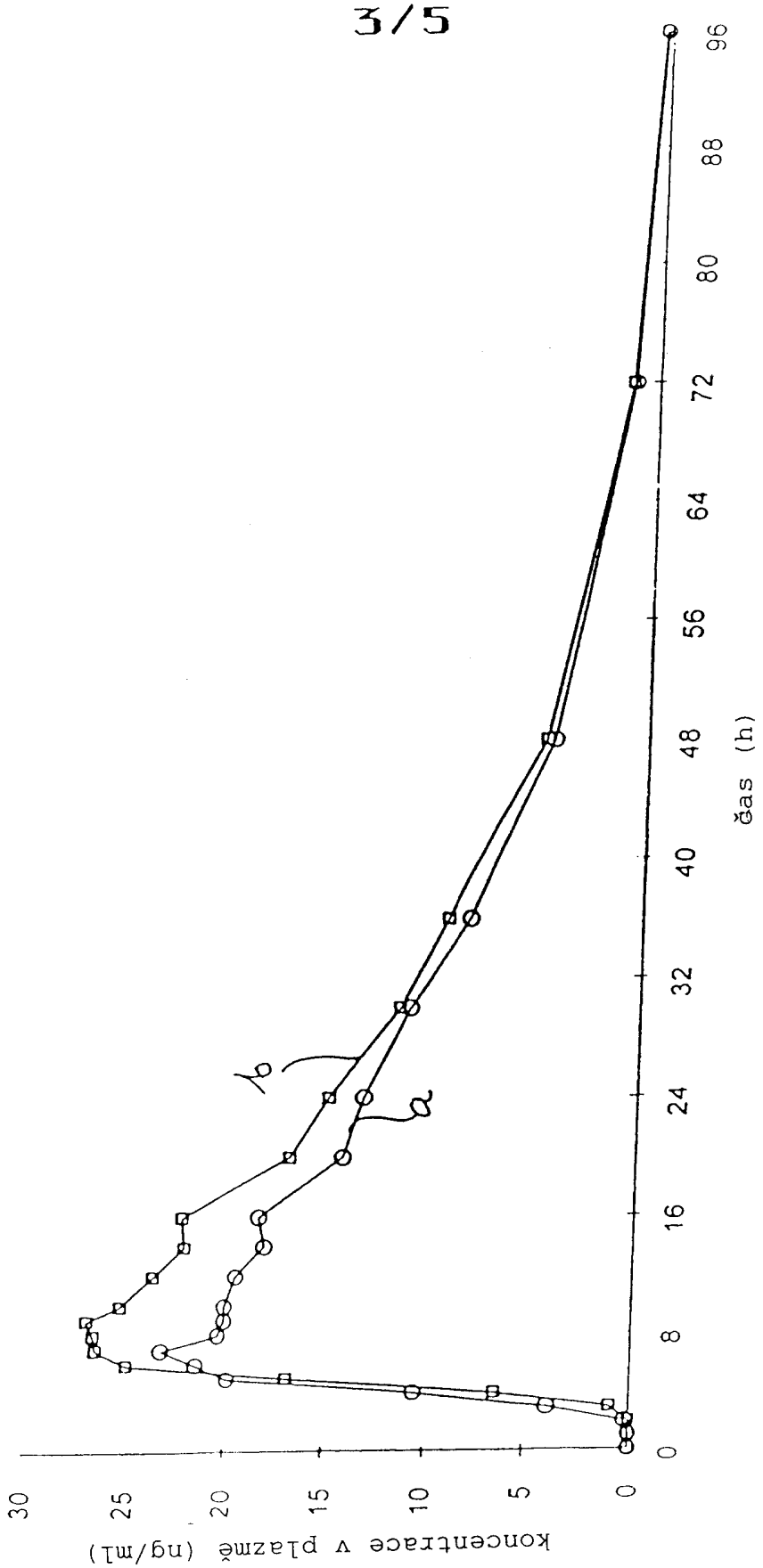


Obrazová příloha (pokračování):

Obr. 2



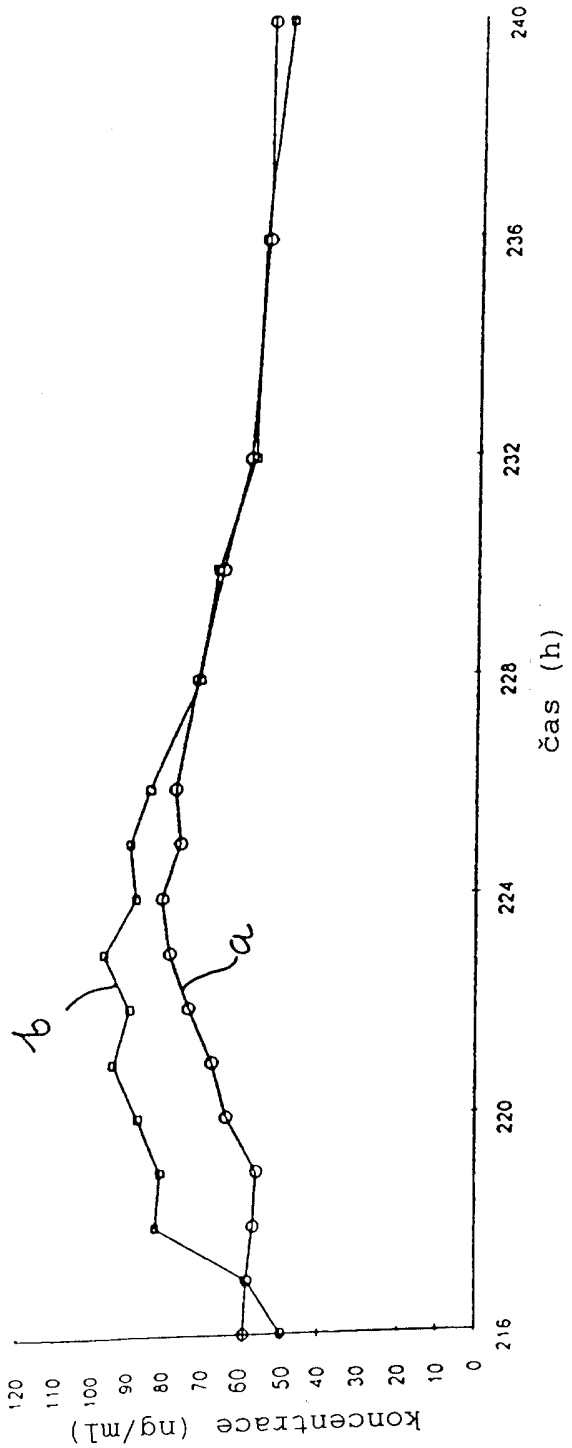
Obrazová příloha (pokračování):



Obr. 3

Obrazová příloha (pokračování):

Obr. 4



Obrazová příloha (pokračování):

Obr. 5

