

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

17801

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2006 - 18163**
(22) Přihlášeno: **13.10.2006**
(30) Právo přednosti: **31.10.2005 US 2005/731995**
18.05.2006 US 2006/802017
11.08.2006 US 2006/837049
(47) Zapsáno: **03.09.2007**

(73) Majitel:
Alza Corporation, Mountain View, CA, US

(72) Původce:
Sathyan Gayatri, San Jose, CA, US
Davar Nipun, Fremont, CA, US
Pors Linda Hearney, Saratoga, CA, US
Casadevall Gemma, Barcelona, ES
Hastedt Jayne, San Carlos, CA, US

(74) Zástupce:
Čermák Hořejš Myslíl a spol., JUDr. Karel Čermák, advokát, Národní 32, Praha 1,
11000

(54) Název užitného vzoru:
Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu

CZ 17801 U1

Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu

Oblast techniky

Řešení se týká perorálních aplikačních forem s prodlouženým uvolňováním opioidu, jako je mj. hydromorfon a oxykodon. Tyto aplikační formy vykazují zlepšené vlastnosti, pokud jde o jejich společné podávání s alkoholem.

Dosavadní stav techniky

Rychlé uvolnění dávky opioidu z perorálních aplikačních forem s prodlouženým uvolňováním, které je vyvoláno ethanolem, může u pacientů, kteří takové perorální aplikační formy užívají, představovat vážný problém.

Perorální aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidů jsou určeny k tomu, aby opioidy byly do organismu pacienta přiváděny po prodlouženou dobu. Náhradou za větší počet perorálních aplikačních forem s okamžitým uvolňováním opioidu je často předepisována jedna perorální aplikační forma s dlouhodobým uvolňováním opioidu. Velká poptávka je například po perorálních aplikačních formách s prodlouženým uvolňováním opioidů určených k podávání jednou za den (qd) nebo dvakrát za den (bid), které pacientovi poskytnou celodenní úlevu.

Množství opioidu v takových aplikačních formách, zejména perorálních aplikačních formách s prodlouženým uvolňováním opioidů určených k podávání jednou za den, je tudíž výrazně větší než množství tradičně obsažené v aplikačních formách s okamžitým uvolňováním opioidu. Jakýkoliv faktor, který vyvolá rychlé uvolnění dávky z takové perorální aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu může vyústit v předávkování opioidním léčivem vedoucí k respirační depresi, a potenciálně i smrti.

Původci zjistili, že jednou možností, jak vyvolat rychlé uvolnění dávky (například okamžité uvolnění dávky), je zrychlený přívod navozený podáváním perorálních aplikačních forem s prodlouženým uvolňováním opioidů společně s vodným alkoholem, zejména vodným ethanolem. Nežádoucí nárůst rychlosti uvolňování opioidu z perorálních aplikačních forem s prodlouženým uvolňováním opioidu, které se dokonce může blížit okamžitému uvolnění dávky, mohou vyvolávat různé alkoholy.

Bylo by tedy žádoucí vyvinout perorální aplikační formu s prodlouženým uvolňováním opioidu a s ní související způsoby, které by neměly nevýhody, kterými trpí řešení podle dosavadního stavu techniky spočívající v rychlém uvolnění dávky vyvolaném alkoholem, zejména rychlém uvolnění dávky vyvolaném ethanolem. Ještě potřebnější by bylo, kdyby tyto perorální aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu byly perorálními aplikačními formami s prodlouženým uvolňováním opioidu určenými k podávání jednou za den nebo dvakrát za den, což platí i pro související způsoby.

Podstata řešení

Podle jednoho aspektu navrhované řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den, která obsahuje hydromorfon a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování umožňující podávání jednou za den; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění hydromorfonu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; a přičemž

poměr střední maximální koncentrace hydromorfonu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den pacientovi podá společně s vodným alkoholem, ke

střední maximální koncentraci hydromorfonu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

je asi 1,8 : 1 nebo nižší.

- 5 Podle dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den, která obsahuje hydromorfon a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování umožňující podávání jednou za den; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění hydromorfonu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; a přičemž

10 poměr maximální koncentrace hydromorfonu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k

- 15 maximální koncentraci hydromorfonu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

je asi 5 : 1 nebo nižší.

- 20 Podle dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den, která obsahuje hydromorfon a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování umožňující podávání jednou za den; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění hydromorfonu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den; přičemž aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den uvolní asi 80 % hmotnostních nebo méně dávky hydromorfonu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den, měřeno (a) za použití in vitro zkušební metody, která zahrnuje zkušební médium a (b) v období asi 2 hodin po zahájení in vitro zkušební metody; a přičemž zkušební médium zahrnuje vodný alkohol, který obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší.

- Podle dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu, která obsahuje hydromorfon a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění hydromorfonu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; a přičemž

- 40 poměr střední maximální koncentrace hydromorfonu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu pacientovi podá společně s vodným alkoholem, ke

střední maximální koncentraci hydromorfonu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

je asi 1,8 : 1 nebo nižší.

- 45 Podle dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu, která obsahuje hydromorfon a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění hydromorfonu z aplikační formy s prodlou-

ženým uvolňováním hydromorfonu; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; a přičemž

5 poměr maximální koncentrace hydromorfonu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k

maximální koncentraci hydromorfonu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

je asi 5 : 1 nebo nižší.

10 Podle dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu, která obsahuje hydromorfon a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění hydromorfonu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu přičemž aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu uvolní méně než asi 80 % hmotnostních dávky hydromorfonu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu, měřeno (a) za použití in vitro zkušební metody, která zahrnuje zkušební médium a (b) v období asi 2 hodin po zahájení in vitro zkušební metody; a přičemž zkušební médium zahrnuje vodný alkohol, který obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší.

20 Podle dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování umožňující podávání jednou za den; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; a přičemž

25 poměr střední maximální koncentrace opioidu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den pacientovi podá společně s vodným alkoholem, ke

30 střední maximální koncentraci opioidu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

je asi 1,8 : 1 nebo nižší.

35 Podle dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování umožňující podávání jednou za den; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; a přičemž

40 poměr maximální koncentrace opioidu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k

45 maximální koncentraci opioidu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

je asi 5 : 1 nebo nižší.

Podle dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování umožňující podávání jednou za den; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den; přičemž aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den uvolní asi 80 % hmotnostních nebo méně dávky opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den, měřeno (a) za použití in vitro zkušební metody, která zahrnuje zkušební médium a (b) v období asi 2 hodin po zahájení in vitro zkušební metody; a přičemž zkušební médium zahrnuje vodný alkohol, který obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší.

Podle dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; a přičemž

poměr střední maximální koncentrace opioidu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá společně s vodným alkoholem, ke

střední maximální koncentraci opioidu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

je asi 1,8 : 1 nebo nižší.

Podle dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; a přičemž

poměr maximální koncentrace opioidu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k

maximální koncentraci opioidu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

je asi 5 : 1 nebo nižší.

Podle dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění dávky opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu přičemž aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu uvolní méně než asi 80 % hmotnostních dávky opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu, měřeno (a) za použití in vitro zkušební metody, která zahrnuje zkušební médium a (b) v období asi 2 hodin po zahájení in vitro zkušební metody; a přičemž zkušební médium zahrnuje vodný alkohol, který obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší.

Podle ještě dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den, která obsahuje hydromorfon a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování umožňující podávání jednou za den; podání

aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění hydromorfonu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; a přičemž

- 5 poměr mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k
mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu k podávání jednou za den pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

10 je v rozmezí od asi 0,5 do asi 1,0.

Podle ještě dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu, která obsahuje hydromorfon a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění hydromorfonu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; a přičemž

- 15 poměr mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k
mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

je v rozmezí od asi 0,5 do asi 1,0.

Podle ještě dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování umožňující podávání jednou za den; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; a přičemž

- 25 poměr mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k
mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

35 je v rozmezí od asi 0,5 do asi 1,0.

Podle ještě dalšího aspektu řešení poskytuje způsob, který zahrnuje: získání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování; podání aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi společně s vodným alkoholem; uvolnění opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; a přičemž

- 40 poměr mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k
mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

je v rozmezí od asi 0,5 do asi 1,0.

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 je znázorněna aplikační forma na principu elementární osmotické pumpy podle tohoto řešení.

5 Na obr. 2 jsou znázorněna některá provedení aplikačních forem s prodlouženým uvolňováním podle tohoto řešení.

Na obr. 3 je znázorněn další příklad aplikační formy.

Na obr. 4 je znázorněn další příklad aplikační formy.

Na obr. 5A až 5C je znázorněn další příklad aplikační formy.

10 Na obr. 6 jsou znázorněny kumulativní liberační profily 16mg tablet, které obsahují hydromorfon HCl, podle tohoto řešení v roztocích ethanolu.

Obr. 7 znázorňuje porovnání disolučních profilů 16mg forem, které obsahují hydromorfon HCl, podle tohoto řešení, a Palladone XL 32 mg za přítomnosti vodného alkoholu.

Na obr. 8 je znázorněn profil střední koncentrace (a SD) hydromorfonu v plasmě.

Na obr. 9 je znázorněn profil střední koncentrace (a SD) hydromorfonu v plasmě.

15 Na obr. 10 jsou znázorněny individuální poměry C_{max} : Skupina 1, studie s alkoholem versus studie s opakovanou aplikací.

Na obr. 11 jsou znázorněny individuální poměry C_{max} : Skupina 2, studie s alkoholem versus studie s opakovanou aplikací.

20 Na obr. 12 je znázorněno uvolňování oxykodon hydrochloridu z formulací se stearylalkoholem a bez stearylalkoholu.

Na obr. 13 je znázorněno uvolňování hydromorfon hydrochloridu z formulací se stearylalkoholem a bez stearylalkoholu.

Na obr. 14 je znázorněn vliv látky Eudragit[®] RS PO na uvolňování léčiva oxykodon hydrochloridu.

25 Na obr. 15 je znázorněn vliv látky Eudragit[®] RS PO na uvolňování léčiva hydromorfon hydrochloridu.

Na obr. 16 jsou znázorněny relativní účinky stearylalkoholu, karnaubského vosku a hydrogenovaného polyoxyl 60 ricinového oleje na uvolňování oxykodon hydrochloridu.

Na obr. 17 jsou znázorněny in vitro disoluční profily tablet OxyContin[®].

30 Následuje podrobnější popis řešení.

I. Perorální aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu

Poté, co v dosavadním stavu techniky byly zjištěny výše popsané problémy, původci neočekávaně našli možné kreativní řešení problému rychlého uvolnění dávky vyvolaného alkoholem, zejména rychlého uvolnění dávky vyvolaného ethanolem.

35 Na řešení problémů s rychlým uvolněním dávky vyvolaným alkoholem, zejména vyvolaným ethanolem, za použití způsobů a odpovídajících forem s prodlouženým uvolňováním, se dosavadní stav techniky, na rozdíl od tohoto řešení, nesoustřeďoval. Aplikační formy, které se podobají formám podle tohoto řešení, se používají vzhledem k jejich schopnostem odrazovat od abúzu, ale v dosavadním stavu techniky nelze nalézt žádné poznatky či vodítka, na základě kterých by tyto struktury bylo možno využít při řešení problémů souvisejících s rychlým uvolněním
40 dávky vyvolaným alkoholem, zejména vyvolaným ethanolem. Například v US zveřejněné pa-

tentové přihlášce 2005163856 Maloney et al. popisují katexovou pryskyřici s částicemi o malé velikosti, jejíž přítomnost v aplikačních formách oxykodonu zlepšuje vlastnosti formy co se týče extrakce in vitro, kterou by mohl potenciální zneuživatel provést. Maloney et al. však neposkytují žádný poznatek ani vodítka, na základě kterých by bylo možno usoudit, že by tato vlastnost
5 mohla být užitečná při řešení problému rychlého uvolnění dávky in vivo, které je vyvoláno vodným alkoholem, zejména vodným ethanolem, na který se původci tohoto řešení soustředili. Takové poznatky a vodítka poskytli původci tohoto řešení.

Dalším důkazem, že tento problém v dosavadním stavu techniky nebyl dořešen, je skutečnost, že ostatní v tomto oboru vyvíjeli aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu, které
10 jsou ve skutečnosti náchylné k rychlému uvolnění dávky vyvolanému alkoholem, zejména ethanolem. Například se uvádí, že problémy s rychlým uvolněním dávky vyvolaným alkoholem, zejména ethanolem, mají Palladone[®] s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu (Purdue Pharma LP), Kadian[®] (Alpharma US Pharms) a Avinza[®] (Ligand Pharmaceuticals). Skutečnost, že tyto produkty jsou na trhu, i přes současné nebezpečí rychlého uvolnění dávky vyvolaného alkoholem,
15 zejména ethanolem, je důkazem, že tento problém a jeho řešení byly v dosavadním stavu techniky podceňovány.

Poté, co původci identifikovali tento problém a jeho řešení, zvažovali řadu provedení tohoto řešení. V případě některých provedení lze využít povlaků aplikační formy, které působí tak, že omezují rychlé uvolnění dávky vyvolané alkoholem nebo mu zabraňují. V dalších provedeních
20 lze určité hydrofobní a/nebo hydrofilní složky zvolit tak, aby omezovaly rychlé uvolnění dávky vyvolané alkoholem nebo mu zabraňovaly. V případě provedení s ochrannými povlaky aplikačních forem povlaky mohou sloužit k modifikaci doby uvolňování, jako enterosolventní povlaky, nebo mohou být odolné k botnání nebo rozpouštění v alkoholu, jako povlaky na bázi semipermeabilních membrán nebo určité neenterosolventní povlaky.

V provedeních, v nichž jsou k omezení rychlého uvolnění dávky vyvolaného vodným alkoholem nebo k jeho zamezení zvoleny hydrofobní složky, lze s výhodou volit látky, které jsou relativně nerozpustné ve vodě a minimálně botnají ve vodném alkoholu. Například lze volit hydrofobní polymery, které minimálně botnají a jsou relativně nerozpustné ve vodě a vykazují stejnou nebo
30 nižší botnavost a/nebo rozpustnost ve vodném alkoholu. V provedeních, která obsahují nepolymerní hydrofobní složky (jako jsou, nikoliv však výhradně, vosky nebo alkoholy odvozené z mastných kyselin, jako stearylalkohol), se dává přednost složkám, které mají nižší rozpustnost/botnavost ve vodném alkoholu než ve vodě. V provedeních, v nichž jsou k omezení rychlého uvolnění dávky vyvolaného vodným alkoholem nebo k jeho zamezení zvoleny hydrofilní složky, se s výhodou volí látky, které jsou méně rozpustné a mají menší sklon botnat ve vodném
35 alkoholu než ve vodě. Například lze volit hydrofilní polymery, které vykazují stejnou nebo nižší botnavost a/nebo rozpustnost ve vodném alkoholu ve srovnání s vodou. V provedeních, která obsahují nepolymerní hydrofilní složky se dává přednost složkám, které vykazují nižší rozpustnost/botnavost ve vodném alkoholu než ve vodě.

Při jednom postupu, kterým lze stanovit žádoucí povlaky a hydrofobní a hydrofilní složky, který
40 je užitečný při provádění tohoto řešení, se litím připraví filmy z daných látek a tyto látky se zkoušejí na botnavost za přítomnosti vodného alkoholu. Lze přitom využít postupů hromadného testování, čímž se získá velká řada vhodných materiálů. Podobných postupů lze použít k hodnocení rozpustnosti materiálů, které je žádoucí použít při provádění tohoto řešení. Příklady materiálů, o kterých se zjistilo, že jsou užitečné při provádění tohoto řešení, jsou uvedeny v tomto
45 popisu.

Jak ukazují provedení tohoto řešení popsána v příkladech, zejména v příkladu 5, je množství opioidu uvolňované z perorálních aplikačních forem s prodlouženým uvolňováním opioidu při společném podávání s alkoholem možno regulovat. V dále popsáních provedeních vodný alkohol (například vodný ethanol) nevede k nekontrolovanému okamžitému uvolnění opioidu z aplikačních forem v provedeních, která se uplatňují při způsobech podle tohoto řešení. Například v
50 případě příkladu 5 dochází ke zvýšení rychlosti uvolňování hydromorfonu v závislosti na kon-

centraci ethanolu, což vede k mírnému zvýšení C_{max} a snížení mediánu T_{max} , pokud se aplikace provádějí na lačno (minimální hodnota T_{max} byla 4 hodiny s alkoholem oproti 6 hodinám s 0% ethanolem a maximální zvýšení C_{max} zjištěné u kteréhokoliv jednotlivce představovalo v případě aplikace se 40% ethanolem 2,5násobek ve srovnání s 0% ethanolem). K závažnému rychlému uvolnění dávky, které by mohlo mít potenciálně fatální následky, však nedošlo.

V příkladu 5 se koncentrace opioidu v plasmě (v tomto případě hydromorfonu) v prvním okamžiku po aplikaci (2 hodiny) blíží hranici stanovitelnosti; poté koncentrace v plasmě u všech čtyř aplikací v obou skupinách, tj. postprandiálně i nalačno, pomalu rostou. Medián T_{max} je 12 až 16 hodin a rozmezí T_{max} je u jednotlivých typů aplikací v obou skupinách podobné. Tyto údaje svědčí o tom, že uvedené aplikační formy si za přítomnosti alkoholu zachovávají schopnost řízeného uvolňování, a nedochází k rychlému uvolnění dávky. Tento výsledek, zachování charakteristik řízeného uvolňování, je v souladu s výsledkem zjištěným in vitro u provedení podle tohoto řešení, která jsou popsána v příkladech 1 a 2 a která také nevykazují rychlé uvolnění dávky dokonce i při trvalé expozici ethanolu po dobu 24 hodin.

Tyto údaje zjištěné u aplikačních forem hydromorfonu podle tohoto řešení jsou v protikladu k výsledkům uváděným u obvyklé hydromorfonové formulace, která je známa jako Palladone[®] (dostupný od firmy Purdue Pharma). U tohoto produktu bylo in vitro i in vivo pozorováno rychlé uvolnění dávky ve značném rozsahu. In vitro, jak vyplývá z příkladu 2, se v průběhu 1 hodiny v ethanolu uvolní asi 90 % léčiva. In vivo je uváděno maximální zvýšení C_{max} v případě 4%, 20% a 40% ethanolu vzhledem k 0% alkoholu odpovídající asi 2,0, 5,7, respektive 15,7násobku u individuálního subjektu, a průměrné maximální zvýšení C_{max} subjektů v případě 4%, 20% a 40% ethanolu vzhledem k 0% alkoholu odpovídající asi 1,1, 2,1 respektive 5,8násobku.

Materiály užitečné při provádění tohoto řešení jsou uvedeny v tomto popisu a zejména příkladech 1 až 3 a 7 až 11. Popsány jsou různé materiály, které jsou užitečné při provádění tohoto řešení. Zajímavý je fakt, že OxyContin[®], produkt s prodlouženým uvolňováním oxykodonu od firmy Purdue Pharma LP, jehož zkoušení je popsáno v příkladu 12, vykazuje minimální znaky rychlého uvolnění dávky za přítomnosti vodného alkoholu. Při vývoji tohoto řešení se zjistilo, že za odolnost přípravku OxyContin[®] vůči rychlému uvolnění dávky vyvolanému alkoholem může být zodpovědný excipient stearylalkohol. Toto zjištění je důkazem neočekávatelnosti tohoto řešení. OxyContin[®] je dostupný řadu let, ale podstata jeho odolnosti vůči rychlému uvolnění dávky vyvolanému alkoholem a potenciální mechanismus této resistance dosud zůstávaly neobjasněné. V dalším textu je možno kromě začlenění stearylalkoholu nalézt další formulační strategie užitečné při vývoji aplikačních forem s prodlouženým uvolňováním a souvisejících způsobů, které vedou k odolnosti vůči rychlému uvolnění dávky vyvolanému alkoholem. Některá taková provedení jsou popsána v příkladech 7 až 11.

Následuje podrobnější popis řešení.

II. Definice

Všechny procentní údaje jsou vyjadřovány v procentech hmotnostních, pokud není uvedeno jinak.

Všechny publikace jsou citovány náhradou za přenesení jejich obsahu do tohoto textu.

Řešení lze nejlépe pochopit na základě následujících definic, obrázků a příkladů provedení.

Pod pojmem „podávání“ či „podání“ či „aplikace“ se rozumí poskytnutí léčiva pacientovi způsobem, který je farmakologicky užitečný.

Pod pojmem „alkohol“ se rozumí organická sloučenina s 1 až 5 atomy uhlíku, v níž je hydroxyskupina (-OH) vázána na atom uhlíku, který je dále vázán k jiným atomům vodíku a/nebo uhlíku. V přednostním provedení alkohol zahrnuje ethanol.

„Zdánlivý terminální poločas“ ($t_{1/2}$) se vypočítá jako $0,693/k$, kde k představuje zdánlivou rychlostní eliminační konstantu, která se vypočítá lineární regresi logaritmu koncentrace v plasmě během terminální logaritmicko-lineární eliminační fáze.

5 Pod pojmem „vodný alkohol“ se rozumí směs obsahující vodu a alkohol. Ve vodném alkoholu mohou být přítomna různá množství alkoholu. Vodný alkohol přednostně zahrnuje asi 1% (objemově) (tj. objem alkoholu/celkový objem vodného alkoholu v procentech) až asi 100% alkohol ve vodném alkoholu. Výhodněji vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentraci asi 20 % objemových nebo vyšší. Ještě výhodněji vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentraci asi 25 % objemových nebo vyšší a ještě výhodněji vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentraci asi 40 % nebo vyšší.

10 Pod pojmem „plocha pod křivkou“ nebo „AUC“ se rozumí plocha pod křivkou koncentrace léčiva v plasmě. AUC je často specifikována pomocí časového intervalu ve kterém je křivka koncentrace léčiva v plasmě integrována, například $AUC_{\text{počátek-konec}}$. AUC_{0-48} tedy znamená AUC získanou integrací křivky koncentrace v plasmě v intervalu 0 až 48 hodin, kde 0 je standardně 15 doba podání léčiva či aplikační formy obsahující léčivo pacientovi. Výrazem AUC_t se rozumí plocha pod křivkou koncentrace v plasmě v intervalu 0 až t , kde t doba poslední detekovatelné koncentrace, vypočtená podle lichoběžníkového pravidla. AUC_{inf} označuje hodnotu AUC extrapolovanou k nekonečnu, která se vypočítá jako součet AUC_t a plochy extrapolované k nekonečnu, vypočítanou jako koncentrace v čase t (C_t) děleno k . (Pokud pro subjekt nelze odhadnout $t_{1/2}$, 20 k výpočtu AUC_{inf} se použije průměrné hodnoty $t_{1/2}$.) Pod pojmem „průměrná plocha pod křivkou závislosti koncentrace v plasmě na čase AUC_{inf} při jednorázové aplikaci“ se rozumí průměrná AUC_{inf} v souboru několika pacientů nebo průměrná AUC_{inf} dosažená u jednoho pacienta, kterému bylo léčivo podáno několikrát v různých dobách s dostatečnými eliminačními odstupy mezi 25 aplikacemi, aby hladiny léčiva po jednorázové aplikaci mohly u každého pacienta poklesnout na hladiny před aplikací.

Zkratka „C“ znamená koncentraci léčiva v krevní plasmě nebo krevním séru subjektu, která se obvykle vyjadřuje jako hmotnost na jednotku objemu, typicky v nanogramech na mililitr. Tato koncentrace také v textu může být uváděna jako „koncentrace léčiva v plasmě“ nebo „koncentrace v plasmě“. Koncentrace léčiva v plasmě v jakémkoliv čase po podání léčiva je uváděna jako 30 C_{cas} , například jako C_{9h} nebo C_{24h} atd. Maximální koncentrace v plasmě po podání aplikační formy, která se získá přímo z experimentálních dat bez interpolace je označována jako C_{max} . Průměrná či střední koncentrace léčiva v plasmě, která byla dosažena během časového úseku, který je předmětem zájmu, je označována jako C_{avg} nebo C_{mean} . Pod pojmem „průměrná maximální koncentrace v plasmě po jednorázové aplikaci“ se rozumí průměrná C_{max} stanovená pro 35 soubor několika pacientů nebo u jednoho pacienta, kterému bylo léčivo podáno několikrát v různých dobách s eliminačními odstupy mezi aplikacemi, aby hladiny léčiva po jednorázové aplikaci mohly u každého pacienta poklesnout na hladiny před aplikací. Pod pojmem „maximální koncentrace v plasmě po jednorázové aplikaci jednomu pacientu“ se rozumí C_{max} stanovená u jednoho 40 pacienta po jednorázových podáních, mezi kterými jsou dostatečné eliminačními odstupy, aby hladiny léčiva mohly u pacienta poklesnout na hladiny před aplikací.

V jednom provedení řešení zahrnuje uvolnění opioidu (jako, nikoliv však výhradně, hydromorfonu nebo oxykodonu) z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu, přednostně z 45 aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den nebo dvakrát za den, přičemž poměr střední maximální koncentrace opioidu v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá společně s vodným alkoholem, ke střední maximální koncentraci opioidu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol, je asi 1,8 : 1 nebo nižší, výhodněji asi 1,6 : 1 nebo nižší, a ještě výhodněji asi 1,4 : 1 nebo nižší.

50 V jednom provedení řešení zahrnuje uvolnění opioidu (jako je, nikoliv však výhradně, hydromorfon nebo oxykodon) z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu přičemž poměr

maximální koncentrace opioidu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu přednostně k podávání jednou nebo dvakrát za den pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k maximální koncentraci opioidu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol, je asi 5 : 1 nebo nižší, přednostně asi 4 : 1 nebo nižší, výhodněji asi 3 : 1 nebo nižší.

Pod pojmem „společné podávání“ nebo „podávání společně s“ apod. se rozumí, že se pacientovi podají dvě látky nebo více látek během omezeného časového úseku, přednostně během 180 minut, výhodněji během 60 minut, ještě výhodněji během 45 minut, ještě výhodněji během 30 minut a ještě výhodněji během 15 minut.

Pod pojmem „aplikační forma“ se rozumí opioid v médiu, nosiči, vehikulu nebo zařízení vhodném k perorálnímu podávání. Pod pojmem „perorální aplikační forma“ se rozumí aplikační forma vhodná k perorálnímu podávání. V jednom provedení aplikační formy podle tohoto řešení mohou obsahovat strukturu dlouhodobého uvolňování k dlouhodobému uvolňování opioidu a popřípadě složku okamžitého uvolňování k okamžitému uvolnění opioidu. V jednom provedení aplikační formy podle tohoto řešení mohou nebo nemusí obsahovat opioidní antagonisty, jako naltrexon, naloxon nebo jiné obvyklé opioidní antagonisty.

Pod pojmem „dávka“ se rozumí jednotka léčiva. Obvykle je dávka poskytována jako aplikační forma. Dávky je pacientům možno podávat v různých aplikačních režimech. Jako obvyklé aplikační režimy lze uvést podávání jednou za den (qd), dvakrát za den (bid) a třikrát za den (tid). Dávky opioidu, které jsou užitečné při provádění tohoto řešení leží v rozmezí od asi 0,001 mg do asi 5000 mg, přednostně od asi 0,01 do asi 1000 mg, výhodněji od asi 0,1 do asi 750 mg, ještě výhodněji od asi 0,5 do asi 500 mg, ještě výhodněji od asi 0,5 do asi 250 mg, ještě výhodněji od asi 1 do asi 100 mg, nejvýhodněji od asi 1 do asi 50 mg.

Pod pojmem „aplikační forma s okamžitým uvolňováním“ se rozumí aplikační forma, která během 45 minut nebo kratší doby po podání pacientovi uvolní asi 75 % nebo více léčiva.

Pod pojmem „jednou za den“ (tj. qd) nebo „dvakrát za den“ (tj. bid) se rozumí frekvence aplikace podle tohoto řešení.

Například pod pojmem „aplikace jednou za den“ se rozumí aplikace celkem jednou v průběhu každých 24 hodin, tj. qd.

Pod pojmem „opioid“ se rozumí činidlo, které se váže na opioidní receptory, které se převážně vyskytují v centrálním nervovém systému a gastrointestinálním traktu, a je zvoleno z alkaloidů opia a semisyntetických či plně syntetických opioidů. Jako příklady alkaloidů opia je možno uvést morfin, kodein a thebain. Jako příklady semisyntetických opioidů je možno uvést diamorfin (heroin), oxykodon, hydrokodon, dihydrokodein, hydromorfon, oxymorfon a nikomorfin. Jako příklady zcela syntetických opioidů je možno uvést methadon, levomethadyl acetát hydrochlorid (LAAM), pethidin (meperidin), ketobemidon, propoxyfen, dextropropoxyfen, dextromoramid, bezitramid, piritramid, pentazocin a fenazocin. Další opioidy jsou odborníkům v tomto oboru známy. V rámci tohoto řešení se dává přednost opioidům s perorální biologickou dostupností. Jako výhodnější opioidy lze uvést morfin, hydromorfon, hydrokodon, oxymorfon a oxykodon. Do rozsahu tohoto pojmu spadají farmaceuticky vhodné soli a opioidy ve formě volné báze nebo volné kyseliny. V provedeních perorální aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu podle tohoto řešení obsahují asi 0,01 až asi 1000 mg opioidu, přednostně asi 0,1 až asi 500 mg opioidu, výhodněji asi 0,25 až asi 300 mg opioidu, ještě výhodněji asi 1 mg až asi 100 mg opioidu. Je třeba uvést, že rozpustnost ve vodě a/nebo vodném alkoholu opioidů podle tohoto řešení se může značně lišit. Množství opioidu v provedeních aplikační formy s prodlouženým uvolňováním podle tohoto řešení a/nebo rozpustnost tohoto opioidu ve vodném alkoholu může mít pozitivní nebo negativní vliv to, jak probíhá rychlé uvolnění dávky ve vodném alkoholu z aplikačních forem s prodlouženým uvolňováním podle tohoto řešení a/nebo při související-

cích způsobech. V některých případech například velká množství opioidu a/nebo formy opioidu, které jsou vysoce rozpustné ve vodném alkoholu, mohou zvyšovat pravděpodobnost rychlého uvolnění dávky navozeného vodným alkoholem. Naopak v některých provedeních vysoká množství opioidu a/nebo formy, které jsou vysoce nerozpustné ve vodném alkoholu, může pravděpodobnost rychlého uvolnění dávky vyvolaného vodným alkoholem snižovat.

Pod pojmem „perorální aplikační struktura prodlouženého uvolňování“ se rozumí struktura, která je vhodná k perorálnímu podání pacientovi a obsahuje jedno nebo více léčiv, přičemž tato struktura zajišťuje prodloužené uvolňování léčiva (léčiv). Pod pojmem „osmotická perorální aplikační struktura prodlouženého uvolňování“ se rozumí perorální aplikační struktura prodlouženého uvolňování, která zajišťuje prodloužené uvolňování léčiva (léčiv) na principu osmosy.

Pod pojmem „pacient“ se rozumí živočich, přednostně savec, výhodněji člověk, který potřebuje terapeutickou intervenci.

Pod pojmem „farmaceuticky vhodná sůl“ se rozumí jakákoliv sůl, jejíž anion nemá významný podíl na toxicitě nebo farmakologické aktivitě soli, a jako taková je farmakologickým ekvivalentem báze léčiva. Jako farmaceuticky vhodné soli je možno uvést adiční soli s kyselinami, které lze například připravovat tak, že se sloučenina nechá reagovat s farmaceuticky vhodnou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou, kyselinou jantarovou, kyselinou octovou, kyselinou benzoovou, kyselinou citronovou, kyselinou vinnou, kyselinou uhličitou nebo kyselinou fosforečnou.

Jako neomezuující příklady reprezentativních farmaceuticky vhodných solí lze tedy uvést acetát, benzonsulfonát, bezoát, hydrogenuhličitan, hydrogensulfát, hydrogentartrát, borát, bromid, kalcium edetát, kamsylát, karbonát, chlorid, klavulanát, citrát, dihydrochlorid, edetát, edisylát, estolát, esylát, fumarát, gluceptát, glukonát, glutamát, glykolyarsanilát, hexylresorcinát, hydrobamin, hydrobromid, hydrochlorid, hydroxynaftoát, jodid, isothionát, laktát, laktobionát, laurát, malát, maleát, mandelát, mesylát, methylbromid, methylnitrát, methylsulfát, mukát, napsylát, nitrát, amoniovou sůl N-methylglukaminu, oleát, pamoát (embonát), palmitát, pantothenát, fosfát/difosfát, polygalakturonát, salicylát, stearát, sulfát, subacetát, sukcinát, tanát, tartrát, teoklát, tosylát, triethojodid a valerát. Jako reprezentativní farmaceuticky vhodné soli opioidů je možno uvést hydromorfon hydrochlorid, oxykodon hydrochlorid, morfin sulfát, oxymorfon hydrochlorid a hydrokodon bitartrát, ale nejen je.

Pod pojmem „křivka koncentrace léčiva v plasmě“ nebo „křivka plasmatické koncentrace léčiva“ nebo „křivka plasmatické koncentrace“ nebo „profil v plasmě“ nebo „profil koncentrace v plasmě“ se rozumí křivka, která se získá tak, že se do grafu vynese koncentrace léčiva v plasmě či koncentrace v plasmě proti času. Bodem nula na časové ose (standardně ose x) je obvykle doba podání léčiva či aplikační formy, která léčivo obsahuje, pacientovi.

Pod pojmem „prodloužená doba“ se rozumí souvislá doba delší než asi 2 hodiny, přednostně delší než asi 4 hodiny, výhodněji delší než asi 8 hodin, výhodněji delší než asi 10 hodin, ještě výhodněji delší než asi 14 hodin, a nejvýhodněji doba, která je delší než asi 14 hodin a maximálně je asi 24 hodin.

Pod pojmem „rychlost uvolňování“ se rozumí množství léčiva uvolněné z aplikační formy za jednotku času, například miligramy léčiva uvolněné za hodinu (mg/h). Rychlost uvolňování léčiva z aplikačních forem je možno měřit jako rychlost uvolňování léčiva in vitro, tj. jako množství léčiva uvolněné z aplikační formy za jednotku času za vhodných podmínek a ve vhodném zkušebním médiu.

V přednostním provedení je uvedenou rychlost uvolňování možno stanovit tak, že se aplikační formy v kovových spirálových nebo košíčkových držácích vzorků připojených k disku zařízení USP typu 7 pro lázně umístí do deionizované vody při konstantní teplotě vodní lázně 37 °C. Alikvoty roztoků, pomocí kterých se měří rychlost uvolňování, se shromažďují v předem stanovených intervalech a nastříkují do chromatografického systému vybaveného detektorem pracujícím na základě UV nebo indexu lomu, kterým se stanoví množství léčiva, které se uvolnilo během

zkušebních intervalů. V jiném provedení lze při provádění tohoto řešení rovněž použít jiných in vitro zkoušek rychlosti uvolňování, které jsou obecně známé a používané, jako je USP zařízení typu 2, například Distek Premiere[®] 5100.

5 V jednom provedení aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu podle tohoto řešení uvolní asi 80 % hmotnostních nebo méně, přednostně asi 70 % hmotnostních nebo méně, výhodněji asi 60 % hmotnostních nebo méně, ještě výhodněji asi 50 % hmotnostních nebo méně, ještě výhodněji asi 40 % hmotnostních nebo méně, a nejméně výhodněji asi 25 % hmotnostních nebo méně dávky opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu, měřeno zkouškou in vitro. V přednostním provedení se zkouška in vitro, jako jsou zkušební postupy in vitro popsané
10 výše nebo jiné obvyklé zkušební postupy in vitro, zahrnuje zkušební médium, do kterého se během zkoušení umísťuje aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu. V jednom provedení se měří množství opioidu uvolněného z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu podle tohoto řešení pro konkrétní období, přednostně pro období asi 24 hodin po zahájení zkoušky postupem in vitro, výhodněji pro období asi 12 hodin po zahájení zkoušky postupem in vitro, a ještě výhodněji pro období asi 2 hodin po zahájení zkoušky postupem in vitro.

V jednom provedení zkušební médium zahrnuje vodný alkohol, který obsahuje alkohol. V přednostním provedení zkušební médium zahrnuje vodný alkohol, který obsahuje alkohol v koncentracích asi 20 % objemových nebo vyšších (objem alkoholu/celkový objem zkušebního média), přednostně asi 25 % objemových nebo vyšších, výhodněji asi 30 % objemových nebo vyšších,
20 ještě výhodněji asi 35 % objemových nebo vyšších, a nejméně výhodněji asi 40 % objemových nebo vyšších.

Pod pojmem „prodloužené uvolňování“ se rozumí plynulé uvolňování léčiva nebo dávky léčiva po prodlouženou dobu.

Pod pojmem „aplikační struktura prodlouženého uvolňování“ se rozumí jeden nebo více fyzických prvků, které umožňují prodloužené uvolňování léčiva nebo dávky léčiva.
25

Pod pojmem „aplikační forma s prodlouženým uvolňováním“ se rozumí typ aplikační formy, který umožňuje prodloužené uvolňování léčiva nebo dávky léčiva.

Pod pojmem „medián doby nástupu maximální koncentrace v plasmě T_{max} po jednorázové aplikaci“ se rozumí medián doby, která uplynula od podání aplikační formy obsahující léčivo pacientovi do dosažení C_{max} tohoto léčiva po jednorázové aplikaci aplikační formy, která se získá přímo z experimentálních dat bez interpolace, přičemž medián je stanovený pro soubor několika pacientů nebo stanovený pro větší počet podání léčiva jednomu pacientovi, kterému bylo léčivo podáváno v různých dobách s dostatečnými eliminačními odstupy mezi aplikacemi, aby hladiny léčiva po jednorázové aplikaci mohly u pacienta poklesnout na hladiny před aplikací. V jednom provedení je poměr mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol, v rozmezí od asi 0,5 do asi 1,0, přednostně od asi 0,6 do asi 1,0, výhodněji od
35 asi 0,7 do asi 1,0, nejméně výhodněji od asi 0,75 do asi 1,0.

Pod pojmem „terapeuticky účinné množství“ se rozumí množství léčiva, které v tkáňovém systému živočicha nebo člověka vyvolává biologickou nebo léčebnou odpověď, o níž výzkumník, veterinář, lékař nebo jiný klinik usiluje a která zahrnuje zmírnění symptomů léčené choroby nebo poruchy.

45 III. Aplikační formy

V provedeních tohoto řešení jsou aplikační formy s prodlouženým uvolňováním formulovány jako aplikační formy, které lze podávat pacientům, kteří takové podávání potřebují. Dále jsou

popsány aplikační formy s prodlouženým uvolňováním a způsoby léčení za použití aplikačních forem s prodlouženým uvolňováním. Dále popsané formy jsou však pouhými příklady.

K použití při tomto řešení jsou vhodné různé aplikační formy s prodlouženým uvolňováním. V některých provedeních je aplikační formu možno podávat perorálně, a aplikační forma má velikost a tvar obvyklé tablety nebo tobolky. Aplikační formy k perorálnímu podávání lze vyrábět jedním z řady různých způsobů. Aplikační formu je například možno připravit jako difusní systém, jako zásobníkové zařízení nebo matricové zařízení, disoluční systém, jako jsou zapouzdřené disoluční systémy (jako jsou například mikropelety a mikrotobolky) a matricové disoluční systémy a kombinované difusní/disoluční systémy a systémy založené na ionexových pryskyřicích, které jsou popsány ve *Pharmaceutical Science*, Remington, 18. vydání, str. 1676-1686 (1990), Mack Publishing Co.; *The Pharmaceutical and Clinical Pharmacokinetics*, 3. vydání, str. 1 až 28 (1984), Lea a Febreger, Philadelphia.

Osmotické aplikační formy obecně využívají osmotického tlaku k vytvoření síly, kterou je kapalina nasáta do kompartmentu, který je alespoň zčásti tvořen semipermeabilní membránou, která umožňuje volnou difuzi kapaliny, ale nikoliv léčiva nebo osmagentu (osmagentů), pokud je přítomen. Významnou výhodou osmotických systémů je, že pracují nezávisle na pH, a rychlost daná osmosou přetrvává po prodlouženou dobu, i když aplikační forma prochází gastrointestinálním traktem a střetává se s odlišnými typy mikroprostředí, jejichž pH se značně liší. Přehled takových aplikačních forem lze nalézt v publikaci Santus a Baker, „Osmotic drug delivery: a review of the patent literature“, *Journal of Controlled Release* 35 (1995), 1 až 21, která je citována náhradou za přenesení obsahu této publikace do tohoto textu. V US patentech č. 3 845 770, 3 916 899, 3 995 631, 4 008 719, 4 111 202, 4 160 020, 4 327 725, 4 578 075, 4 681 583, 5 019 397 a 5 156 850 jsou popsána osmotická zařízení ke kontinuitnímu transportu účinné látky.

Osmotické aplikační formy s prodlouženým uvolňováním, kterými je léčivá kompozice uvolňována jako suspenze nebo roztok z malého výstupního otvoru působením rozpínavé vrstvy jsou popsány v US patentech č. 5 633 011, 5 190 765, 5 252 338, 5 620 705, 4 931 285, 5 006 346, 5 024 842 a 5 160 743, které jsou citovány za přenesení jejich obsahu do tohoto textu. Typická zařízení obsahují rozpínavou tlakovou vrstvu a vrstvu léčiva, která je obklopena semipermeabilní membránou. V některých případech je vrstva léčiva opatřena pomocnou vrstvou, která umožňuje opožděné uvolňování léčivá kompozice do aplikačního prostředí nebo spolu se semipermeabilní membránou tvoří spojenou vrstvu. V jednom provedení bylo dodatečné ochrany před rychlým uvolněním dávky možno dosáhnout nanesením enterosolventního povlaku, přednostně povlaku, který je nerozpustný ve vodném alkoholu a nebotná ve vodném alkoholu a při pH žaludku, na osmotickou aplikační formu s prodlouženým uvolňováním. Semipermeabilní membránu lze chránit tak, že se na ni nanese tenká vrstva hydrofilního materiálu (jako je polyvinylalkohol) nebo hydrofobního materiálu. Pokud taková vrstva snižuje kontakt ethanolu se semipermeabilní membránou, je možno botnění semipermeabilní membrány zabránit nebo ho minimalizovat.

Příklad aplikační formy, která je v tomto oboru označována jako aplikační forma pracující na bázi elementární osmotické pumpy, je znázorněn na obr. 1. Aplikační forma 20, znázorněná v prostorovém řezu, je také označována jako elementární osmotická pumpa (EOP), obsahuje semipermeabilní membránu 22, která obklopuje a zapouzdřuje vnitřní kompartment 24. Vnitřní kompartment obsahuje jednosložkovou vrstvu, která je v tomto textu označována jako vrstva 26 léčiva, jež obsahuje látku 28 podle řešení ve směsi se zvolenými excipienty. Excipienty jsou přizpůsobeny tak, aby se dosáhlo gradientu osmotické aktivity potřebného k přivedení kapaliny z vnějšího prostředí membránou 22, a po nasátí kapaliny k vytvoření transportovatelné komplexní formulace. Jako excipienty je možno uvést vhodné suspenzní činidlo, které je zde také označováno jako nosič 30 léčiva, pojivo 32, lubrikant 34 a osmoticky aktivní činidlo, označované jako osmagent, 36. Příklady materiálů, které jsou užitečné pro tyto složky, lze nalézt v celém popisu této přihlášky.

Semipermeabilní membrána 22 osmotické aplikační formy je prostupná pro vnější kapalinu, jako vodu a biologické kapaliny, ale v podstatě neprostupná pro složky vnitřního kompartmentu. Ma-

teriály, které jsou užitečné při vytváření membrány, jsou po dobu životnosti aplikační formy v podstatě neerodovatelné a v podstatě nerozpustné v biologických kapalinách. Jako reprezentativní polymery, které lze použít k vytvoření semipermeabilní membrány, je možno uvést homopolymery a kopolymery, jako estery celulosy, ethery celulosy a estery-ethery celulosy. Prostupnost membrány pro kapaliny lze upravovat za použití činidel regulujících tok, které jsou smíseny s materiálem, který tvoří membránu. Například činidla, která vyvolávají značné zvýšení prostupnosti pro kapalinu, jako je voda, jsou často v podstatě hydrofilní, zatímco činidla, která vyvolávají značné snížení prostupnosti pro vodu, jsou v podstatě hydrofobní. Jako příklady činidel regulujících tok je možno uvést vícemocné alkoholy, polyalkylenglykoly, polyalkylendioly, polyestery alkylenglykolů apod.

Během činnosti osmotický gradient na membráně 22 díky přítomnosti osmoticky aktivních činidel vyvolá nasátí žaludeční kapaliny přes membránu, vrstva léčiva nabotná a ve vnitřním kompartmentu vznikne transportovatelná komplexní formulace (například roztok, suspenze nebo jiná tekutá kompozice). Transportovatelná formulace látky podle vynálezu je s pronikáním kapaliny do vnitřního kompartmentu uvolňována výstupem 38. I když je již formulace léčiva uvolňována, kapalina stále proniká do vnitřního kompartmentu, což představuje hnací mechanismus kontinuálního uvolňování. Tímto způsobem je látka podle vynálezu uvolňována ustáleně a kontinuálně po prodlouženou dobu.

Na obr. 2 jsou znázorněna některá provedení aplikačních forem s prodlouženým uvolňováním podle navrhovaného řešení. Aplikační formy tohoto typu jsou podrobně popsány v US patentech č. 4 612 008, 5 082 668 a 5 091 190 a dále v tomto textu.

Na obr. 2 je znázorněno provedení jednoho typu aplikační formy s prodlouženým uvolňováním, konkrétně osmotická aplikační forma s prodlouženým uvolňováním. První vrstva 30 léčiva obsahuje osmoticky aktivní složky a menší množství opioidu než druhá vrstva 40 léčiva. Osmoticky aktivní složka (složky) v první složkové vrstvě léčiva zahrnuje osmagent, jako sůl a jeden nebo více osmopolymérů s relativně malou molekulovou hmotností, které s nasáváním kapaliny botnají tak, že k uvolňování těchto osmopolymérů dochází výstupem 60 podobně jako u vrstvy 40 léčiva. První vrstva 30 léčiva může také obsahovat další excipienty, jako pojiva, lubrikanty, anti-oxidanty a barvicí činidla.

Druhá vrstva 40 léčiva obsahuje opioid ve směsi se zvolenými excipienty, které jsou přizpůsobeny tak, aby se dosáhlo gradientu osmotické aktivity potřebného k přivedení kapaliny z vnějšího prostředí membránou 20, a po nasátí kapaliny k vytvoření transportovatelné komplexní formulace. Jako excipienty je možno uvést vhodné suspenzní činidlo (zde také označováno jako nosič léčiva), ale nikoliv osmoticky aktivní činidlo, „osmagent“, jako sůl, chlorid sodný. Zjistilo se, že vypuštěním soli z této druhé vrstvy léčiva, která obsahuje větší část léčiva celkem přítomného aplikační formě, v kombinaci se solí v první vrstvě léčiva se dosáhne zlepšení nárůstu rychlosti uvolňování, a nárůst rychlosti se tak udrží delší dobu.

Vrstva 40 léčiva má vyšší koncentraci opioidu než vrstva 30 léčiva. Poměr koncentrace opioidu v první vrstvě 30 léčiva ke koncentraci opioidu v druhé vrstvě 40 léčiva se přednostně udržuje nižší než 1, a přednostně asi 0,43 nebo nižší, čímž se dosáhne požadované v podstatě rostoucí rychlosti uvolňování.

Vrstva 40 léčiva také může obsahovat jiné excipienty, jako lubrikanty, pojiva atd.

Vrstva 40 léčiva, stejně jako vrstva 30 léčiva, dále obsahuje hydrofilní polymerní nosič. Hydrofilní polymer se podílí na řízeném transportu opioidu. Jako reprezentativní příklady těchto polymerů je možno uvést poly(alkylenoxid) o číselné střední molekulové hmotnosti 100 000 až 750 000, jako je poly(ethylenoxid), poly(methylenoxid), poly(butylenoxid) a poly(hexylenoxid); a poly(karboxymethylcelulosa) o číselné střední molekulové hmotnosti 40 000 až 400 000, jako je polymerní alkalická sůl karboxymethylcelulosy, polymerní sodná sůl karboxymethylcelulosy, polymerní draselná sůl karboxymethylcelulosy a polymerní lithná sůl karboxymethylcelulosy. Vrstva 40 léčiva dále může obsahovat hydroxypropylalkylcelulosu o číselné střední molekulové

hmotnosti 9 200 až 125 000, kterou lze zlepšit transportní vlastnosti aplikační formy, například hydroxypropylethylcelulosu, hydroxypropylmethylcelulosu, hydroxypropylbutylcelulosu a hydroxypropylpentylocelulosu; a polyvinylpyrrolidon o střední číselné molekulové hmotnosti 7 000 až 75 000, kterým lze zlepšit tokové vlastnosti aplikační formy. Z těchto polymerů se dává přednost poly(ethylenoxidu) o střední číselné molekulové hmotnosti 100 000 až 300 000. Zvláštní přednost se dává nosičům, které v prostředí žaludku podléhají erozi, tj. biologicky erodovatelným nosičům.

Vrstva 40 léčiva a/nebo vrstva 30 léčiva může obsahovat i jiné nosiče, jako sacharidy, které jsou natolik osmoticky aktivní, aby je bylo možno použít samotné nebo s jinými osmagenty. Jako příklady takových sacharidů je možno uvést monosacharidy, disacharidy a polysacharidy. Jako reprezentativní příklady je možno uvést maltodextriny (tj. polymery glukosy, které lze získat hydrolyzou kukuřičného škrobu) a cukry, jako je laktosa, glukosa, rafinosa, sacharosa, mannitol, sorbitol apod. Přednost se dává maltodextrinům, které mají hodnotu dextrosového ekvivalentu (DE) 20 nebo nižší, přednostně DE v rozmezí od asi 4 do asi 20, a často od 9 do 20. Zjistilo se, že užitečné jsou maltodextriny s DE 9 až 12.

Vrstva 40 léčiva a vrstva 30 léčiva je typicky v podstatě suchou (s obsahem vody <1 % hmotn.) kompozicí vytvořenou slisováním nosiče, opioidu a jiných excipientů do podoby jedné vrstvy.

Vrstvu 40 léčiva je možno vytvořit z částic rozdrobněním, kterým se dosáhne velikosti částic léčiva a velikosti částic doprovodného polymeru, které se používá při výrobě vrstvy léčiva, typicky jako jádro obsahující sloučeninu, podle režimu a způsobu podle tohoto řešení. Jako způsoby přípravy částic lze uvést granulaci, sušení rozprašováním, prosévání, lyofilizaci, drcení, mletí, proudové mletí, mikronizaci a sekání, kterými se dosahuje zamýšlené mikrometrové velikosti částic.

Způsob lze provádět pomocí rozdrobňovacího zařízení, jako je mikropulverizační mlýn, proudový mlýn, kolový mlýn, válcový mlýn, kladivový mlýn, diskový mlýn, kolový mlýn, kulový mlýn, vibrační kulový mlýn, nárazový pulverizační mlýn, hrubý drtič a jemný drtič. Velikost částic lze zajistit proséváním, jako proséváním za použití roštového síta, plochého síta, vibračního síta, rotačního síta, nátrásného síta, oscilačního síta a kývaného síta. Způsoby a zařízení k přípravě částic léčiv a nosičů jsou popsány v publikacích Pharmaceutical Sciences, Remington, 17. vydání, str. 1585 až 1594 (1985); Chemical Engineers Handbook, Perry, 6. vydání, str. 21-13 až 21-19 (1984); Journal of Pharmaceutical Sciences, Parrot, sv. 61, č. 6, str. 813 až 829 (1974) a Chemical Engineer, Hixon, str. 94 až 103 (1990).

První vrstva 30 léčiva obsahuje účinnou látku ve směsi se zvolenými excipienty, které jsou připraveny tak, aby se dosáhlo gradientu osmotické aktivity potřebného k přivedení kapaliny z vnějšího prostředí membránou 20, a po nasátí kapaliny k vytvoření transportovatelné lékové formulace. Jako excipienty je možno uvést vhodné suspenzní činidlo, které je zde také označováno jako nosič léčiva, a osmoticky aktivní činidlo, „osmagent“, jako sůl. Přítomny mohou být také jiné excipienty, jako lubrikanty, pojiva atd. S překvapením se zjistilo, že když první složková vrstva 30 léčiva obsahuje osmoticky aktivní složku a nižší množství účinné látky, než je ve druhé složkové vrstvě 40 léčiva, lze dosáhnout zlepšení nárůstu rychlosti uvolňování, a nárůst rychlosti se tak udrží delší dobu.

Osmoticky aktivní složka v první vrstvě léčiva zahrnuje osmagent a jeden nebo více osmopolymerů s relativně malou molekulovou hmotností, které s nasáváním kapaliny botnají tak, že k uvolňování těchto osmopolymerů dochází výstupem 60 podobně jako u vrstvy 40 léčiva.

Poměr koncentrace opioidu v první vrstvě léčiva a druhé vrstvě léčiva mění profil rychlosti uvolňování. Profil rychlosti uvolňování se vypočítá jako rozdíl mezi maximální rychlostí uvolňování a rychlostí uvolňování v prvním okamžiku po zahájení (například v čase 6 hodin) dělený průměrnou rychlostí uvolňování mezi těmito dvěma referenčními body.

Vrstva 30 léčiva a vrstva 40 léčiva může popřípadě obsahovat povrchově aktivní látky a rozvolňovač. Jako příklady povrchově aktivních látek lze uvést povrchově aktivní látky s hodnotou

HLB (hydrofilně-lipofilní rovnováhy) asi 10 až 25, jako polyethylenglykol 400 monostearát, polyoxyethylen-4-sorbitan monolaurát, polyoxyethylen-20-sorbitan monooleát, polyoxyethylen-20-sorbitan monopalmitát, polyoxyethylen-20-monolaurát, polyoxyethylen-40-stearát, oleát sodný apod.

- 5 Rozvolňovačla mohou být volena ze škrobů, jílu, celulos, alginů a gum a zesíťovaných škrobů, celulos a polymerů. Jako reprezentativní rozvolňovačla lze uvést kukuřičný škrob, bramborový škrob, kroskarmelosu, krosповidon, sodnou sůl škrobového glykolátu, Veegum HV, methylcelulosu, agar, bentonit, karboxymethylcelulosu, kyselinu alginovou, guarovou gumu apod.

10 Membrána 20 je vytvořena tak, aby byla prostupná pro vnější kapalinu, jako vodu a biologické kapaliny, a v podstatě neprostupná pro paliperidon, osmagent, osmopolymer apod. Jako taková je semipermeabilní. Selektivně semipermeabilní kompozice, kterých se používá k vytvoření membrány 20, jsou v podstatě neerodovatelné a v podstatě nerozpustné v biologických kapalinách po dobu životnosti aplikační formy.

15 Jako reprezentativní polymery, které lze použít k vytvoření membrány 20, lze uvést semipermeabilní homopolymery, semipermeabilní kopolymery apod. V jednom provedení, kterému se v současné době dává přednost, kompozice mohou obsahovat estery celulosy, ethery celulosy a ester-ethery celulosy. Celulosové polymery mají stupeň substituce „D.S.“ na své anhydroglukosové jednotce od více než 0 do 3 (včetně). Stupněm substituce se rozumí průměrný počet hydroxyskupin, které byly původně přítomny na anhydroglukosové jednotce a byly nahrazeny substituční skupinou nebo převedeny na jinou skupinu. Anhydroglukosová jednotka může být zčásti nebo zcela substituována skupinami jako jsou acylové, alkanoylové, alkenoylové, aroylové, alkylové, alkoxylové, halogenové, alkylkarbonylové, alkylkarbamátové, alkylkarbonátové, alkylsulfonátové, alkylsulfamátové skupiny, skupiny tvořící semipermeabilní polymery apod. Semi-
20 permeabilní kompozice typicky obsahují člen zvolený ze souboru sestávajícího z acylátu celulosy, diacylátu celulosy, triacylátu celulosy, triacetátu celulosy, acetátu celulosy, diacetátu celulosy, triacetátu celulosy, mono-, di- a trialkanylátů, mono-, di- a trialkenylátů, mono-, di- a tri-
25 aroylátů celulosy, apod.

Jako příklady polymerů, které mohou být obsaženy, lze uvést acetát celulosy s D.S. 1,8 až 2,3 a obsahem acetylskupin 32 až 39,9 %; diacetát celulosy s D.S. 1 až 2 a obsahem acetylskupin 21 až 35 %, triacetát celulosy s D.S. 2 až 3 a obsahem acetylskupin 34 až 44,8 % apod. Konkrétněji lze jako celulosové polymery uvést propionát celulosy s D.S. 1,8 a obsahem propionylskupin 38,5 %; acetát propionát celulosy s obsahem acetylskupin 1,5 až 7 % a obsahem acetylskupin 39 až 42 %; acetát propionát celulosy s obsahem acetylskupin 2,5 až 3 % a průměrným obsahem propionylskupin 39,2 až 45 % a obsahem hydroxyskupin 2,8 až 5,4 %; acetát butyrát celulosy s D.S. 1,8, obsahem acetylskupin 13 až 15 % a obsahem butyrylskupin 34 až 39 %, acetát butyrát celulosy s obsahem acetylskupin 2 až 29 %, obsahem butyrylskupin 17 až 53 % a obsahem hydroxyskupin 0,5 až 4,7 %; triacyláty celulosy s D.S. 2,6 až 3, jako trivalerát celulosy, trilamát celulosy, tripalmitát celulosy, trioktanoát celulosy a tripropionát celulosy; diestery celulosy s D.S. 2,2 až 2,6, jako disukcinát celulosy, dipalmitát celulosy, dioktanoát celulosy, dikaprylát celulosy apod.; směsné estery celulosy, jako acetát valerát celulosy, acetát sukcinát celulosy, propionát sukcinát celulosy, acetát oktanoát celulosy, valerát palmitát celulosy, acetát heptanoát celulosy apod. Semipermeabilní polymery jsou známé z US patentu č. 4 077 407 a lze je syntetizovat způsoby popsány v Encyclopedia of Polymer Science and Technology, sv. 3, str. 325 až 354, 1964, vyd. Interscience Publisher, Inc., New York.

45 Jako další semipermeabilní polymery, kterých lze použít při vytváření semipermeabilní membrány, je možno uvést například acetaldehyd dimethylacetát celulosy; acetát ethylkarbamát celulosy; acetát methylkarbamát celulosy; dimethylaminoacetát celulosy; semipermeabilní polyamid; semipermeabilní polyurethany; semipermeabilní sulfonované polystyreny, zesíťované selektivně semipermeabilní polymery vytvořené koprecipitací polyanionu a polykationu podle US patentů
50 č. 3 173 876, 3 276 586, 3 541 005; 3 541 006 a 3 546 142; semipermeabilní polymery popsané v US patentu č. 3 133 132; semipermeabilní polystyrenové deriváty; semipermeabilní

poly(styrenulfonát sodný); semipermeabilní poly(vinylbenzyltrimethylamoniumchlorid); semi-permeabilní polymery s prostupností pro kapaliny 10^{-5} až 10^{-2} (cc. mil/cm hr. atm) vyjádřenou na jednu atmosféru rozdílu hydrostatického nebo osmotického tlaku napříč semipermeabilní membránou. Takové polymery jsou v tomto oboru známé a jsou popsány v US patentech č. 3 845 770, 3 916 899 a 4 160 020 a v Handbook of Common Polymers, Scott, J.R. a Roff, W.J., 1971, vyd. CRC Press, Cleveland Ohio.

Membrána 20 také může obsahovat činidlo regulující tok. Činidlo regulující tok je sloučenina, která se přidává s cílem napomoci regulování prostupnosti pro kapaliny nebo toku membránou 20. Činidlem regulujícím tok může být činidlo zvyšující tok nebo činidlo snižující tok. Činidlo je možno předem volit tak, aby zvyšovalo nebo snižovalo tok kapaliny. Činidla, která vyvolávají značné zvýšení prostupnosti pro kapaliny, jako je voda, jsou často v podstatě hydrofilní, zatímco činidla, která vyvolávají značné snížení prostupnosti pro kapaliny, jako je voda, jsou v podstatě hydrofobní. Množství regulačního činidla v membráně 20, pokud ho membrána obsahuje, je obvykle od asi 0,01 % do 20 % hmotnostních nebo vyšší. Jako činidla regulující tok v jednom provedení, při němž se tok zvyšuje, lze například uvést vícemocné alkoholy, polyalkylenglykoly, polyalkylendioly, polyestery alkylenglykolů apod. Jako typická činidla zvyšující tok je možno uvést polyethylenglykol 300, 400, 600, 1500, 4000, 6000, poly(ethylenglykol-ko-propylenglykol) apod.; glykoly o nízké molekulové hmotnosti, jako polypropylenglykol, polybutylenglykol a polyamylenglykol; polyalkylendioly, jako poly(1,3-propandiol), poly(1,4-butandiol), poly(1,6-hexandiol) apod.; alifatické dioly, jako 1,3-butylenglykol, 1,4-pentamethylenglykol, 1,4-hexamethylenglykol apod.; alkylentrioly, jako glycerol, 1,2,3-butantriol, 1,2,4-hexantriol, 1,3,6-hexantriol apod.; estery, jako ethylenglykoldipropionát; ethylenglykolbutyrát, butylenglykoldipropionát, glycerolacetátové estery apod. Jako reprezentativní příklady činidel snižujících tok je možno uvést ftaláty substituované alkyl- nebo alkoxykupinou nebo substituované alkylskupinou i alkoxykupinou, jako diethylftalát, dimethoxyethylftalát, dimethylftalát a [di(2-ethylhexyl)ftalát], arylftaláty, jako trifenylftalát a butylbenzylftalát; nerozpustné soli, jako síran vápenatý, síran barnatý, fosforečnan vápenatý apod.; nerozpustné oxidy, jako oxid titaničitý; polymery ve formě prášku, granulí apod., jako polystyren, polymethylmethakrylát, polykarbonát a polysulfon; estery, jako estery kyseliny citronové esterifikované alkylskupinami s dlouhým řetězcem; inertní a pro vodu v podstatě neprostupná plniva; pryskyřice, které jsou kompatibilní s látkami na bázi celulosy tvořícími membránu apod.

Jako jiné látky, kterých lze používat při vytváření membrány 20, které stěně mají propůjčovat ohebnost a dloužitelnost, aby membrána byla méně lámavá až nelámavá a k dosažení strukturální pevnosti, je například možno uvést ftalátová změkčovadla, jako dibenzylftalát, dihexylftalát, butylotkylftalát, ftaláty se šesti až jedenácti atomy uhlíku a přímým řetězcem, diisononylftalát, diisodecylftalát apod. Dále je možno uvést také neftalátová změkčovadla, jako triacetin, dioktylazelát, epoxidovaný tallát, triisoktyltrimellitát, triisononyltrimellitát, acetát isobutyrylát sacharosy, epoxidovaný sojový olej apod. Množství změkčovadla v membráně, v případě že membrána změkčovadlo obsahuje, je asi 0,01 % až 20 % hmotn. nebo vyšší.

Vytlačovací vrstva 50 zahrnuje rozpínavou vrstvu, která je uspořádána tak, že je v kontaktu s druhou vrstvou 40 léčiva, jak znázorňuje obr. 2. Vytlačovací vrstva 50 obsahuje polymer, který nasává vodnou nebo biologickou kapalinu a botná, čímž vytlačí lékovou kompozici z výstupu zařízení.

Rozpínavá vrstva v jednom provedení zahrnuje kompozici aktivovanou vodou, která botná za přítomnosti vody, jako vody, která je přítomna v žaludeční kapalině. Účelně může obsahovat osmotickou kompozici obsahující osmotický solut, který na semipermeabilní membráně vykazuje gradient osmotického tlaku proti vnější kapalině, která je přítomna v aplikačním prostředí. V jiném provedení vrstva aktivovaná vodou zahrnuje hydrogel, který nasává a/nebo adsorbuje kapalinu do vrstvy přes vnější semipermeabilní membránu. Semipermeabilní membrána je netoxická. Během procesu si zachovává fyzikální a chemickou celistvost a v podstatě nemá žádné interakce s rozpínavou vrstvou.

V jednom přednostním provedení rozpínává vrstva zahrnuje hydroaktivní vrstvu obsahující hydrofilní polymer, známý také jako osmopolymer. Osmopolymery mají schopnost nasávat kapaliny. Osmopolymery jsou botnavé, hydrofilní polymery, které interagují s vodou a vodnými biologickými kapalinami a botnají či zvětšují svůj objem, dokud není dosaženo rovnovážného stavu.

5 Osmopolymery vykazují schopnost botnat ve vodě a biologických kapalinách a zadržet značnou část nasáté kapaliny ve své polymerní struktuře. Osmopolymery botnají či zvětšují svůj objem na velmi vysoký stupeň; obvykle vykazují 2- až 50násobné zvětšení objemu. Osmopolymery mohou být nezesíťované nebo zesíťované. Botnavé hydrofilní polymery jsou v jednom provedení slabě zesíťované, přičemž takové zesíťování vzniká prostřednictvím kovalentních nebo iontových vazeb nebo zbytků krystalických oblastí po nabotnění. Osmopolymery mohou být rostlinného, živočišného nebo syntetického původu.

Osmopolymery jsou hydrofilní polymery. Jako hydrofilní polymery vhodné pro tento účel je možno uvést poly(hydroxyalkylmethakrylát) s molekulovou hmotností od 30 000 do 5 000 000; poly(vinylpyrrolidon) o molekulové hmotnosti od 10 000 do 360 000; aniontové a kationtové hydrogely; polyelektrolytové komplexy; poly(vinylalkohol) s nízkým podílem acetátových skupin, zesíťovaný glyoxalem, formaldehydem nebo glutaraldehydem a se stupněm polymerace od 200 do 30 000; směs methylcelulosy, zesíťovaného agaru a karboxymethylcelulosy; směs hydroxypropylmethylcelulosy a sodné soli karboxymethylcelulosy; směs hydroxypropylethylcelulosy a sodné soli karboxymethylcelulosy; směs sodné soli karboxymethylcelulosy a methylcelulosy, sodné soli karboxymethylcelulosy; draselnou sůl karboxymethylcelulosy; kopolymer, který je ve vodě nerozpustný, ale botnavý, vznikající při dispergování jemně rozděleného kopolymeru anhydridu maleinové kyseliny se styrenem, ethylenem, propylenem, butylenem nebo isobutylenem zesíťovaný 0,001 až asi 0,5 mol nasyceného síťovacího činidla na mol anhydridu maleinové kyseliny na kopolymer; ve vodě botnavé polymery N-vinylaktamů; polyoxyethylen-polyoxypropylenový gel; karbovou gumu; polyakrylový gel; polyesterový gel; polymočovinový gel; polyetherový gel, polyamidový gel; polycelulosoový gel; gel polygum; hydrogely, které jsou zpočátku suché a nasávají a absorbují vodu, která penetruje do sklovitého hydrogelu a snižuje teplotu jeho sklovatění apod.

Jako reprezentativní příklady jiných osmopolymerů lze uvést polymery, které vytvářejí hydrogely, jako CarbopolTM; kyselý karboxypolymer, polymer akrylové kyseliny zesíťovaný polyallylsacharosou, také známý jako karboxypolymethylen, a karboxyvinylový polymer s molekulovou hmotností 250 000 až 4 000 000; polykarylamidy CyanamerTM; zesíťované polymery anhydridu indenmaleinové kyseliny, které botnají ve vodě; polyakrylové kyseliny Good-riteTM o molekulové hmotnosti 80 000 až 200 000; polyethylenoxidový polymer PolyoxTM o molekulové hmotnosti 100 000 až 5 000 000 a vyšší; škrobové roubované kopolymery; akrylátové polymery AquaKeepTM, polysacharidy tvořené kondenzovanými glukosovými jednotkami, jako polyglukan zesíťovaný za vzniku diesteru apod. Reprezentativní polymery, které vytvářejí hydrogely, jsou známé z dosavadního stavu techniky z US patentu č. 3 865 108; US patentu č. 4 002 173; US patentu č. 4 207 893 a Handbook of Common Polymers, Scott a Roff, vyd. Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio. Množství osmopolymeru obsaženého v hydroaktivované vrstvě může být od asi 5 % do asi 100 %.

Rozpínává vrstva při jiném provedení může obsahovat osmoticky účinnou sloučeninu, která zahrnuje anorganické a organické sloučeniny, které vykazují gradient osmotického tlaku na semi-permeabilní membráně proti vnější kapalině. Osmoticky účinné sloučeniny, tak jako osmopolymery, nasávají kapalinu do osmotického systému, a kapalina, která je k dispozici tak tlačí na vnitřní stěnu, tj. v některých provedeních na bariérovou vrstvu a/nebo membránu měkké nebo tvrdé tobolky za účelem vytlačení účinné látky z aplikační formy. Osmoticky účinné sloučeniny jsou také známé jako osmoticky účinné soluty a také jako osmagenty. Jako osmoticky aktivních solutů lze použít síranu hořečnatého, chloridu hořečnatého, síranu draselného, síranu sodného, síranu lithného, hydrogenfosforečnanu draselného, mannitolu, močoviny, inositolu, jantaranu hořečnatého, kyseliny vinné, sacharidů, jako rafinosy, sacharosy, glukosy, laktosy, sorbitolu a jejich směsí. Množství obsaženého osmagentu může být od asi 5 % do 100 % hmotnostních,

vztaženo na vrstvu. Rozpínavá vrstva popřípadě obsahuje osmopolymer a osmagent, přičemž celkové množství osmopolymeru a osmagentu se rovná 100 %. Osmoticky účinné soluty jsou známé z dosavadního stavu techniky, jak je popsán v US patentu č. 4 783 337.

5 Ochranná podložní vrstva, vnitřní stěna 90, je prostupná pro kapalinu, která vstupuje do kompartmentu vymezeného membránou 20. Stěna 90 má kluznou funkci, která usnadňuje pohyb první vrstvy 30 léčiva, druhé vrstvy 40 léčiva a vytlačovací vrstvy 50 k výstupu 60. Stěna 90 může být vytvořena z hydrofilních látek a excipientů. Stěna 90 podporuje uvolňování lékové kompozice z kompartmentu a snižuje množství zbytkové lékové kompozice, která v kompartmentu zůstává na konci období transportu, zejména v případě, že jsou transportovaná suspenze nebo roztok lékové kompozice v době, kdy jsou transportovány, vysoce viskosní. U aplikačních forem, které obsahují hydrofobní činidla a neobsahují vnitřní stěnu, bylo zjištěno, že v zařízení po uplynutí doby transportu mohou zůstat značná zbytková množství léčiva. V některých případech na konci 24hodinového období mohou v aplikační formě při zkouškách rychlosti uvolňování zůstat množství 20 % nebo vyšší. Zejména v případě, že se jedná o velmi nákladné účinné sloučeniny, takové zlepšení představuje značné ekonomické výhody, jelikož vrstva léčiva nemusí obsahovat léčivo v nadbytku, aby se zajistilo, že bude transportováno minimální množství léčiva. Vnitřní membránu 90 je možno vytvořit jako povlak nanesený na lisované jádro.

20 Stěna 90 může mít tloušťku typicky 0,01 až 5 mm, typičtěji tloušťku 0,5 až 5 mm, a obsahuje člen zvolený z hydrogelů, želatiny, nízkomolekulárních polyethylenoxidů, například o molekulové hmotnosti méně než 100 000, hydroxyalkylcelulos, například hydroxyethylcelulosu, hydroxypropylcelulosu, hydroxyisopropylcelulosu, hydroxybutylcelulosu a hydroxyfenylcelulosu, a hydroxyalkylalkylcelulos, například hydroxypropylmethylcelulosu, a jejich směsí. Hydroxyalkylcelulosy zahrnují polymery se střední číselnou molekulovou hmotností 9 500 až 1 250 000. Například může být užitečná hydroxypropylcelulosa se střední číselnou molekulovou hmotností 25 80 000 až 850 000. Stěnu 90 lze připravovat z obvyklých roztoků nebo suspenzí výše uvedených látek ve vodných rozpouštědlech nebo inertních organických rozpouštědlech.

Jako přednostní materiály stěny 90 je možno uvést hydroxypropylcelulosu, hydroxyethylcelulosu, hydroxypropylmethylcelulosu, povidon, [poly(vinylpyrrolidon)], polyethylenglykol a jejich směsí.

30 Vysoká přednost se dává směsím hydroxypropylcelulosy a povidonu připraveným v organických rozpouštědlech, zejména organických polárních rozpouštědlech, jako nižších alkanolech s 1 až 8 atomy uhlíku, přednostně ethanolu, směsím hydroxyethylcelulosy a hydroxypropylmethylcelulosy připraveným ve vodném roztoku a směsím hydroxyethylcelulosy a polyethylenglykolu připraveným ve vodném roztoku. Stěna 90 nejvýhodněji obsahuje směs hydroxypropylcelulosy a povidonu připravenou v ethanolu.

35 V přednostním provedení stěna 90 obsahuje asi 50 % až asi 90 % hydroxypropylcelulosy označené jako EF s průměrnou molekulovou hmotností asi 80 000 a asi 10 % až asi 50 % polyvinylpyrrolidonu označeného jako K29-32.

40 Hmotnost stěny 90 nanesené na lisované jádro s výhodou může korelovat s tloušťkou stěny 90 a zbytkovým léčivem, které v aplikační formě zůstává při zkoušce rychlosti uvolňování popsané v tomto textu. Tloušťku stěny 90 jako takovou lze během výrobních operací regulovat tak, že se reguluje hmotnost stěny 90 při potahování.

45 V případě, že se stěna 90 vytvoří jako podložní povlak, tj. potahováním tabletovaného kompozitu, který obsahuje jednu nebo všechny následující vrstvy: první vrstvu léčiva, druhou vrstvu léčiva a vytlačovací vrstvu, potom stěna 90 může vyplnit nepravidlosti povrchu vzniklé na jádru při tabletování. Výsledný hladký vnější povrch usnadňuje klouzání mezi potaženým kompozitním jádrem a semipermeabilní membránou během transportu léčiva, což vede k tomu, že v zařízení na konci aplikačního období zůstává menší množství zbytkové lékové kompozice. V případě, že je stěna 90 vytvořena z gelotvorného materiálu, kontakt s vodou v aplikačním pro-

středí usnadňuje tvorbu gelového nebo gelovitého vnitřního povlaku s viskozitou, která může podporovat a zvyšovat klouzání mezi membránou 20 a vrstvou 30 léčiva a vrstvou 40 léčiva.

Při přípravě konečné aplikační formy lze s výhodou využít bubnového potahování, s výjimkou výstupního otvoru. V systému bubnového potahování se na lisované trojvrstvé nebo vícevrstvé
5 jádro, které obsahuje vrstvy léčiva, případnou bariérovou vrstvu a vytlačovací vrstvu, nanáší stěnotvorná kompozice pro stěnu nebo popřípadě membránu postupným rozprašovacím nanášením vhodné membránové kompozice za současného převalování v otáčivém bubnu. Dražovacího bubnu se používá vzhledem k jeho dostupnosti v průmyslovém měřítku. K potahování lisovaného jádra lze použít i jiných metod. Po potažení se membrána vysuší v sušárně s nuceným oběhem
10 vzduchu nebo v sušárně s řízenou teplotou a vlhkostí, čímž se aplikační forma zbaví rozpouštědla (rozpouštědel) použitého při výrobě. Podmínky sušení se účelně volí podle dostupného vybavení, okolních podmínek, rozpouštědel, povlaků, tloušťky povlaku apod.

Lze rovněž používat jiných potahovacích postupů. Membránu nebo stěny aplikační formy je například možno vytvořit v jednom provedení za použití fluidního postupu. Při tomto postupu se
15 vylisované jádro suspenduje a převaluje v proudu vzduchu a kompozice tvořící semipermeabilní membránu, dokud membrána není na jádru nanesena. Fluidní postup je vhodný k nezávislému vytváření membrány aplikační formy. Fluidní postup je popsán v US patentu č. 2 799 241; J. Am. Pharm. Assoc., sv. 48, str. 451 až 459 (1959) a tamtéž, sv. 49, str. 82 až 84 (1960). Aplikační formu je také možno potahovat pomocí zařízení pro fluidní potahování Wuster[®], například za
20 použití dichlormethanu a methanolu jakožto pomocného rozpouštědla pro materiál vytvářející membránu. Potahovat lze také v zařízení pro fluidní potahování Aeromatic[®] za použití pomocného rozpouštědla.

V jednom provedení aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle tohoto řešení obsahuje alespoň jeden výstup 60 znázorněný na obr. 2. Výstup 60 spolupracuje s lisovaným jádrem při
25 rovnoměrném uvolňování léčiva z aplikační formy. Výstup lze vytvořit v průběhu výroby aplikační formy nebo může vzniknout během transportu léčiva aplikační formou v aplikačním prostředí.

Na konci aplikační formy s vrstvou léčiva se vyvrtá jeden nebo více výstupních otvorů a aplikační formu je možno opatřit případnými vodorozpustnými svrchními povlaky, které mohou být
30 obarvené (například obarvené povlaky Opadry), nebo čiré (například čirý povlak Opadry), čímž se získá konečná aplikační forma.

Výstup 60 může zahrnovat otvor, který vzniká nebo může vzniknout z látky nebo polymeru, který eroduje, rozpouští se nebo je vyluhován z vnější membrány, a tak vytvoří výstupní otvor. Jako látku nebo polymer je například možno uvést erodovatelnou poly(glykokolovou) kyselinu
35 nebo poly(mléčnou) kyselinu v semipermeabilní stěně; želatinové vlákno; poly(vinylalkohol) odstranitelný vodou; vyluhovatelnou sloučeninu, jako porotvornou látku, která je odstranitelná kapalinou, zvolenou ze souboru sestávajícího z anorganické a organické soli, oxidu a sacharidu.

Výstup, či větší počet výstupů, může vzniknout vyluhováním členu zvoleného ze souboru sestávajícího ze sorbitolu, laktosy, fruktosy, glukosy, mannosy, galaktosy, talosy, chloridu sodného,
40 chloridu draselného, citranu sodného a mannitolu, pomocí kterých lze dosáhnout výstupního otvoru - póru dimenzovaného k rovnoměrnému uvolňování.

Výstup může mít jakýkoliv tvar, jako kruhový, trojúhelníkový, čtvercový, eliptický apod. k rovnoměrnému uvolňování odměřené dávky léčiva z aplikační formy. Aplikační forma s prodlouženým uvolňováním může být vytvořena s jedním nebo více v odstupu uspořádanými výstupy
45 nebo jedním nebo více povrchy aplikační formy s prodlouženým uvolňováním.

Výstupní otvor je možno vytvořit vrtáním, jako mechanickým nebo laserovým provrtáním semipermeabilní membrány. Takové výstupy a zařízení k vytváření takových výstupů jsou popsány v US patentech č. 3 916 899 (Theeuwes a Higuchi) a 4 088 864 (Theeuwes et al.). V současné době se přednostně používá dvou výstupů o stejném průměru. V přednostním provedení výstup
50 60 prochází podložní vrstvou 90, pokud je přítomna, do vrstvy 30 léčiva.

Aplikační formy podle provedení znázorněných na obr. 1 se vyrábějí standardními postupy. Aplikační formu lze například vyrábět postupem vlhké granulace. Při postupu vlhké granulace se léčivo a nosič mísí za použití organického rozpouštědla, jako denaturovaného bezvodého ethanolu, jakožto granulační kapaliny. Zbývající složky je možno rozpustit v části granulační kapaliny, jako je výše popsané rozpouštědlo, a tato později připravená vlhká směs se za kontinuálního mísení v mísiči pomalu přidá ke směsi obsahující léčivo. Granulační kapalina se přidává, dokud nevznikne vlhká směs, a tato vlhká hmota se poté protluče předem určeným sítem na sušárenské lísky. Směs suší v sušárně s nuceným oběhem vzduchu při teplotě 24 až 35 °C po dobu 18 až 24 hodin. Vysušené granule se poté zpracují na vhodnou velikost.

Ke granulátu léčiva se poté přidá stearan hořečnatý nebo jiná vhodná lubrikační látka a granulační směs se vloží do mlecích bubnů a v kulovém mlýně 10 minut míchá. Kompozice se lisuje do podoby vrstvy například v lisu Manesty[®] nebo Korsch LCT. V případě trojvrstvého jádra se do lisovací matrice o vhodné velikosti postupně umístí kompozice tvořící vrstvy léčiva ve formě granulí nebo prášku a kompozice tvořící vytlačovací vrstvu ve formě granulí nebo prášku, přičemž po přidání kompozice každé z prvních dvou vrstev se zařadí lisovací mezistupeň a po přidání kompozice poslední vrstvy do matrice se provede závěrečné lisování, čímž se získá trojvrstvé jádro. V lisovacím mezistupni se typicky působí silou asi 50 až 100 N. Závěrečné lisování se provádí silou 3500 N nebo vyšší, často 3500 až 5000 N. Vylisovaná jádra se uvedou do lisu pro potahování za sucha, například lisu Kilian[®] a následně potahují výše popsanými membránovými materiály.

V jiném provedení léčivo a jiné složky obsažené ve vrstvě léčiva se spolu mísí a lisují na pevnou vrstvu. Vrstva má rozměry, které odpovídají vnitřním rozměrům oblasti, kterou má vrstva v aplikační vrstvě zabírat, a také má rozměry, které odpovídají vytlačovací vrstvě, pokud je obsažena, tak, aby došlo ke vzniku kontaktního uspořádání. Léčivo a jiné složky lze také smístit s rozpouštědlem a míchat za vzniku tuhé nebo polotuhé formy pomocí obvyklých postupů, jako je mletí v kulovém mlýnu, kalandrování, míchání nebo mletí ve válcovém mlýnu, a poté lisovat na předem zvolený tvar. Poté se popřípadě podobným způsobem umístí vrstva osmopolymerní kompozice v kontaktu s vrstvou léčiva. Vrstvy lékové formulace a vrstvu osmopolymeru lze vytvářet pomocí obvyklých dvouvrstevých lisovacích postupů. Podobně lze postupovat při přípravě trojvrstvého jádra. Vylisovaná jádra je poté možno potahovat stěnotvorným materiálem a materiálem semi-permeabilní membrány, které jsou popsány výše.

Lze také využít jiného výrobního způsobu, při němž se složky každé vrstvy ve formě prášku mísí ve fluidním. Po promísení práškovitých složek v granulátoru za sucha se prášková směs zropí granulační kapalinou, jako je například poly(vinylpyrrolidon) ve vodě. Potažené prášky se poté v granulátoru vysuší. Tímto způsobem se přidáváním granulační kapaliny granulují všechny přítomné složky. Po vysušení granulí se do granulátu za použití mísiče, například V-mísiče nebo zásobníkového mísiče přimíchá lubrikant, jako kyselina stearová nebo stearan hořečnatý. Granule se poté lisují výše popsaným způsobem.

Jako příklady rozpouštědel vhodných k výrobě složek aplikační formy lze uvést vodná nebo inertní organická rozpouštědla, která nepoškozují materiály použité v systému. Do rozsahu rozpouštědel v nejširším smyslu spadají členy zvolené ze souboru sestávajícího z vodných rozpouštědel, alkoholů, ketonů, esterů, etherů, alifatických uhlovodíků, halogenovaných rozpouštědel, cykloalifatických látek, aromatických látek, heterocyklických rozpouštědel a jejich směsí. Jako typická rozpouštědla lze uvést aceton, diacetonalkohol, methanol, ethanol, isopropylalkohol, butanol, methylacetát, ethylacetát, isopropylacetát, n-butylacetát, methylisobutylketon, methylpropylketon, n-hexan, n-heptan, monoethylether ethylenglykolu, monoethylacetát ethylenglykolu, dichlormethan, dichlorethan, dichlorpropan, tetrachlormethan, nitroethan, nitropropan, tetrachlorethan, diethylether, isopropylether, cyklohexan, cyklooktan, benzen, toluen, naftalen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, diglyme, vodu, vodná rozpouštědla obsahující anorganické soli, jako chlorid sodný, chlorid vápenatý apod., a jejich směsi, jako směsi acetonu a vody, acetonu a methanolu, acetonu a ethanolu, dichlormethanu a methanolu, a dichlorethanu a methanolu.

Při tomto řešení má zvláštní význam fyzikální skupenství opioidu, který má být dodáván aplikační formou. V některých provedeních opioidy mohou být polotuhé (pasta) nebo kapalné. V takových případech pevné aplikační formy nemusejí být vhodné k použití při provádění tohoto řešení. Namísto toho by se mělo používat aplikačních forem, které jsou schopny dodávat látky v polotuhém nebo kapalném stavu.

Předmětem řešení je kapalná formulace látek k použití s perorálními osmotickými zařízeními. Perorální osmotická zařízení k dodávání kapalných formulací a způsoby jejich použití jsou známy z dosavadního stavu techniky; například jsou popsány a nárokovány v US patentech, jejichž majitelem je společnost ALZA, č. 6 419 952; 6 174 547; 6 551 613; 5 324 280; 4 111 201 a 6 174 547. Způsoby použití perorálních osmotických zařízení k dodávce terapeutických činidel se zvyšující se rychlostí uvolňování lze nalézt v mezinárodních patentových přihláškách WO 98/06380, WO 98/23263 a WO 99/62496.

Jako příklady kapalných nosičů užitečných při tomto řešení je možno uvést lipofilní rozpouštědla (například oleje a lipidy), povrchově aktivní látky a hydrofilní rozpouštědla. Jako neomezuující příklady lipofilních rozpouštědel je možno uvést Capmul PG-8, Caprol MPMGO, Capryol 90, Plurol Oleique CC 497, Capmul MCM, Labrafac PG, n-dekanol, Caprol 10G100, kyselinu olejovou, vitamin E, Maisine 35-1, Gelucire 33/01, Gelucire 44/14, laurylalkohol, Captex 355EP, Captex 500, triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové, Peceol, Caprol ET, Labrafil M2125 CS, Labrafac CC, Labrafil M1944 CS, Captex 8277, Myvacet 9-45, isopropylmyristát, Caprol PGE 860, olivový olej, Plurol Oleique, podzemnicový olej, Captex 300 Low C6 a kyselinu kaprovou.

Jako neomezuující příklady povrchově aktivních látek lze uvést vitamin E TPGS, Cremophor (typ EL, EL-P a RH40), Labrasol, Tween (typ 20, 60, 80), Pluronic (typ L-31, L-35, L-42, L-64 a L-121), Acconon S-35, Solutol HS-15 a Span (typy 20 a 80). Jako neomezuující příklady hydrofilních rozpouštědel lze uvést isosorbid dimethylether, polyethylenglykol (PEG typy 300, 400, 600, 3000, 4000, 6000 a 8000) a propylenglykol (PG).

Odborníku v tomto oboru bude zřejmé, že při tomto řešení lze využít jakoukoliv formulaci, která obsahuje dostatečnou dávku opioidu solubilizovaného v kapalném nosiči vhodném k podávání subjektu a k použití v osmotickém zařízení. V jednom exemplárním provedení tohoto řešení je kapalným nosičem PG, Solutol, Cremophor EL nebo jejich kombinace.

Kapalné formulace podle tohoto řešení také mohou obsahovat například další excipienty, jako antioxidant, látku zlepšující prostupnost apod. Antioxidanty lze používat za účelem zpomalení nebo efektivního zastavení autooxidace jakékoliv autooxidovatelné látky, která je přítomna v tobolce. Jako reprezentativní antioxidanty lze uvést členy zvolené ze souboru sestávajícího z kyseliny askorbové; alfa-tokoferolu; askorbylpalmitátu; askorbátů; isoaskorbátů; butylovaného hydroxyanisolu; butylovaného hydroxytoluenu; nordihydroguajaretové kyseliny; esterů kyseliny gallové s alespoň 3 atomy uhlíku zahrnujících člen zvolený ze souboru sestávajícího z propylgallátu, oktylgallátu, decylgallátu, decylgallátu; 6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydrochinolinu; N-acetyl-2,6-diterc-butyl-p-aminofenolu; butyltyrosinu; 3-terc-butyl-4-hydroxyanisolu; 2-terc-butyl-4-hydroxyanisolu; 4-chlor-2,6-diterc-butylfenolu; 2,6-diterc-butyl-p-methoxyfenolu; 2,6-diterc-butyl-p-kresolu; polymerních antioxidantů; trihydroxybutyrofenonu, fyziologicky vhodných solí kyseliny askorbové, kyseliny erythorbové a askorbylacetátu; askorbátu vápenatého; askorbátu sodného; hydrogensířčitanu sodného apod. Množství antioxidantu použitého pro tento účel může být například asi 0,001 % až 25 % celkové hmotnosti kompozice přítomné v dutině. Antioxidanty podle dosavadního stavu techniky jsou známy z US patentů 2 707 154; 3 573 936; 3 637 772; 4 038 434; 4 186 465 a 4 559 237, které jsou citovány náhradou za přenesení jejich obsahu do tohoto textu.

Kapalná formulace podle tohoto řešení může obsahovat látku zlepšující prostupnost, která usnadňuje absorpci léčiva v aplikačním prostředí. Takové látky zlepšující prostupnost mohou například otevírat tzv. „zonula occludens“ v gastrointestinálním traktu nebo modifikovat účinek buněčných složek, jako p-glykoproteinu apod. Jako vhodné látky zlepšující prostupnost je možno uvést soli kyseliny salicylové, kyseliny kaprylové nebo kyseliny kaprinové s alkalickými kovy,

jako salicylát sodný, kaprylát sodný nebo kaprinát sodný apod. Jako látky zlepšující prostupnost je možno například uvést soli žlučových kyselin, jako deoxycholát sodný. Různé modulatory pglykoproteinu jsou popsány v US patentech 5 112 817 a 5 643 909. Různé jiné sloučeniny a materiály podporující absorpci jsou popsány v US patentu 5 824 638. Látky zlepšující prostupnost je možno používat samotné nebo ve formě směsi s jinými látkami zlepšujícími prostupnost.

V některých provedeních se látky podle tohoto řešení podávají jako samoemulgující formulace. Jako u ostatních kapalných nosičů je funkcí povrchově aktivní látky zabránovat agregaci, snižovat mezifázové napětí, zlepšovat tokové vlastnosti složek a snižovat incidenci zadržování složky v aplikační formě. Emulzní formulace podle tohoto řešení obsahuje povrchově aktivní látku, která umožňuje emulgaci. Jako příklady povrchově aktivních látek lze kromě výše uvedených povrchově aktivních látek uvést člen zvolený ze souboru sestávajícího z polyoxyethylenovaného ricinového oleje obsahujícího ethylenoxid v koncentraci 9 až 15 mol, polyoxyethylenovaného sorbitan monopalmitátu, monoa tristearátu obsahujícího 20 mol ethylenoxidu, polyoxyethylenovaného sorbitan monostearátu obsahujícího 4 mol ethylenoxidu, polyoxyethylenovaného sorbitan trioleátu obsahujícího 20 mol ethylenoxidu, polyoxyethylen lauryletheru, polyoxyethylenované kyseliny stearové obsahující 40 až 50 mol ethylenoxidu, polyoxyethylenovaného stearylalkoholu obsahujícího 2 mol ethylenoxidu a polyoxyethylenovaného oleylalkoholu obsahujícího 2 mol ethylenoxidu. Povrchově aktivní látky lze získat od firmy Atlas Chemical Industries.

Emulzní formulace podle tohoto řešení mohou zpočátku obsahovat olej a neiontovou povrchově aktivní látku. Olejová fáze emulze zahrnuje jakýkoliv farmaceuticky vhodný olej, který není mísitelný s vodou. Olejem může být jedlá kapalina, jako nepolární ester nenasycené mastné kyseliny, deriváty takových esterů nebo směsi takových esterů. Olej může být rostlinného, minerálního, živočišného nebo mořského původu. Jako příklady netoxických olejů lze kromě výše uvedených povrchově aktivních látek uvést podzemnicový olej, bavlníkový olej, sezamový olej, kukuřičný olej, mandlový olej, minerální olej, ricinový olej, kokosový olej, palmový olej, kakaové máslo, světlíkový olej, směs mono- a diglyceridů s 16 až 18 atomy uhlíku, nenasycené mastné kyseliny, frakcionované triglyceridy pocházející z kokosového oleje, frakcionované kapalné triglyceridy odvozené od mastných kyselin s krátkým řetězcem s 10 až 15 atomy uhlíku, acetylované monoglyceridy, acetylované diglyceridy, acetylované triglyceridy, olein, také známý jako trioleát glycerolu, palmitin, také známý jako glyceryltripalmitát, stearin, také známý jako glyceryl tristearát, hexylester kyseliny laurové, oleylester kyseliny olejové, glykolyzované ethoxylované glyceridy přírodních olejů, rozvětvené mastné kyseliny se 13 molekulami ethylenoxidu a decylester kyseliny olejové. Koncentrace oleje nebo olejového derivátu v emulzní formulaci může být asi 1 % hmotnostní až asi 40 % hmotnostních, přičemž hmotnost všech složek v emulzním přípravku činí 100 % hmotnostních. Oleje jsou popsány v publikaci Pharmaceutical Science, Remington, 17. vydání, str. 403 až 405 (1985), Mack Publishing Co., Encyclopedia of Chemistry, Van Nostrand Reinhold, 4. vydání, str. 644 až 645 (1984), vyd. Van Nostrand Reinhold Co. a US patentu č. 4 259 323.

Množství opioidu začleněného v aplikačních formách podle tohoto řešení činí obvykle asi 10 % až asi 90 % hmotnostních, vztaheno na hmotnost kompozice, v závislosti na terapeutické indikaci a požadované době podávání, například každých 12 hodin, každých 24 hodin apod. V závislosti na dávce opioidu, který má být podáván, lze podávat jednu nebo více aplikačních forem.

Osmotické aplikační formy podle tohoto řešení mohou být ve dvou odlišných formách, ve formě měkké tobolky (znázorněné na obr. 3) a tvrdé tobolky (znázorněné na obr. 4). Měkká tobolka, jak se jí používá podle tohoto řešení, je ve své konečné formě tvořena jedním kusem. Jednodílná tobolka má uzavřenou konstrukci a léčivá kompozice je v ní zapouzdřena. Tobolku lze připravit různými způsoby, jako plošným lisováním, rotačním lisováním, za použití vratných lisovadel a kontinuálním postupem. Jako příklad je dále popsán postup plošného lisování. Postup plošného lisování využívá soupravy forem. Teplý list připraveného listotvorného materiálu tobolky se položí přes spodní formu a nalije se na něj formulace. Druhý list připraveného listotvorného materiálu tobolky se položí přes formulaci. Na něj se poté umístí svrchní forma. Na soupravu forem se působí tlakem, popřípadě za zahřívání, čímž se získá celistvá tobolka. Tobolky se pro-

myjí rozpouštědlem, aby se z vnějšího povrchu tobolky odstranil nadbytek formulace obsahující účinnou látku a vzduchem vysušená tobolka se zapouzdří semipermeabilní stěnou. Při rotačním lisování se používá dvou souvislých filmů listotvorného materiálu tobolky, které se sbíhají mezi párem lisovacích válců a vstřikovacím klínem. Tobolka je naplněna a uzavřena ve dvou souběžných krocích. Při tomto způsobu jsou listy listotvorného materiálu tobolky vedeny přes vodící válce a poté dolů mezi klínovou vstřikovací trysku a lisovací válec.

Formulace obsahující účinnou látku, kterou se mají plnit tobolky, je působením gravitační síly přiváděna do objemového čerpadla. Čerpadlo dávkuje formulaci obsahující účinnou látku přes klínovou vstřikovací trysku a do listů mezi válci. Báze klínu obsahuje malé otvory slícované se zahlboubeními válcového lisovadla. Tobolka se zcela uzavře, když tlak čerpané formulace s čini-
dlem zatlačuje list do zahlboubení lisovadla kde se tobolky současně plní, tvarují, hermeticky uzavřou a odseknou z listů listotvorného materiálu. Uzavření tobolky se dosáhne mechanickým tlakem na lisovací válec a zahřátím listů listotvorného materiálu klínem. Po dokončení výrobního procesu se tobolky naplněné formulací obsahující účinnou látku suší za přítomnosti nuceného oběhu vzduchu a zapouzdří vrstvou semipermeabilní membrány.

Za použití vratných lisovadel se připravují tobolky tak, že se dva filmy listotvorného materiálu tobolky vedou mezi soustavou svislých lisovadel. Lisovadla svým sevřením, oddálením a novým sevřením vytvářejí, jako kontinuálním plošným tvářením, řádek po řádku kapsy po celém filmu. Kapsy se plní formulací podle řešení a při průchodu válci jsou uzavírány, tvarovány a odsekávány z pohyblivého se filmu jako tobolky naplněné formulací obsahující účinnou látku. Po nanesení semipermeabilní zapouzdřovací vrstvy se získá tobolka. Kontinuální postup používá výrobní systém, který rovněž obsahuje otáčející se lisovadla. Přídavným znakem tohoto postupu je, že jím je možno měkkou tobolku postupně plnit kromě zapouzdřovaných účinnou látkou ve formě suchého prášku. Naplněné tobolky získané kontinuálním postupem se zapouzdřují semipermeabilním polymerním materiálem za vzniku výsledné tobolky. Způsoby výroby měkkých tobolek jsou popsány v US patentu 4 627 850 a US patentu 6 419 952.

Aplikační formy podle tohoto řešení lze také připravovat ze vstřikovatelných kompozic vstřikováním. Vstřikovatelné kompozice ke vstřikování do semipermeabilní membrány zahrnují termoplastický polymer, nebo kompozice zahrnují směs termoplastických polymerů a případných vstřikovacích přísad. Jako termoplastický polymer, který lze pro tento účel použít, je možno uvést polymery s nízkou teplotou měknutí, například nižší než 200 °C, přednostně v rozmezí od 40 do 180 °C. Polymery jsou přednostně syntetické pryskyřice, adičně zpolymerované pryskyřice, jako polyamidy, pryskyřice na bázi diepoxidů a primárních alkanolaminů, pryskyřice na bázi glycerinu a anhydridů kyseliny ftalové, polymethan, polyvinylové pryskyřice, polymerní pryskyřice jejichž terminální polohy jsou volné nebo esterifikované karboxylovými nebo karboxamidovými skupinami, například reakcí s kyselinou akrylovou, akrylamidem nebo estery kyseliny akrylové, polykaprolakton a jeho kopolymery s dilaktidem, diglykolidem, valerolaktonem a dekalaktonem, pryskyřičnou kompozici obsahující polykaprolakton a polyalkylenoxid a pryskyřičnou kompozici obsahující polykaprolakton, polyalkylenoxid, jako polyethylenoxid, poly(celulosu), jako poly(hydroxypropylmethylcelulosu), poly(hydroxyethylmethylcelulosu) a poly(hydroxypropylcelulosu). Kompozice vytvářející membránu může zahrnovat případné membránotvorné složky, jako polyethylenglykol, mastek, polyvinylalkohol, laktosu nebo polyvinylpyrrolidon. Kompozice k přípravě vstřikovatelné polymerní kompozice mohou zahrnovat 100 % termoplastického polymeru. V jiném provedení kompozice zahrnuje 10 % až 99 % termoplastického polymeru a 1 % až 90 % odlišného polymeru, přičemž součet podílů jednotlivých polymerů je roven 100 %. Do rozsahu řešení také spadá termoplastická polymerní kompozice, která obsahuje 1 % až 98 % prvního termoplastického polymeru, 1 % až 90 % odlišného, druhého, polymeru a 1 % až 90 % odlišného, třetího polymeru, přičemž součet podílů všech polymerů činí 100 %.

Reprezentativní kompozice zahrnují 20 % až 90 % termoplastického polykaprolaktonu a 10 % až 80 % poly(alkylenoxidu); kompozici obsahující 20 % až 90 % polykaprolaktonu a 10 % až 60 % poly(ethylenoxidu), přičemž součet podílů všech složek činí 100 %; kompozici obsahující 10 % až 97 % polykaprolaktonu, 10 až 97 % poly(alkylenoxidu) a 1 % až 97 % poly(ethylenglykolu),

příčemž součet podílů všech složek činí 100 %; kompozici obsahující 20 % až 90 % polykaprolaktonu a 10 až 80 % poly(hydroxypropylcelulosity), příčemž součet podílů všech složek činí 100 % a kompozici obsahující 1 % až 90 % polykaprolaktonu, 1 % až 90 % poly(ethylenoxidu), 1 % až 90 % poly(hydroxypropylcelulosity) a 1 % až 90 % poly(ethylen glykolu), příčemž součet podílů všech složek činí 100 %. Uváděná procenta jsou procenty hmotnostními.

V jiném provedení lze kompozici ke vstřikování, která má vytvořit membránu, připravovat tak, že se mísí kompozice obsahující polykaprolakton (63 % hmotn.), polyethylenoxid (27 % hmotn.) a polyethylen glykol (10 % hmotn.) v obvyklém míchacím zařízení, jako v zařízení Moriyama™ Mixer, při 65 až 95 °C, příčemž složky se do míchacího zařízení přidávají v tomto pořadí: polykaprolakton, polyethylenoxid a polyethylen glykol. Podle jednoho příkladu se všechny složky mísí po dobu 135 minut při frekvenci otáčení 10 až 20 min⁻¹. Poté se směs zpracuje v extrudéru Baker Perkins Kneader™ při 80 až 90 °C při frekvenci čerpadla 10 min⁻¹ a frekvenci otáčení 22 min⁻¹ a poté ochladí na 10 až 12 °C, aby se dosáhlo jednotné teploty. Ochlazená extrudovaná kompozice se uvede do zařízení Albe Pelletizer, kde se při 250 °C peletizuje na pelety o délce 5 mm. Pelety se uvedou do vstřikovacího zařízení Arburg Allrounder™ při 93 až 177 °C, kde zahříváním vznikne roztavená polymerní kompozice. Kapalná polymerní kompozice se za vysokého tlaku a vysokou rychlostí vhání do dutiny formy, dokud se forma nevyplní. Poté se kompozice obsahující polymery nechá ztuhnout do předem stanoveného tvaru. Parametry vstřikování tvoří teplota v zónách 1 až 5 válce 91 až 191 °C, vstřikovací tlak 181,8 MPa, rychlost 55 cm³/s a teplota ve formě 75 °C. Vstřikovací kompozice a vstřikovací postupy jsou popsány v US patentu č. 5 614 578.

Alternativně lze tobolky účelně připravovat jako dvoudílné, příčemž jeden díl („víčko“) je nasunutý na druhý díl („tělo“), který kryje, pokud je tobolka deformovatelná působením sil vyvíjených rozpínavou vrstvou, a těsně uzavírá, aby se zabránilo úniku kapaliny, formulace obsahující účinnou látku, mezi vysouvacími díly těla a víčka. Tyto dva díly zcela obklopují a zapouzdřují vnitřní dutinu, která obsahuje kapalinu, formulaci obsahující účinnou látku, která může obsahovat užitečné přídavné látky. Víčko a tělo lze spojit poté, co se tělo naplní zvolenou formulací. Tobolku je možno sestavit tak, že se víčko nasune na tělo, a víčko a tělo se těsně uzavřou, takže zcela obklopují a zapouzdřují formulaci účinné látky.

U měkkých tobolek je tloušťka stěny typicky větší než tloušťka stěny tvrdých tobolek. Měkké tobolky například mohou mít stěnu o tloušťce v řádu 254 až 1016 μm, typicky 508 μm, zatímco tvrdé tobolky mohou mít stěnu o tloušťce například 51 až 152 μm, typicky 102 μm.

V jednom provedení aplikačního systému může být měkká tobolka jednodílná a může být obklopena nesymetrickou hydroaktivní vrstvou, jakožto rozpínavou vrstvou. Rozpínavá vrstva bude obvykle asymetrická a její část s větší tloušťkou bude vzdálena od výstupního otvoru. Když hydroaktivní vrstva nasává a/nebo absorbuje vnější kapalinu, rozpíná se a tlačí proti stěně tobolky a případné bariérové vrstvě a vypuzuje formulaci obsahující účinnou látku výstupním otvorem. Asymetrie vrstvy zajišťuje, že z aplikační formy bude transportována maximální dávka účinné látky, jelikož část vrstvy s větší tloušťkou vzdálená od propouštěcího kanálku botná a pohybuje se směrem k otvoru.

V ještě dalším uspořádání je rozpínavou vrstvou možno vytvořit v nespojitých úsecích, které neobklopují celou tobolku popřípadě potaženou bariérovou vrstvou. Rozpínavou vrstvou může být jediný dílec, který je vytvořen tak, aby v oblasti kontaktu lícovál s tvarem tobolky. Rozpínavou vrstvou je účelně možno připravovat tabletováním, kterým se vytvoří konkávní povrch, který lícuje s vnějším povrchem tobolky potažené bariérovou vrstvou.

Potřebného komplementárního tvaru rozpínavé vrstvy lze dosáhnout za použití vhodného nástroje, jako je konvexní lisovník v obvyklém tabletovacím lisu. V tomto případě se rozpínavá vrstva nevytváří jako povlak, nýbrž se granuluje a lisuje. Způsoby vytváření rozpínavé vrstvy tabletováním jsou dobře známé a jsou popsány například v US patentech č. 4 915 949; 5 126 142; 5 660 861; 5 633 011; 5 190 765; 5 252 338; 5 620 705; 4 931 285; 5 006 346; 5 024 842 a 5 160 743.

V některých provedeních je na tobolku nejprve možno potahováním nanést bariérovou vrstvu a poté se tobolka potažená bariérovou vrstvou spojí s tabletovanou rozpínavou vrstvou pomocí biologicky kompatibilního lepidla. Jako vhodná lepidla je například možno uvést škrobový maz, vodný roztok želatiny, vodný roztok želatiny/glycerolu, lepidla na bázi akrylátu-vinylacetátu, jako jsou lepidla Duro-Tak (National Starch and Chemical Company), vodné roztoky vodorozpustných hydrofilních polymerů, jako hydroxypropylmethylcelulosa, hydroxymethylcelulosa, hydroxyethylcelulosa apod. Takovou intermediární aplikační formu je poté možno potahovat semipermeabilní vrstvou. Výstupní otvor se vytvoří na straně či konci tobolky, který je protilehlý dílci rozpínavé vrstvy. Jak rozpínavá vrstva nasává kapalinu, bobtná. Jelikož je omezována semipermeabilní vrstvou, při svém rozpínání stlačuje tobolku potaženou bariérovou vrstvou a vytlačuje kapalinu, formulaci obsahující účinnou látku, z vnitřního prostoru tobolky do aplikačního prostředí.

Tvrdé tobolky se typicky skládají ze dvou dílů, víčka a těla, které se spolu spojí po naplnění většího těla předem zvolenou odpovídající formulací. To se provádí tak, že se víčko nasadí či nasune na tělo, takže užitečná formulace obsahující účinnou látku je zcela obklopena a zapouzdřena. Tvrdé tobolky je například možno připravovat tak, že se formy z nerezové oceli namáčejí do lázně obsahující roztok vrstvtvorného materiálu, který na formě vytvoří povlak. Poté se formy vytáhnou, ochladí a vysuší v proudu vzduchu. Tobolka se z formy stáhne a ořízne, čímž se získá vrstevný člen s vnitřní dutinou. Podobným způsobem se připraví nasouvací víčko, které nasunutím uzavírá tělo obsahující formulaci. Poté je uzavřenou a naplněnou tobolku možno zapouzdřit do semipermeabilní vrstvy. Semipermeabilní vrstvu je na díly tobolky možno nanést před nebo po jejich spojení do konečné tobolky. V jiném provedení je možno připravovat tvrdé tobolky, jejichž díly v blízkosti otevřeného konce obsahují kroužky, které do sebe vzájemně zapadají a po naplnění formulací umožňují spolu spojit a vzájemně zafixovat nasouvací víčko s tělem. V tomto provedení se na víčku a těle vytvoří kroužky, které do sebe vzájemně zapadají a tvoří zámek, který tobolku bezpečně drží při sobě. Tobolku lze formulací plnit ručně nebo strojně. Při finální výrobě se tvrdá tobolka zapouzdří semipermeabilní vrstvou, která je prostupná pro kapalinu a v podstatě neprostupná pro užitečnou účinnou látku. Způsoby, kterými se připravují aplikační formy jako tvrdé tobolky jsou popsány v US patentu 6 174 547, US patentu 6 596 314, 6 419 952 a 6 174 547.

Tvrdé a měkké tobolky například mohou obsahovat želatinu; želatinu s viskozitou 1,5 až 3 mPa.s a hodnotou bloom až 150 g; želatinu s hodnotou bloom 160 až 250; kompozici obsahující želatinu, glycerol, vodu a oxid titaničitý; kompozici obsahující želatinu, erythrosin, oxid železitý a oxid titaničitý; kompozici obsahující želatinu, glycerol, sorbitol, sorban draselný a oxid titaničitý; kompozici obsahující želatinu, klovatinu, glycerol a vodu; apod. Materiály užitečné při přípravě tobolkových membrán jsou známé z US patentů č. 4 627 850 a 4 663 148. Alternativně je tobolky možno připravovat z materiálů odlišných od želatiny (viz například výrobky firmy Bio-Progres plc).

Tobolky mohou mít typicky velikost od asi 0,1848 ml (3 minimy) do asi 1,3552 ml (22 minimů) a mohou být ve tvarech oválných, podlouhlých nebo jiných. Mohou mít standardní tvar a různé standardní velikosti, které jsou obvykle uváděny jako (000), (00), (0), (1), (2), (3), (4) a (5). Nejvyšší číslo odpovídá nejmenší velikosti. Lze však také použít nestandardních tvarů. Pokud je to v konkrétním případě potřebné, v neobvyklých tvarech a velikostech mohou být jak měkké, tak i tvrdé tobolky.

Osmotická zařízení podle tohoto řešení mohou obsahovat semipermeabilní membránu, která je prostupná pro vnější biologickou kapalinu a v podstatě neprostupná pro opioidní formulaci. Selektivně prostupné kompozice, kterých se používá k přípravě membrány jsou v podstatě nerozdavatelné a nerozpustné v biologických kapalinách po dobu životnosti osmotického systému. Semipermeabilní membrána obsahuje kompozici, která nepoškozuje hostitele, opioidní formulaci, osmopolymer, osmagent apod. Materiály, které jsou užitečné při vytváření semipermeabilní membrány jsou popsány na jiném místě tohoto textu.

Semipermeabilní membrána také může obsahovat činidlo regulující tok. Materiály, které jsou užitečné jako činidla regulující tok, jsou popsány na jiném místě tohoto textu. Jiné materiály, kterých je možno používat k vytvoření semipermeabilní membrány propůjčující ohebnost a dloužitelnost jsou také popsány na jiném místě tohoto textu.

- 5 Semipermeabilní membrána obklopuje a tvoří kompartment obsahující jednu nebo více vrstev, z nichž jedna je v některých provedeních rozpínavá vrstva, a může obsahovat osmotická činidla. Složení takových rozpínavých vrstev je popsáno na jiném místě tohoto textu.

V některých tuhých a kapalných provedeních aplikační formy dále mohou obsahovat bariérovou vrstvu. Bariérová vrstva je v některých provedeních deformovatelná tlakem, který vyvíjí rozpíná-
 10 navá vrstva, a je během transportu formulace obsahující účinnou látku neprostupná (nebo méně prostupná) pro kapaliny a materiály, které jsou přítomny v rozpínavé vrstvě, kapalně formulaci obsahující účinnou látku a v aplikačním prostředí. Určitý stupeň prostupnosti bariérové vrstvy lze připustit, pokud není negativně ovlivněna rychlost transportu formulace obsahující účinnou
 15 látku. Přednost se však dává bariérové vrstvě, která během uvolňování účinné látky v plném rozsahu netransportuje kapaliny a materiály, které jsou v aplikační formě a aplikačním prostředí. Bariérová vrstva může být deformovatelná silami, kterými působí rozpínavá vrstva, takže umožňuje stlačení tobolky a tím vypuzení kapaliny, formulace obsahující účinnou látku, z výstupního otvoru. V některých provedeních bariérová vrstva bude deformovatelná v takovém rozsahu, že vytvoří izolaci mezi rozpínavou vrstvou a semipermeabilní vrstvou v oblasti, kde je vytvořen
 20 výstupní otvor. Při tomto způsobu se bariérová vrstva bude deformovat nebo bude v omezeném rozsahu téci a izolovat oblasti rozpínavé vrstvy a semipermeabilní vrstvy, které byly původně exponovány při vytváření výstupního otvoru, například vrtáním apod., nebo v úvodních stupních operace. Po izolaci vede jediná přístupová cesta pro prostup kapaliny do rozpínavé vrstvy přes semipermeabilní vrstvu a nedochází k zpětnému toku kapaliny do rozpínavé vrstvy výstupním
 25 otvorem.

Jako vhodné materiály k vytvoření bariérové vrstvy lze například uvést polyethylen, polystyren, kopolymery ethylenu a vinylacetátu, polykaprolakton a polyesterové elastomery Hytreil™ (Du Pont), acetát celulosy, pseudolatex na bázi acetátu celulosy (jako pseudolatex popsáný v US
 30 patentu 5 024 842), acetát propionát celulosy, acetát butyrát celulosy, ethylcelulosu, pseudolatex na bázi ethylcelulosy (jako Surelease dodávaný firmou 10 Colorcon, West Point, PA, nebo Aquacoat™ dodávaný firmou FMC Corporation, Philadelphia, PA), nitrocelulosu, kyselinu polymléčnou, kyselinu polyglykolovou, polylaktidové-glykolidové kopolymery, kolagen, polyvinylalkohol, polyvinylacetát, polyethylenvinylacetát, polyethylentereftalát, polybutadien-styren, polyisobutylen, kopolymer polyisobutylenu a isoprenu, polyvinylchlorid, kopolymer polyvinylidenchloridu a vinylchloridu, kopolymery akrylové kyseliny a esterů methakrylové kyseliny, kopolymery methylmethakrylátu a ethylakrylátu, latex na bázi akrylátových esterů (jako Eudragit™
 35 dodávaný firmou RohmPharma, Darmstadt, Německo), polypropylen, kopolymery propylenoxidu a ethylenoxidu, blokové kopolymery propylenoxidu a ethylenoxidu, kopolymer ethylen a vinylalkoholu, polysulfon, kopolymer ethylenu a vinylalkohol, polyxylyleny, polylakoxysilany,
 40 polydimethylsiloxan, elastomery na bázi polyethylenglykolu a silikonu, akryláty, silikony nebo polyestery zesíťované elektromagnetickým zářením, tepelně zesíťované akryláty, silikony nebo polyestery, butadien-styrenový kaučuk a směsi výše uvedených látek.

Jako materiály, kterým se dává přednost, je možno uvést acetát celulosy, kopolymery akrylové kyseliny a esterů methakrylové kyseliny, kopolymery methylmethakrylátu a ethylakrylátu a latex
 45 na bázi akrylátových esterů. Jako přednostní kopolymery lze jmenovat poly(butylmethakrylát), (2-dimethylaminoethyl)methakrylát, methylmethakrylát) 1 : 2 : 1, 150 000, který je na trhu pod obchodní známkou EUDRAGIT E; poly(ethylakrylát, methylmethakrylát) 2 : 1, 800 000, který je na trhu pod obchodní známkou EUDRAGIT NE 30 D; poly(methakrylová kyselina, methylmethakrylát) 1 : 1, 135 000, který je na trhu pod obchodní známkou EUDRAGIT L;
 50 poly(methakrylová kyselina, ethylakrylát) 1 : 1, 250 000, který je na trhu pod obchodní známkou EUDRAGIT L; poly(methakrylová kyselina, methylmethakrylát) 1 : 2, 135 000, který je na trhu pod obchodní známkou EUDRAGIT S; poly(ethylakrylát, methylmethakrylát, trimethylamoniu-

methylmethakrylát chlorid) 1 : 2 : 0,2, 150 000, který je na trhu pod obchodní známkou EUDRAGIT RL; poly(ethylakrylát, methylmethakrylát, trimethylamoniummethylmethakrylát chlorid) 1 : 2 : 0,1, 150 000, který je na trhu jako EUDRAGIT RS. V každém z uvedených případů poměr x : y : z označuje molární poměr monomerních jednotek, a číslo, které je vždy uvedeno jako poslední uvádí číselnou střední molekulovou hmotnost polymeru. Zvláštní přednost se dává acetátu celulosy s obsahem změkčovadel, jako je acetyltributylcitrát a kopolymerům ethylakrylátu a methylmethakrylátu, jako Eudragit NE.

Výše uvedené materiály k použití jako bariérová vrstva je možno formulovat pomocí změkčovadel, a tak připravovat takovou vhodně deformovatelnou bariérovou vrstvu, že síla vyvíjená rozpínavou vrstvou zborťí kompartment vytvořený bariérovou vrstvou, čímž dojde k transportu kapaliny, formulace obsahující účinnou látku. Jako příklady typických změkčovadel je možno uvést: vícemocné alkoholy, triacetin, polyethylenglykol, glycerol, propylenglykol, acetátové estery, glycerol triacetát, triethylcitrát, acetyltriethylcitrát, glyceridy, acetylované monoglyceridy, oleje, minerální oleje, ricinový olej apod. Změkčovadla je do materiálu možno přimísit v množstvích 10 až 50 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost materiálu.

Různé vrstvy tvořící bariérovou vrstvu, rozpínavou vrstvu a semipermeabilní vrstvu lze nanášet obvyklými způsoby potahování, jako jsou způsoby popsané v US patentu č. 5 324 280. Ačkoliv bariérová vrstva, rozpínavá vrstva a semipermeabilní membrána byly účelně ilustrovány a popsány jako monovrstvy, každá z nich může být tvořena několika vrstvami. V případě konkrétního využití například může být žádoucí toboleku potáhnout první vrstvou materiálu, který usnadňuje potahování druhou vrstvou, která má profil prostupnosti bariérové vrstvy. V tomto případě bariérovou vrstvu tvoří první a druhá vrstva. U semipermeabilní vrstvy a rozpínavé vrstvy je to obdobné.

Výstupní otvor lze vytvořit mechanickým vrtáním, laserovým vrtáním, erodováním erodovatelného členu, extrakcí, rozpuštěním, prasknutím nebo vyluhováním látky, která vytvoří kanálek ve stěně kompozitu. Výstupní otvorem může být pór vytvořený vyluhováním sorbitolu, laktosy apod. z membrány nebo vrstvy, jak je popsán v US patentu č. 4 200 098. Tento patent popisuje póry s řízenou porozitou, které jsou vytvářeny rozpuštěním, extrakcí nebo vyluhováním materiálu ze stěny, jako sorbitolu z acetátu celulosy. Při laserovém vrtání se přednostně používá pulsního laseru, který z kompozitní membrány postupně odstraňuje materiál, dokud se nedosáhne požadované hloubky, a tak nevznikne výstupní otvor.

Na obr. 5A až 5C je znázorněn další příklad aplikační formy, která je známa z dosavadního stavu techniky a popsána v US patentech č. 5 534 263; 5 667 804 a 6 020 000. Tuto formu lze stručně popsat takto: Na obr. 5A je znázorněn průřez aplikační formou 80 před přijetím do gastrointestinálního traktu. Aplikační formu tvoří matrice 82 tvarovaná jako válec, která obsahuje účinnou látku. Konce 84, 86 matrice 82 mají přednostně oblý a konvexní tvar usnadňující požití. Pásky 88, 90 a 92 soustředně obepínají válcovitou matrici a jsou vytvořeny z materiálu, který je relativně nerozpustný ve vodném prostředí. Vhodné materiály jsou uvedeny v patentech citovaných na jiných místech tohoto textu.

Po požití aplikační formy 80 oblasti 82 matrice mezi pásky 88, 90, 92 začínají erodovat, jak znázorňuje obr. 5B. Erozi matrice je zahájeno uvolňování účinné látky do kapalného prostředí GI traktu. Při průchodu aplikační formy GI traktem eroze matrice pokračuje, jak je znázorněno na obr. 5C. Zde došlo k erozi matrice v takovém rozsahu, že se aplikační forma rozpadla na tři kusy, 94, 96, 98. Eroze bude pokračovat, dokud díly matrice každého z těchto kusů nebudou zcela erodované. Pásky 94, 96, 98 poté budou z GI traktu vyloučeny.

Z dosavadního stavu techniky jsou známy jiné způsoby, kterými lze dosáhnout prodlouženého uvolňování léčiv z perorálních aplikačních forem. Jsou známy například difusní systémy, jako zásobníková zařízení a matricová zařízení, disoluční systémy, jako zapouzdřené disoluční systémy [jako jsou například mikropelety („tiny time pills“) a matricové disoluční systémy, kombinované difusní/disoluční systémy a ionexové systémy, které jsou popsány v Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990, str. 1682 až 1685. Aplikační formy, které fungují podle těchto jiných

způsobů spadají do tohoto řešení v míře, v jaké liberační profil léčiva a/nebo profil koncentrace v krevní plasmě, jak jsou uvedeny v tomto textu a nárocích, popisují tyto aplikační formy doslovně nebo na bázi ekvivalentů.

5 V jiných provedeních těchto řešení je aplikační formy s prodlouženým uvolňováním možno chránit před působením ethanolu v gastrointestinálním traktu pomocí enterosolventních povlaků. Alkohol, zejména ethanol, je převážně absorbován v horním gastrointestinálním traktu, zejména žaludku. Použití enterosolventního povlaku tedy může zmírňovat účinky společně podaného alkoholu na aplikační formu s prodlouženým uvolňováním tím, že oddálí počáteční uvolňování léčiva v horním GI traktu.

10 V přednostním provedení enterosolventní povlak obsahuje enterosolventní polymer. Enterosolventní polymer by se přednostně v ethanolu neměl rozpouštět rychle, ale mohl by botnat nebo se rozpouštět velmi pomalu. S enterosolventním povlakem mohou být smíšeny jiné polymery nebo materiály, pokud jejich přídavek neohrozí fungování enterosolventního povlaku v ethanolu. V některých provedeních lze polymer nebo materiál, který může být smísen s enterosolventním
15 povlakem, volit tak, aby se zlepšilo fungování enterosolventního povlaku ve vodném alkoholu. S enterosolventním polymerem lze v jednom provedení například s výhodou mísit polymer nebo materiál, který ve vodném alkoholu botná/rozpouští se málo nebo vůbec. Zabránění lámavosti může vyžadovat použití změkčovadla, jako PEG 6000 v množství 1 až 20 %. Jako enterosolventní polymery vhodné k použití při tomto řešení lze uvést acetáty ftaláty celulosy, jako jsou
20 produkty firmy Eastman Chemical. V některých provedeních je enterosolventní polymery možno nanášet z rozpouštědlových systémů, jako jsou aceton nebo směsi acetonu a ethanolu, nebo z vodných disperzí. V některých případech je enterosolventní povlaky možno nanášet lisovacími technikami.

25 V jiných provedeních tohoto řešení je aplikační formy s prodlouženým uvolňováním možno potahovat neenterosolventními polymery, a tak snižovat náchylnost k rychlému uvolnění dávky navozenému alkoholem, zejména rychlému uvolnění dávky navozenému ethanolem. V jednom provedení lze použít Eudragit[®] RS100 a Eudragit[®] RL100. Tyto polymery jsou uváděny jako nerozpustné ve vodě a pomalu rozpustné ve směsích ethanolu a vody. Má se za to, že vykazují nízkou respektive mírnou prostupnost pro vodu. V případě jejich nanesení na matici tablety s
30 prodlouženým uvolňováním by tyto látky mohly vytvořit středně účinný film omezující rychlost ve vodě a směsích ethanolu a vody. Takové struktury mohou fungovat na principech uvolňování řízeného difusí. Tyto filmy se typicky nanášejí z vodných disperzí a jsou formulovány za použití změkčovadla, jako triethylcitrátu, a antiadherentu, jako je mastek. V jiném provedení lze použít acetátu celulosy s obsahem 24 až 28 % acetyl skupin. O tomto materiálu se uvádí, že je rozpustný
35 ve vodě a méně rozpustný ve směsích ethanolu a vody, takže snižuje pravděpodobnost rychlého uvolnění dávky v případě, že je aplikační forma podána společně s alkoholem, zejména ethanolem. Neenterosolventní polymery mohou být roztoky nebo je lze nanášet lisovacími technikami.

40 V jednom provedení aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle tohoto řešení může být maticovou aplikační formou. Maticové aplikační formy typicky obsahují gelující složku, hydrofobní excipient regulující počáteční prasknutí, léčivo a ředidlo. Gelující složka typicky tvoří 20 až 60 % hmotnostních a hydrofobní excipient typicky tvoří 5 až 20 % hmotnostních, vztaženo na celkovou suchou hmotnost aplikační formy. Tyto aplikační formy je možno připravovat granulací nebo mísením za sucha a lisováním na tablety. Alternativně formulace mohou být extrudovány z taveniny na proužky, které se nasekají a plní do tobolek, čímž se získají aplikační formy podle
45 tohoto řešení.

Jako vhodné gelující složky lze uvést:

1. Směsi různých typů HPMC (K4M, K100, E5) k dosažení požadované botnavosti a viskosity. HPMC je nerozpustná v ethanolu a lze tedy předpokládat pomalejší uvolňování ve směsi alkoholu a vody než ve vodě. Rychlost hydratace lze zpomalit přídavkem HPC (Klucel[®] od firmy
50 Hercules-Aqualon).

2. Směsi různých typů polyethylenoxidu (Polyox[®] dostupný od firmy Dow Chemical). Polyox ve směsi ethanolu a vody botná výrazně méně než ve vodě. Vhodnými typy jsou POLYOX WSR-205 NF, WSR-1105 NF, WSR N-12K NF, WSR N-60K NF, WSR-301 NF, WSR-303 NF, WSR Coagulant NF. Tyto materiály obvykle tvoří 20 až 55 % formulace.

- 5 3. NaCMC (sodná sůl karboxymethylcelulosity) je nerozpustná v ethanolu, takže je pravděpodobně méně náchylná k rychlému uvolnění dávky ve směsích ethanolu a vody.
4. Kyselina alginová je nerozpustná v ethanolu, botná ve vodě, a lze tedy předpokládat, že ve směsích ethanolu a vody bude botnat méně.
5. Matrice s xanthanové gumy a guarové gumy.

- 10 6. Polyvinylalkohol je uváděn jako látka, která je rozpustná ve vodě, ale nerozpustná v ethanolu.

Následující hydrofobní excipienty k regulaci praskání by ve směsích ethanolu a vody měly být stejně účinné nebo účinnější díky nízké rozpustnosti v ethanolu:

1. MC (methylcelulosa, Methocel-A Premium[®] od Dow Chemical)
2. glycerol palmitostearát (Precirol[®] ATO-5, Gattefosse)
- 15 3. glycerol behenát (Compritol[®] 888-ATO, Gattefosse)
4. stearan hořečnatý
5. vosky
6. rostlinné a minerální oleje
7. alifatické alkoholy
- 20 8. polykaprolakton
9. PLGA
10. přírodní pryskyřice

V jednom provedení hydrofobní excipienty zahrnují hydrofobní excipienty, které mají teplotu tání 55 °C nebo vyšší. Jako neomezuující příklady takových excipientů lze uvést parafinový vosk, stearylalkohol, včelí vosk, Lubritab[®] (rostlinný olej), přírodní pryskyřice, karnaubský vosk a hydrogenovaný ricinový olej.

25

Ředidla a plniva, kterých se používá v matricových formulacích, typicky významně neovlivňují liberační profil. Výběru těchto excipientů je však třeba věnovat pozornost, jelikož ředidla za přítomnosti alkoholu mohou značně ovlivnit zahájení a profil uvolňování z matric s řízeným uvolňováním. V jednom provedení lze ředidlo účelně volit tak, aby mělo nižší rozpustnost ve vodném alkoholu než ve vodě, a tak bylo možno ve vodně-alkoholickém prostředí omezit hydrataci jádra, a tedy rozpouštění léčiva. V přednostním provedení je užitečným ředidlem mannitol.

30

Při tomto řešení se menší přednost dává použití následujících hydrofobních excipientů:

1. EC (ethylcelulosa od firmy Dow Chemical), která se používá typicky, ale je rozpustná v ethanolu.
- 35 2. Hydrogenovaný polyoxyl 60 ricinový olej.

V US patentech 5 871 778 a 5 656 299 jsou popsány mikrosférické formulace s rychlostí uvolňování účinné složky téměř nulového řádu, když jsou podány pacientovi. V US patentech 5 654 008; 5 650 173; 5 770 231; 6 077 843; 6 368 632 a 5 965 168 jsou popsány mikročásticové kompozice s prodlouženým uvolňováním a jejich použití k řízenému transportu účinných látek.

40

V jiném provedení je při tomto řešení možno použít osmotických perel. Opioid je možno Wursterovým postupem nanést na nonpareil perly nebo jiné substráty s dostatečnou osmotickou aktivitou. Poté se dalším Wursterovým potahovacím postupem nanese semipermeabilní film. Při tomto dalším potahování se v různých časech odebírá produkt v různém rozsahu tak, aby se dosáhlo široké distribuce tloušťky nanášeného povlaku. Po hydrataci jsou systémy ve vodě deformovány působením osmózy a praskají, čímž dochází k uvolnění léčiva. Doba prasknutí by měla být úměrná tloušťce membrány na každé perle. Tyto perly, mezi nimiž mohou být zastoupeny

45

perly bez semipermeabilního povlaku, které pak působí jako složka s okamžitým uvolňováním, lze plnit do tobolek, a tak vytvořit provedení aplikační formy s prodlouženým uvolňováním podle tohoto řešení.

Pokud je plnění léčiva za použití osmotických perel příliš omezující, je perly možno připravovat postupy extruze-sferonizace. Výhodou tohoto přístupu je, že do perel lze začlenit více léčiva a provádí se o jedno potahování méně. Jako neomezující příklady přednostních nosičů pro postupy extruze-sferonizace je možno uvést PLGA R208, přírodní pryskyřici a jiné vysokomolekulární materiály. Lze rovněž použít jiných postupů přípravy perel, jako je potahování jader, která neobsahují léčivo. Perly obsahující léčivo lze alternativně potahovat filmy, které nejsou semipermeabilní pro vodu a uvolňování je regulováno kombinací difuze a osmosy. V některých provedeních, aby se zabránilo rychlému uvolnění dávky navozenému alkoholem, lze do aplikační struktury prodlouženého uvolňování začleňovat ztužovač a/nebo hydrofobní látky. Jako neomezující příklady přednostních ztužovačů a/nebo hydrofobních látek je možno uvést alifatické alkoholy, vosky, oleje a biodegradovatelné materiály. Jako neomezující příklady těchto materiálů, kterým se dává větší přednost, lze uvést stearylalkohol, karnaubský vosk, hydrogenovaný ricinový olej a přírodní pryskyřici.

V některých provedeních lze také využít gastroretenčních systémů. U obvyklých gastroretenčních systémů dochází k zadržení v žaludku na základě jejich velikosti (tj. jsou větší než vrátníkový kanál) a hustoty (hustota nižší než hustota obsahu GI umožňuje vznášení). Systémy mohou využívat polymerů, jejichž neomezujícími příklady jsou polyethylenoxid (Polyox), HPC, HPMC, krosповidon, sodná sůl CMC, ethylcelulosa apod. Přídavek hydrofobních materiálů nebo vosků může zlepšit funkčnost takových materiálů (které mají sklon ve vodném alkoholu tvořit slabší gely, a tedy jejich vlastnosti nemusejí být uspokojivé). Hydrofobní materiály však mohou významně zvyšovat riziko, že takové gastroretenční systémy budou distribuovány z žaludku do nižších úseků GI traktu.

Jiné typy gastroretenčních systémů obsahují tuhé rámečky s připojenými a/nebo začleněnými částmi řízeného uvolňování. Tyto rámečky /nebo začleněné části řízeného uvolňování přednostně obsahují materiály, které jsou relativně necitlivé vůči vodnému alkoholu, takže si zachovávají svůj gastroretenční profil a profil řízeného uvolňování.

Aplikační formy a formulační strategie popsané v tomto textu je třeba považovat za pouhé příklady řady různých aplikačních forem, které lze využít k podávání účinné látky (účinných látek). Jiné formulační strategie budou moci identifikovat odborníci ve farmaceutických oborech, zejména proto, že všechny formulační strategie nemusejí fungovat u všech opioidů. Při provádění tohoto řešení může být užitečné provést optimalizaci, která bude spadat do rámce odborné rutiny.

35 IV. Příklady

Příklad 1: Hydromorfonová tableta, dvojvrstvý 16mg systém

Následujícím způsobem se připraví aplikační forma podle řešení s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu, která je zpracována, vytvořena a tvarována jako zařízení s osmotickým transportem léčiva: Nejprve se připraví léková kompozice. Do nádrže fluidního granulátoru se naváží 40 8,98 kg hydromorfon hydrochloridu, 2,2 kg povidonu (polyvinylpyrrolidonu) označeného jako K29-32 a 67,06 kg polyethylenoxidu se střední molekulovou hmotností 200 000. Poté se 6,0 kg povidonu (polyvinylpyrrolidonu) označeného jako K29-32 se střední molekulovou hmotností 40 000 rozpustí ve 54,0 kg vody, čímž se získá roztok pojiva. Suché materiály se granulují ve fluidním loži za použití postřiku roztokem pojiva (18,0 kg). Poté se vlhký granulát v granulátoru vysuší na přijatelný obsah vlhkosti a rozdrobní za použití síta 7 mesh připojeného k rozdrobňovacímu zařízení, poté přemístí do mísiče, kde se smísí s 16 g butylovaného hydroxytoluenu, jakožto antioxidantu a lubrikuje 0,20 kg stearanu hořečnatého.

Poté se následujícím způsobem připraví vytlačovací kompozice: 24,0 kg chloridu sodného a 0,32 kg černého oxidu železa se rozdrobní za použití zařízení Quadro Comil se sítím 21 mesh. Prosátý materiál, 1,6 kg hydroxypropylmethylcelulosity označené jako 2910 a 51,44 kg polyethylenoxidu o střední molekulové hmotnosti asi 7 000 000 se naváží do nádrže fluidního granulátoru. Poté se připraví roztok pojiva. 6,0 kg hydroxypropylmethylcelulosity označené jako 2910 o střední viskozitě 5 mPa.s se rozpustí v 54,0 kg vody, čímž se získá roztok pojiva. Suché materiály se granulují ve fluidním loži, přičemž se rozpráší 24,0 kg roztoku pojiva. Vlhký granulát se v granulátoru suší na přijatelný obsah vlhkosti a rozdrobní za použití rozdrobňovacího zařízení vybaveného 2,3876 mm sítím. Granulát se poté přemístí do mísiče a smísí se 40 g butylovaného hydroxytoluenu a lubrikuje 0,20 kg stearanu hořečnatého.

Poté se z lékové kompozice obsahující hydromorfon a vytlačovací kompozice lisují dvouvrstvá jádra. Do dutiny matrice se nejprve přidá 150 mg lékové kompozice obsahující hydromorfon a provede se předběžné lisování. Po přidavku 130 mg vytlačovací kompozice se vrstvy lisují na standardní konkávní dvouvrstvé struktury o průměru 8,5 mm (11/32").

Dvouvrstvé struktury se potáhnou semipermeabilní stěnou. Stěnotvorná kompozice zahrnuje 99% acetát celulosity označený jako 398-10 o průměrném obsahu acetylskupin 39,8 %, a 1 % polyethylenglykolu označeného jako 3350 o střední molekulové hmotnosti 3350. Stěnotvorná kompozice se rozpustí ve směsi 96 % acetonu a 4 % vody, čímž se získá roztok o 6% koncentraci pevných látek. Stěnotvorná kompozice se v dražovacím bubnu rozprašováním nanese na dvouvrstvou strukturu tak, aby na každé tabletě bylo nanášeno asi 30 mg membrány.

Provrtáním semipermeabilní membrány pomocí laseru se vytvoří jeden 0,64mm výstupní kanálek tak, aby vrstva léčiva byla spojena s vnějším aplikačním systémem. Zbytkové rozpouštědlo se odstraní 72hodinovým sušením při 45 °C a 45% relativní vlhkosti. Po vysušení za uvedené vlhkosti se tablety suší 4 hodiny při 45 °C a okolní vlhkosti.

25 Příklad 2: Studie uvolňování in vitro - 16 mg hydromorfonu

Za účelem hodnocení účinku alkoholu na in vitro liberační profil aplikačních forem s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu podle tohoto řešení, které obsahují 16 mg hydromorfonu ve formě hydromorfon hydrochloridu se provede série disolučních experimentů za použití hydromorfonových tablet podle příkladu 1. Uvolňování hydromorfon hydrochloridu se měří během 24 hodin ve vodných roztocích obsahujících 0, 4, 20 a 40 % objemových ethanolu za použití disoluční lázně typu VII.

Ke stanovení rychlosti uvolňování a kumulativních liberačních profilů v 0%, 4%, 20% a 40% ethanolu bylo použito 16 mg tablet obsahujících hydromorfon hydrochlorid podle příkladu 1. V případě 0% ethanolu (vody) bylo použito výsledků získaných při zkoušce stability v čase 0 měsíců. Výsledky pro 4%, 20% a 40% ethanol byly získány za použití zvláštních vzorků ze zkoušky stability v čase 0 měsíců. Dále jsou uvedeny podmínky, za kterých byla stanovena rychlost uvolňování: přístroj USP typ VII; médium: vodné roztoky obsahující 0 %, 4 %, 20 % a 40 % objemových ethanolu; objem: 50 ml; teplota: 37 ± 0,5 °C; časové body: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 a 24 hodin.

40 Poznámka: Byla učiněna opatření k minimalizaci odpařování médií, ve kterých byla zkoušena rychlost uvolňování. V případě prvních 6 intervalů a posledního intervalu (2 až 12 hodin a 24 hodin) byla média přidávána přibližně 30 minut před každým intervalem a zkumavky použité při zkoušce rychlosti uvolňování byly ze zkušební lázně vyjmuty ihned po uplynutí daného intervalu. V případě intervalů 14, 16 a 18 byla média do lázně vložena ve stejnou dobu, takže zkumavky 45 v lázni byly přibližně po dobu 6 a půl hodiny.

Média byla připravena následujícím postupem:

4% (objemově) ethanol: čistý ethanol (objem 140 ml) (Sigma Aldrich, 200 proof) se přidá ke 3360 ml vody a dobře promísí.

20% (objemově) ethanol: čistý ethanol (objem 700 ml) se přidá ke 2800 ml vody a dobře promísí.

40% (objemově) ethanol: čistý ethanol (objem 1400 ml) se přidá ke 2100 ml vody a dobře promísí.

- 5 Vzorky byly připraveny následujícím postupem: Roztoky vzorků ve 4% a 20% ethanolu se nastříknou tak, jak jsou po promísění. Za účelem prokázání validity tohoto postupu se provede rychlá studie. Dva standardy připravené ve vodě o různých koncentracích se zředí za použití 20% a 40% ethanolu, analyzují pomocí HPLC a hodnotí se % výtěžnosti a tvar píků. Jelikož u vzorků za přítomnosti 40% ethanolu, nikoliv však u jiných roztoků vzorků, je pozorováno rozštěpení píku, roztoky vzorků ve 40% ethanolu se dále zpracují, zatímco roztoky vzorků ve 4% a 20% ethanolu se nastříknou tak, jak jsou.

- 15 Aby nedocházelo k rozštěpení píku, roztoky vzorků ve 40% ethanolu se připraví následujícím postupem: Po ochlazení na teplotu místnosti se roztoky ve zkumavkách k testování rychlosti uvolňování 40% roztokem ethanolu doplní znovu na 50 ml a důkladně promísí. 2 ml roztoku vzorku se poté přidají do scintilační kyvety. Roztok vzorku se za použití odpařovacího zařízení (SPC SpeecVac, SPD131DDA, vymražovací odlučovač par RVT4104, OFP-400, Thermo Savant) při 45 °C odpaří do sucha. Do scintilační kyvety se znovu přidají 2 ml vody. Po důkladném promísění se roztok vzorku nastříkne na HPLC.

Podmínky HPLC:

- 20 Sloupec: Varian Inertsil Phenyl-3, 5 mm, 4,6 × 150 mm
 Mobilní fáze: 35 % methanol, 65 % pufr (0,1% fosforečnan sodný, 0,2% oktansulfonová kyselina, sodná sůl, pH = 2,2)
 Průtok: 1,5 ml/min
 Teplota: 45 °C
 25 Vstříkovaný objem: 50 ml
 Vlnová délka: 280 nm
 Doba cyklu: 7 min.

- Výsledky tohoto zkoušení jsou znázorněny na obr. 6. U aplikačních forem s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu podle tohoto řešení různé roztoky ethanolu nevyvolávaly rychlé uvolnění dávky nebo neřízené uvolňování. S rostoucí koncentrací ethanolu v disolučním médiu však byl pozorován trend ke zvyšování rychlosti uvolňování. Průměrná rychlost uvolňování ve srovnání s 0% kontrolou (6 % deklarovaného obsahu za hodinu) byla nejvyšší (asi 10 % deklarovaného obsahu za hodinu) ve 40% ethanolickém médiu a stejná (asi 6 % deklarovaného obsahu za hodinu) ve 4% ethanolickém médiu. Ve srovnání s kontrolou se také nezměnila doba, za kterou se uvolní 90 % léčiva (T90) ve 4% ethanolickém médiu a k největší změně došlo ve 40% médiu, viz tabulka 1. Dokonce i v podmínkách 40% ethanolu byla T90 12 hodin. Kromě toho došlo k minimálnímu ovlivnění časového intervalu 2hodinového kumulativního uvolňování (počáteční doby) tablety, což odráží absenci rychlého uvolnění dávky u všech hodnocených koncentrací ethanolu.

Tabulka 1

Souhrnný přehled liberačních vlastností 16mg hydromorfonové tablety (z příkladu 1) in vitro v roztocích ethanolu

Hydromorfon	složení roztoku ethanol/voda (% obj.)			
	0 % (kontrola)	4 %	20 %	40 %
T90 (h)	18	18	15	12
Kumulativní % uvolněná v čase 2 hodiny (% deklarovaného obsahu)	<1	<1	<1	4
Průměrná rychlost uvolňování (% deklarovaného obsahu)	6	6	7	10
Průměrná rychlost uvolňování ve srovnání s 0% ethanolu	srovnávací	100	116	160

Příklad 3: Srovnávací studie uvolňování in vitro

- 5 Srovnává se uvolňování hydromorfon hydrochloridu z tobolek Palladone XL[®] 32 mg ve vodce (27% obj. ethanol) a vodě za použití disoluční lázně typu II s hydromorfonovými tabletami podle příkladu 1.

10 Dále jsou uvedeny parametry disoluce: Zařízení: disoluční jednotka Varian VK7010 a auto-sampler VK8000; médium: voda a vodka (Pavlova, 40% (objemově) alkohol); objem: 900 ml; frekvence otáčení lopatek: 50 min⁻¹; odebíraný objem 5 ml; teplota 37 ± 0,5 °C; časové body: T = 1, 2, 4, 6, 10, 14, 18 a 24 hodin. Poznámka: výsledky zkoušky ukázaly, že obsah alkoholu ve vodce Pavlova je pouze 27 %.

15 Vzhledem k chromatografické interferenci vodky se roztoky vzorků ve vodce před analýzou odpaří. Za použití automatického podavače vzorků se do zkumavky odebere 5 ml roztoku vzorku. Po ochlazení na teplotu místnosti se 2 ml roztoku vzorku přidají do scintilační kyvety. Roztok vzorku se za použití odpařovacího zařízení (SPC SpecVac, SPD131DDA, vymrazovací odlučovač par RVT4104, OFP-400, Thermo Savant) při 45 °C odpaří do sucha. Do scintilační kyvety se znovu přidají 2 ml vody. Po důkladném promísení se roztok vzorku nastříkne na HPLC. Roztoky vzorků ve vodě se ochladí na teplotu místnosti a nastříknou na HPLC.

20 Roztoky vzorků ve vodě se nastříkují tak, jak jsou, zatímco roztoky vzorků ve vodce se v rámci přípravy vzorku odpaří a znovu rekonstituují za použití vody. Provede se krátká validační studie, aby se prokázalo, že mezi dvěma typy přípravy vzorků není rozdíl. V případě roztoků vzorků ve vodě se dva standardy o koncentraci 100,04 a 180,07 mg/ml odpaří do sucha, k odparkům se odděleně znovu přidají 2 ml vody a po důkladném promísení se provede analýza pomocí HPLC. V případě roztoků vzorků ve vodce se standard o koncentraci 250,13 mg/ml ve trojím provedení zředí vodkou na koncentraci 50,03 mg/ml, zředěné vzorky se odpaří do sucha, k odparku se znovu přidají 2 ml vody a po důkladném promísení se provede analýza pomocí HPLC. Ekvivalence mezi dvěma typy přípravy vzorku se hodnotí na základě výtěžnosti.

30 Po 24 hodinách v případě vody i vodky se stanoví objem roztoku vzorku a pomocí následujícího vzorce založeného na lineárním odpařování se vypočítá rychlost odpařování:

$$\text{Rychlost odpařování} = (900 - \text{konečný objem} - 8 \times 5) / 24 \text{ hodin,}$$

kde 8 × 5 = odběr 5 ml v 8 časových bodech.

Na základě odpařování se provede korekce výpočtů dissolučního profilu. V případě vody i vodky se odebíraný objem vzorku ověří jako nezávislý experiment prováděný trojmo.

Podmínky HPLC:

	Sloupec:	Varian Inersil Phenyl-3, 5 mm, 4,6 × 150 mm
5	Mobilní fáze:	35 % methanol, 65 % pufr (0,1% fosforečnan sodný, 0,2% oktansulfonová kyselina, sodná sůl, pH = 2,2)
	Průtok:	1,5 ml/min
	Teplota:	45 °C
	Vstříkovaný objem:	100 ml
10	Vlnová délka:	280 nm
	Doba cyklu:	6,5 min.

Vstříkovaný objem byl zvýšen na 100 ml, jelikož časné koncentrace roztoků vzorků byly nízké.

Při expozici 27% ethanolu forma Palladone XL během 2 hodin uvolní 100 % deklarovaného obsahu oproti 21 % deklarovaného obsahu, který se uvolní ve vodě. Tyto výsledky jsou uvedeny v tabulce 2 a znázorněny na obr. 7.

Tabulka 2

Souhrnný přehled liberačních vlastností 32mg tobolek Palladone XL in vitro v roztocích na bázi ethanolu

Palladone XL	Složení roztoku ethanol/voda (% obj.)	
	0 % (kontrolní)	27 %
T90 (h)	>24	1
Kumulativní % uvolněná v čase 2 hodiny (% deklarovaného obsahu)	21	100

Příklad 4: Hydromorfonová tableta, dvouvrstvý 16mg systém

Následujícím způsobem se připraví aplikační forma s prodlouženým uvolňováním hydromorfonu podle tohoto řešení, která je zpracována, vytvořena a tvarována jako zařízení s osmotickým transportem léčiva: Nejprve se připraví léková kompozice. Do nádrže fluidního granulátoru se naváže 8,98 kg hydromorfon hydrochloridu, 2,2 kg povidonu (polyvinylpyrrolidonu) označeného jako K29-32 a 67,06 kg polyethylenoxidu se střední molekulovou hmotností 200 000. Poté se 6,0 kg povidonu (polyvinylpyrrolidonu) označeného jako K29-32 se střední molekulovou hmotností 40 000 rozpustí v 54,0 kg vody, čímž se získá roztok pojiva. Suché materiály se granulují ve fluidním loži rozprášením 18,0 kg roztoku pojiva. Poté se vlhký granulát v granulátoru vysuší na přijatelný obsah vlhkosti a rozdrobní za použití rozdrobňovacího zařízení opatřeného sítím 7 mesh. Rozdrobňovaný granulát se přemístí do mísiče, kde se smísí s 16 g butylovaného hydroxytoluenu, jakožto antioxidantu a lubrikuje 0,20 kg stearanu hořečnatého.

Poté se následujícím způsobem připraví vytlačovací kompozice: 24,0 kg chloridu sodného a 0,32 kg černého oxidu železa se rozdrobní za použití zařízení Quadro Comil se sítím 21 mesh. Prosátý materiál, 1,6 kg hydroxypropylmethylcelulosity označené jako 2910 a 51,44 kg polyethylenoxidu o střední molekulové hmotnosti asi 7 000 000 se naváže do nádrže fluidního granulátoru. Poté se připraví roztok pojiva. 6,0 kg hydroxypropylmethylcelulosity označené jako 2910 o střední viskozitě 5 mPa.s se rozpustí v 54,0 kg vody, čímž se získá roztok pojiva. Suché materiály se granulují ve fluidním loži, přičemž se na ně rozpráší 24,0 kg roztoku pojiva. Vlhký granulát se v granulátoru suší na přijatelný obsah vlhkosti a rozdrobní za použití rozdrobňovacího zařízení vybaveného 2,3876mm sítím. Granulát se poté přemístí do mísiče a smísí se 40 g butylovaného hydroxytoluenu a lubrikuje 0,20 kg stearanu hořečnatého.

Poté se z lékové kompozice obsahující hydromorfon a vytlačovací kompozice lisují dvouvrstvá jádra. Do dutiny matrice se nejprve přidá 150 mg lékové kompozice obsahující hydromorfon a provede se předběžné lisování. Po přidavku 130 mg vytlačovací kompozice se vrstvy lisují na standardní konkávní dvouvrstvé struktury o průměru 8,5 mm.

5 Dvouvrstvé struktury se potáhnou semipermeabilní stěnou. Stěnotvorná kompozice zahrnuje 99% acetát celulosy označený jako 398-10 o průměrném obsahu acetyl skupin 39,8 %, a 1% polyethylenglykol označený jako 3350 o střední molekulové hmotnosti 3350. Stěnotvorná kompozice se rozpustí ve směsi 96 % acetonu a 4 % vody, čímž se získá roztok o 6% koncentraci pevných látek. Stěnotvorná kompozice se v dražovacím bubnu rozprašováním nanese na dvouvrstvé
10 struktury tak, aby na každé tabletě bylo nanese asi 33 mg membrány.

Provrtáním semipermeabilní membrány pomocí laseru se vytvoří jeden 0,64mm výstupní kanálek tak, aby vrstva léčiva byla spojena s vnějším aplikačním systémem. Zbytkové rozpouštědlo se odstraní 72hodinovým sušením při 45 °C a 45% relativní vlhkosti. Po vysušení za uvedené vlhkosti se tablety suší 4 hodiny při 45 °C a okolní vlhkosti.

15 Vysušené tablety se poté potahují barevným a čirým povlakem. Žlutý barevný povlak Opadry II je označen jako Y-30-12863-A. 14,4 kg žluté směsi Opadry II se smísí se 105,6 kg vody, čímž se získá barevná suspenze. Barevná suspenze se rozprašováním v dražovacím bubnu nanáší na vysušené tablety, dokud na každé tabletě není nanese asi 18 mg povlaku. Poté se připraví roztok čirého povlaku tak, že se 2,4 kg čiré směsi Opadry označené jako YS-1-19025 míchá ve 45,6 kg
20 vody. Čirý roztok se v dražovacím bubnu rozprašováním nanáší na vysušené tablety, dokud na každou tabletu není nanese 1,5 mg povlaku.

Po nanese barevného a čirého povlaku se na každou tabletu za použití černého inkoustu na vodné bázi Opacode označené jako NS-78-17715 natiskne text „HM 16“. Potiskování se provede pomocí rampového potiskovacího zařízení.

25 **Příklad 5: Studie in vivo**

Účelem fáze I studie je hodnocení účinku alkoholu na farmakokinetické vlastnosti hydromorfonových tablet podle příkladu 3 nalačno a postprandiálně u zdravých subjektů.

Do studie jsou zařazeny dvě skupiny 24 zdravých dospělých mužů a žen ve věku 21 až 45 let (včetně) o hmotnosti alespoň 70 kg a v rámci 25 % normální váhy vzhledem k výšce a tělesné stavbě. Studie se provádí jako monocentrická, s jednorázovým podáním, otevřená, se čtyřmi ošetřeními, čtyřmi obdobími, čtyřsekvenční křížová studie na dvou skupinách subjektů.

Každý subjekt ve skupině 1 je nalačno podroben následujícím ošetřením:

Ošetření A - 16mg hydromorfonové tablety podle příkladu 3 se 240 ml pomerančového džusu,
35 Ošetření B - 16mg hydromorfonové tablety podle příkladu 3 se 240 ml 4% (objemově) alkoholu v pomerančovém džusu,
Ošetření C - 16mg hydromorfonové tablety podle příkladu 3 se 240 ml 20% (objemově) alkoholu v pomerančovém džusu,
Ošetření D - 16mg hydromorfonové tablety podle příkladu 3 se 240 ml 40% (objemově) alkoholu v pomerančovém džusu.

40 Každý subjekt ve skupině 2 je po standardní snídani podroben následujícím ošetřením:

Ošetření E - 16mg hydromorfonové tablety podle příkladu 3 se 240 ml pomerančového džusu,
Ošetření F - 16mg hydromorfonové tablety podle příkladu 3 se 240 ml 4% (objemově) alkoholu v pomerančovém džusu,
45 Ošetření G - 16mg hydromorfonové tablety podle příkladu 3 se 240 ml 20% (objemově) alkoholu v pomerančovém džusu,
Ošetření H - 16mg hydromorfonové tablety podle příkladu 3 se 240 ml 40% (objemově) alkoholu v pomerančovém džusu.

Alkohol podávaný v rámci ošetření B, C, D, F, G a H se zředí pomerančovým džusem a je zkonsumován přibližně během 30 minut bez hltání. V rámci každého ošetření je subjektu podáno asi 50 mg naltrexonu, jako opioidního antagonisty, který se podává asi 14 hodin před aplikací a dvakrát za den během aplikace a prvních přibližně 48 hodin po aplikaci. Mezi ošetřovacími obdobími je přibližně 6 až 14denní eliminační období s počátkem asi 24 hodin po aplikaci.

Během každého ošetření se v čase 0 (před aplikací), 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 27, 30, 36, 42 a 48 hodin po aplikaci odebírají krevní vzorky od všech subjektů.

Vzorky plasmy se analyzují za použití validované metody kapalinové chromatografie-tandemové hmotnostní spektrometrie (LC/MS/MS), která byla vyvinuta firmou CEDRA Corporation. Lidská plasma obsahující hydromorfon a hydromorfon-D₃ jako vnitřní standard se extrahuje roztokem ethylacetát/hexan. Organická vrstva se oddělí, zpětně extrahuje a odpaří do sucha. Extrakt se rekonstituuje a jeho alikvot se nastříkne do systému SCIEX API 4000 LC/MS/MS vybaveného HPLC sloupcem. Kladné ionty se monitorují v režimu multireakčního monitorování (MRM).

Tato metoda se validuje pomocí minimální kvantifikovatelné koncentrace hydromorfonu 0,05 ng/ml. Během validace se sestrojí kalibrační křivky pro analyt tak, že se do grafu vynáší poměr analyt: vnitřní standard proti známým koncentracím analytu. Kalibrační křivka se sestrojí za použití poměrů plochy píků kalibračních standardů za použití převrácené hodnoty druhé mocniny koncentrace, algoritmu lineárně-vážené regrese. Kalibrační křivka hydromorfonu je lineární v rozmezí 0,05 až 10,0 ng/ml.

Na základě koncentrací hydromorfonu v plasmě se stanoví následující farmakokinetické parametry:

- C_{max} - maximální pozorované koncentrace v plasmě,
- T_{max} - čas potřebný k dosažení maximální koncentrace,
- K - zdánlivá rychlostní eliminační konstanta, která se vypočítá lineární regrese logaritmu koncentrace v plasmě během terminální logaritmicko-lineární eliminační fáze,
- $t_{1/2}$ - hodnoty zdánlivého terminálního poločasu, které se vypočítají jako $0,693/k$,
- AUC_t - plocha pod křivkou koncentrace v plasmě v intervalu 0 až t , kde t je doba poslední detekovatelné koncentrace, vypočtená podle lineárního lichoběžníkového pravidla,
- AUC_{inf} - hodnota AUC extrapolovaná k nekonečnu, která se vypočítá jako součet AUC_t a plochy extrapolované k nekonečnu, vypočtené jako koncentrace v čase t (C_t) dělená konstantou k .

Ve skupině ošetřené nalačno i ve skupině ošetřené postprandiálně byly v prvním časovém bodu po aplikaci, tj. v čase 2 hodiny, koncentrace v plasmě blízké limitu kvantifikace; poté u všech 4 typů ošetření koncentrace v plasmě pomalu rostly. V každé skupině byly některé subjekty, u kterých v případě některých ošetření nebyly stanoveny žádné hodnoty koncentrace (výpadky) nebo u kterých byly bez klinického vysvětlení stanoveny nízké hodnoty; tyto subjekty s nízkými hodnotami byly z analýzy vyloučeny. Medián T_{max} byl 12 až 16 hodin. Hodnoty C_{max} byly v případě tří ošetření zahrnujících alkohol mírně vyšší než u ošetření zahrnujícího 0% alkoholu, a to v poměrech 117 % u 4% alkoholu, 131 % u 20% alkoholu a 128 % u 40% alkoholu nalačno. V případě postprandiální aplikace byly u čtyř ošetření profily koncentrace hydromorfonu v plasmě velmi podobné a ve srovnání s aplikacemi nalačno vedly k nižším poměrům C_{max} . Nebyl prokázán žádný vztah poměrů C_{max} ke koncentracím alkoholu (114 % v případě 4% alkoholu, 114 % v případě 20% alkoholu a 110 % v případě 40% alkoholu, vztaženo k výsledkům ošetření zahrnujícího 0% alkoholu).

Hodnoty AUC u tří ošetření zahrnujících alkohol vzhledem k ošetření zahrnujícímu 0% alkohol splnily 80 až 125% kritérium bioekvivalence pro interval spolehlivosti jak nalačno, tak postprandiálně. Na obr. 8 je znázorněn profil střední koncentrace po čtyřech ošetřeních nalačno (skupina 1). Farmakokinetické parametry jsou souhrnně uvedeny v tabulce 3. Na obr. 9 je znázorněn profil střední koncentrace po čtyřech ošetřeních ve skupině 2, v níž byly všechny medikace prováděny po standardní snídani. Farmakokinetické parametry jsou souhrnně uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 3

Střední (SD) farmakokinetické parametry hydromorfonu - skupina 1 (nalačno)

	0% alkohol	4% alkohol	20% alkohol	40% alkohol
C_{max} (ng/ml)	1,37 (0,32)	1,56 (0,36)	1,90 (0,66)	1,89 (0,85)
T_{max} (h) [medián (rozmezí)]	16 (6-27)	12 (6-27)	12 (4-16)	12 (6-24)
$T_{1/2}$ (h)	12,4 (5,1)	12,6 (6,5)	12,4 (7,2)	11,1 (3,0)
AUC_{inf}	40,6 (11,0)	39,9 (14,1)	43,7 (12,1)	42,2 (13,2)
Poměr - Aritmetický průměr (rozmezí)				
C_{max}	srovnávací	1,19 (0,8-1,7)	1,35 (0,7-2,4)	1,37 (0,7-2,5)
Poměr - % Geometrický průměr (90 % CI)				
C_{max}	srovnávací	116,70 (104,48-130,36)	131,16 (117,01-147,02)	128,31 (114,18-144,17)
AUC_{inf}	srovnávací	98,83 (87,48-107,19)	103,21 (92,93-114,62)	101,65 (91,32-113,13)

Tabulka 4

5 Střední (SD) farmakokinetické parametry hydromorfonu - skupina 2 (postprandiálně)

	0% alkohol	4% alkohol	20% alkohol	40% alkohol
C_{max} (ng/ml)	1,42 (0,50)	1,64 (0,60)	1,52 (0,32)	1,56 (0,56)
T_{max} (h) [medián (rozmezí)]	16 (6-27)	12 (8-24)	12 (6-24)	16 (6-27)
$T_{1/2}$ (h)	11,6 (5,1)	11,6 (4,9)	10,4 (3,9)	10,8 (11,9)
AUC_{inf}	37,1 (8,6)	36,7 (10,5)	36,6 (9,7)	34,8 (11,9)
Poměr - Aritmetický průměr (rozmezí)				
C_{max}	srovnávací	1,20 (0,7-1,8)	1,20 (0,8-1,9)	1,14 (0,6-2,0)
Poměr - % Geometrický průměr (90 % CI)				
C_{max}	srovnávací	113,72 (99,97-129,36)	114,36 (100,14-130,61)	110,34 (97,08-125,41)
AUC_{inf}	srovnávací	94,72 (88,44-103,70)	106,21 (96,63-116,73)	94,09 (85,91-103,04)

Příklad 6: Porovnání individuálních poměrů: Studie s alkoholem versus studie s opakovanou aplikací

10 Studie se provádí za účelem hodnocení bioekvivalence mezi dvěma várkami připravenými na dvou různých místech (várka A versus várka B). Jedná se o studii se čtyřmi obdobími a opakováním, při níž se každá ze dvou várek podává při dvou různých příležitostech a mezi ošetření jsou zařazena eliminační období. Cílem je charakterizovat variabilitu farmakokinetiky mezi subjekty a u jednoho subjektu. Subjekty jsou zdravé.

15 Zásoba léčiva pro várku A a várku B se připraví jako perorální osmotické aplikační formy s prodlouženým uvolňováním podle tohoto řešení, obecně za použití způsobů a postupů popsanych v příkladech 1 a 2. Každý subjekt se dvakrát v řadě 4 po sobě následujících období randomizovaně podrobí každému z následujících ošetření:

ošetření A: várka A, s naltrexon hydrochloridem, 50 mg,

ošetření B: várka B, s naltrexon hydrochloridem, 50 mg.

Naltrexon 50 mg se podá 12 hodin před podáním a v čase podání hydromorfonových aplikačních forem podle tohoto řešení. Další 50 mg dávky naltrexonu se podávají podle potřeby 12 a 24 hodin po aplikaci hydromorfonu. Mezi aplikacemi se ponechá minimálně sedm dní na eliminaci.

5 Plasma ze vzorků krve odebraných v daných časech po podání léčiva se analyzuje z hlediska koncentrací hydromorfonu, na jejichž základě se stanoví C_{max} , T_{max} , terminální poločas ($t_{1/2}$) a plocha pod křivkou koncentrace v čase (AUCO-72 a AUCO-inf).

10 V každé době odběru se do zkumavek, které obsahují antikoagulační činidla, nabírají 10mm vzorky žilní krve. Během 1 hodiny po odběru se vzorky centrifugují a až do analýzy uchovávají při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Krevní vzorky se mají odebírat během každého aplikačního období v čase 0 (před podáním) a 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 42, 48, 56, 64 a 72 hodin po každém podání hydromorfonové aplikační formy podle tohoto řešení. Vzorky plasmy se analyzují za použití validované kapalně chromatografie-tandemové hmotnostní spektrometrie (LC/MS/MS) postupem vyvinutým firmou CEDRA Corporation.

15 Poměr C_{max} z těchto opakovaných podání představuje individuální variabilitu. Na základě této studie se stanoví odhad poměru hodnot C_{max} (vysoká hodnota/nízká hodnota) pro každého jednotlivce, který se porovná s poměrem hodnot C_{max} (s alkoholem/bez alkoholu) z předchozího příkladu. Na obr. 10 a 11 je znázorněno porovnání pro skupiny 1 a 2 z příkladu 5. Z těchto obr. je zřejmé, že rozmezí poměru C_{max} pozorované u ošetření s alkoholem proti ošetření bez alkoholu je ve stejném rozmezí poměrů, které představují individuální variabilitu.

20 **Příklad 7:** Studie účinku ztužovacích činidel a akrylové pryskyřice na uvolňování oxykodonu ve vodě a směsi ethanolu a vody 40/60 (% obj.)

25 Postupem vlhké granulace se připraví 10 g každé formulace s obsahem a bez obsahu stearylalkoholu. Potřebné množství oxykodon hydrochloridu, laktosu a přípravku Eudragit[®] RS PO se smísí ve vhodné nádobě a směs se 5 minut mísí. Prášková směs se granuluje za použití vody, dokud nevznikne vlhká hmota. Vlhká hmota se poté protluče sítem 16 mesh a přes noc nechá sušit za podmínek okolí. V malé nádobě se ve vodní lázni roztaví potřebné množství stearylalkoholu. Stearylalkohol se udržuje roztavený ve vodní lázni a přidá se k němu potřebné množství vysušených granulí. Vzniklá směs se míchá, dokud granule nejsou dostatečně potaženy roztaveným stearylalkoholem. Vodní lázeň se odstaví, směs se nechá zchladnout za podmínek okolí a rozdrobní za použití síta 16 mesh. K potaženým granulím se přidá mastek a stearan hořečnatý a vzniklá směs se míchá ve vhodném mísiči. Granule se poté za použití vhodného tabletovacího stroje, jako lisu Carver, lisují na 375mg tablety. Z granulí, které nebyly potaženy stearylalkoholem, se lisují 300mg tablety.

Tabulka 5

35 Formulace tablet obsahujících oxykodon hydrochlorid (30 mg) za použití stearylalkoholu
dávka = 30 mg/tableta; tableta = 375 mg každá

Složka	% hmotnostní
Oxykodon HCl	8,02
Laktosa	56,72
Eudragit RS PO	11,97
Stearylalkohol	20,29
Mastek	1,99
Stearan hořečnatý	1,00

Tabulka 6

Formulace tablet obsahujících oxykodon hydrochlorid (30 mg) bez stearylalkoholu
dávka = 30 mg/tableta; tableta = 300 mg každá

Složka	% hmotnostní
Oxykodon HCl	10,09
Laktosa	71,13
Eudragit RS PO	14,99
Mastek	2,49
Stearan hořečnatý	1,30

5 **Příklad 8:** Formulace obsahující hydromorfon hydrochlorid s obsahem a bez obsahu stearylalkoholu

Použije se stejného výrobního postupu jako v příkladu 7, ale namísto oxykodon hydrochloridu se použije hydromorfon hydrochloridu.

Tabulka 7

10 Formulace tablet obsahujících hydromorfon hydrochlorid (30 mg) za použití stearylalkoholu
dávka = 30 mg/tableta; tableta = 375 mg každá

Složka	% hmotnostní
Hydromorfon HCl	8,02
Laktosa	56,72
Eudragit RS PO	11,97
Stearylalkohol	20,29
Mastek	1,99
Stearan hořečnatý	1,00

Tabulka 8

Formulace tablet obsahujících hydromorfon hydrochlorid (30 mg) bez stearylalkoholu
dávka = 30 mg/tableta; tableta = 300 mg každá

Složka	% hmotnostní
Hydromorfon HCl	10,09
Laktosa	71,13
Eudragit RS PO	14,99
Mastek	2,49
Stearan hořečnatý	1,30

15 **Příklad 9:** Profil uvolňování opioidů z formulací s obsahem stearylalkoholu a bez obsahu stearylalkoholu

Vzorky pro tento test pocházejí z příkladů 7 a 8. Uvolňování z tablet se zkouší v zařízení USP typu VII. Použije se následujících liberačních médií:

Ethanol: ethanol = 40% EtOH/voda = 0 až 4 hodiny a poté voda 4 až 24 hodin,

Voda: vody se jako média použije ve všech časových intervalech.

20 Stanovení léčiva se provádí v analytické laboratoři pomocí HPLC metod (LAR 007411, AAM1.773v1, AAM1.585v50).

Závěr: Stearylalkohol potlačuje vliv ethanolu na uvolňování opioidu, jak je zřejmé z obr. 12 a 13.

Příklad 10: Vliv polymeru Eudragit® RS PO na uvolňování opioidu

Granuláty se připraví metodou vlhké granulace, která je podrobně popsána v příkladu 7. Z práškových směsí se však vypustí Eudragit RS PO. Hmotnost tablet se nastaví tak, aby každá tableta obsahovala 30 mg opioidů. Složení formulací je uvedeno v tabulkách 9 a 10.

Tabulka 9

Formulace tablet obsahujících oxykodon hydrochlorid (25 mg) bez obsahu Eudragitu RS
dávka = 25 mg/tableta; tableta = 310 mg každá

Složka	% hmotnostní
Oxykodon HCl	8,05
Laktosa	69,04
Stearylalkohol	19,92
Mastek	1,99
Stearan hořečnatý	1,00

Tabulka 10

Formulace tablet obsahujících hydromorfon hydrochlorid (25 mg) bez obsahu Eudragitu RS
dávka = 25 mg/tableta; tableta = 310 mg každá

Složka	% hmotnostní
Oxykodon HCl	7,99
Laktosa	69,03
Stearylalkohol	19,98
Mastek	2,00
Stearan hořečnatý	1,00

Závěry: Jak je zřejmé z obr. 14, nepřítomnost Eudragitu RS PO ve formulaci neměla žádný vliv na uvolňování oxykodon hydrochloridu ve vodě ani ve směsi voda/ethanol jako médiu. Jak je zřejmé z obr. 15, nepřítomnost Eudragitu RS PO ve formulaci neměla žádný vliv na uvolňování hydromorfon hydrochloridu ve vodě ani ve směsi voda/ethanol jako médiu.

Příklad 11: Relativní účinky stearylalkoholu, hydrogenovaného polyoxyl 60 ricinového oleje a karnaubského vosku na uvolňování oxykodon hydrochloridu

Postupem vlhké granulace, který je podrobně popsán v příkladu 7, se připraví granuláty. Namísto stearylalkoholu se však použije buď hydrogenovaného polyoxyl 60 ricinového oleje nebo karnaubského vosku. Připravované tablety také budou mít hmotnost 375 mg a každá tableta bude obsahovat 30 mg opioidu. Složení formulací je uvedeno v tabulce 11. Zkouška uvolňování se provádí v následujících médiích:

Ethanol: 40% EtOH/voda = 0 až 4 hodiny, voda = 4 až 24 hodin,
Voda: vody se použije jako média ve všech intervalech.

Tabulka 11

Formulace oxykodon hydrochloridu, 30 mg, tablety

Složky (% hmotn.)	Stearylalkohol	Hydrogenovaný poly ricinový olej	Karnaubský vosk
Oxykodon HCl	8,02	8,06	8,08
Laktosa	56,72	57,00	57,13
Eudragit RS PO	11,97	12,03	12,06
Stearylalkohol	20,29	19,92	19,76
Mastek	1,99	1,98	1,98
Stearan hořečnatý	1,00	0,99	0,99

Závěr: Jak je zřejmé z obr. 16, náhradou za stearylalkohol lze použít karnaubský vosk, ale nikoliv hydrogenovaný polyoxyl ricinový olej.

5 Příklad 12: Testování aplikačních forem OxyContin[®]

Disoluční zkoušky aplikačních forem OxyContin[®] se provádějí v podstatě za těchto podmínek:

Disoluční podmínky:

Zařízení:	USP typu II
Rychlost lopatkových míchadel:	50 min ⁻¹
10 Objem:	900 ml
Teplota lázně:	37 ± 0,5 °C
Objem vzorku:	5 ml
Disoluční média:	voda o analytické čistotě a 40% ethanol (n = 6 tablet na médium)
15 Interval odebrání vzorků:	T = 0, 5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 a 12 hodin.

Odebrané roztoky se analyzují na sloupci C18 s detekcí při vlnové délce UV 286 nm. Kvantifikace se provádí na základě lineární křivky v rozmezí 1,05 až 100,53 µg/ml poskytující koncentrace vzorku. Podrobný popis podmínek HPLC při této konkrétní analýze je uveden dále.

Podmínky HPLC:

20 Sloupec:	Zorbax Extended C18, 5 µ, 50 × 4,6 mm
Mobilní fáze:	THF:acetonitril:34mM fosforečnanový pufr (3:25:72, objemově)
Průtok:	1,2 ml/min
Detekce při vlnové délce:	286 nm
Vstřikovaný objem:	30 µl
25 Teplota sloupce:	50 °C
Doba cyklu:	4 min.

Výsledky jsou znázorněny na obr. 17.

Příklad 13: Matrice obsahující hydromorfon hydrochlorid o síle 16 mg

30 100 g směsi obsahující 6 g hydromorfon hydrochloridu, 25 g HPMC K100M, 15 g HPMC K3, 5 g PVP K29-32, 2 g stearanu hořečnatého a 47 g mikrokrytalické celulosy se za sucha 3 minuty mísí ve válcovém mlýnu. Odváží se 267mg vzorky, které se v lisu Carver vybaveném standardními 8,5mm lisovacími kulatými nástroji přitlačnou silou 1/2 tuny lisují na tablety s prodlouženým uvolňováním.

Příklad 14: Matrice obsahující oxykodon o síle 40 mg

100 g směsi obsahující 15 g oxykodon hydrochloridu, 25 g HPMC K100M, 15 g HPMC K3, 5 g PVP K29-32, 2 g stearanu hořečnatého a 38 g mikrokrytalické celulosy se za sucha 3 minuty mísí ve válcovém mlýnu. Odváží se 267mg vzorky, které se v lisu Carver vybaveném standardními 8,5mm lisovacími kulatými nástroji přitlačnou silou 1/2 tuny lisují na tablety s prodlouženým uvolňováním.

Příklad 15: Matrice obsahující morfin sulfát o síle 90 mg

100 g směsi obsahující 18 g morfin sulfátu, 25 g HPMC K100M, 15 g HPMC K3, 5 g PVP K29-32, 2 g stearanu hořečnatého a 40 g mikrokrytalické celulosy se za sucha 3 minuty mísí ve válcovém mlýnu. Odváží se 500mg vzorky, které se v lisu Carver vybaveném standardními 8,5mm lisovacími kulatými nástroji přitlačnou silou 3/4 tuny lisují na tablety s prodlouženým uvolňováním.

Příklad 16: Matrice obsahující oxymorfon hydrochlorid o síle 40 mg

100 g směsi obsahující 15 g oxymorfon hydrochloridu, 25 g HPMC K100M, 15 g HPMC K3, 5 g PVP K29-32, 2 g stearanu hořečnatého a 38 g mikrokrytalické celulosy se za sucha 3 minuty mísí ve válcovém mlýnu. Odváží se 267mg vzorky, které se v lisu Carver vybaveném standardními 8,5mm lisovacími kulatými nástroji přitlačnou silou 1/2 tuny lisují na tablety s prodlouženým uvolňováním.

Příklad 17: Matrice obsahující hydrokodon bitartrát o síle 40 mg

100 g směsi obsahující 15 g hydrokodon bitartrátu, 25 g HPMC K100M, 15 g HPMC K3, 5 g PVP K29-32, 2 g stearanu hořečnatého a 38 g mikrokrytalické celulosy se za sucha 3 minuty mísí ve válcovém mlýnu. Odváží se 267mg vzorky, které se v lisu Carver vybaveném standardními 8,5mm lisovacími kulatými nástroji přitlačnou silou 1/2 tuny lisují na tablety s prodlouženým uvolňováním.

Příklad 18: Systém OROS[®] obsahující oxykodon (40 mg)

Nejprve se suchým mísením 135,6 g polyethylenoxidu N-150, 54 g oxykodon hydrochloridu a 8 g povidonu (polivinylpyrrolidonu) připraví léková kompozice. Při míchání v planetovém mixéru KitchenAid se ke směsi pomalu přidá 70 g ethanolu. Vzniklý vlhký granulát se protluče rámovým sítem (16 mesh), rozprostře na misku, suší na vzduchu při teplotě místnosti a znovu protluče rámovým sítem (16 mesh). Na závěr se materiál vrátí do mixéru a během 1 minuty smísí s 0,5 g stearanu hořečnatého.

Poté připraví vytlačovací kompozice suchým mísením 147,5 g polyethylenoxidu o molekulové hmotnosti 7000K, 40 g práškovitého chloridu sodného, 8 g povidonu K29-32 a 2 g zeleného oxidu železa v planetového mixéru KitchenAid. Při mísení se ke směsi pomalu přidá 100 g ethanolu. Vzniklý vlhký granulát se protluče rámovým sítem (16 mesh), rozprostře na misku, suší na vzduchu při teplotě místnosti a znovu protluče rámovým sítem (16 mesh). Na závěr se materiál umístí do mixéru a během 1 minuty se k němu přimísí 0,5 g stearanu hořečnatého.

Poté se léková kompozice obsahující oxykodon a vytlačovací kompozice lisují na dvouvrstvá jádra. Do dutiny matrice se nejprve přidá 148 mg lékové kompozice obsahující oxykodon, která se předlisuje. Po přidávku 123 mg vytlačovací kompozice se vrstvy lisují na standardní konkávní dvouvrstvé struktury o průměru 8,5 mm.

Dvouvrstvé struktury se potáhnou semipermeabilní stěnou. Stěnotvorná kompozice zahrnuje 99% acetát celulosy označený jako 398-10 o průměrném obsahu acetylskupin 39,8 %, a 1% polyethylenglykol označený jako 3350 o střední molekulové hmotnosti 3350. Stěnotvorná kompozice se rozpustí ve směsi 96 % acetonu a 4 % vody, čímž se získá roztok o 6% koncentraci pevných látek. Stěnotvorná kompozice se v dražovacím bubnu rozprašováním nanese na dvouvrstvou strukturu tak, aby na každé tabletě bylo nanесeno asi 43 mg membrány.

Provrtáním semipermeabilní stěny se vytvoří jeden 1mm výstupní kanálek tak, aby vrstva léčiva byla spojena s vnějším aplikačním systémem. Zbytkové rozpouštědlo se odstraní 72hodinovým sušením při 45 °C a 45% relativní vlhkosti. Po vysušení za uvedené vlhkosti se tablety suší 4 hodiny při 45 °C a okolní vlhkosti.

Příklad 19: Systém OROS[®] obsahující morfin sulfát (90 mg)

Nejprve se suchým mísením 135,6 g polyethylenoxidu N-80, 54 g morfin sulfátu a 8 g povidonu (polivinylpyrrolidonu) připraví léková kompozice. Při míchání v planetovém mixéru KitchenAid se ke směsi pomalu přidá 70 g ethanolu. Vzniklý vlhký granulát se protluče rámovým sítem (16 mesh), rozprostře na misku, suší na vzduchu při teplotě místnosti a znovu protluče rámovým sítem (16 mesh). Na závěr se materiál vrátí do mixéru a během 1 minuty se k němu přimísí 0,5 g stearanu hořečnatého.

Poté připraví vytlačovací kompozice tak, že se za sucha smísí 147,5 g polyethylenoxidu o molekulové hmotnosti 7000K, 40 g práškovitého chloridu sodného, 8 g povidonu K29-32 a 2 g železného oxidu železa v planetového mixéru KitchenAid. Při mísení se ke směsi pomalu přidá 100 g ethanolu. Vzniklý vlhký granulát se protluče rámovým sítem (16 mesh), rozprostře na misku, suší na vzduchu při teplotě místnosti a znovu protluče rámovým sítem (16 mesh). Na závěr se materiál umístí do mixéru a během 1 minuty se k němu přimísí 0,5 g stearanu hořečnatého.

Poté se léková kompozice obsahující morfin sulfát a vytlačovací kompozice lisují na dvouvrstvá jádra. Do dutiny matrice se nejprve přidá 333 mg lékové kompozice obsahující morfin sulfát, která se předlisuje. Po přidavku 280 mg vytlačovací kompozice se vrstvy lisují na standardní konkávní dvouvrstvé struktury o průměru 11,11 mm (7/16").

Dvouvrstvé struktury se potáhnou semipermeabilní stěnou. Stěnotvorná kompozice zahrnuje 95% acetát celulosy označený jako 398-10 o průměrném obsahu acetylskupin 39,8 %, a 5% polyethylenglykol označený jako 3350 o střední molekulové hmotnosti 3350. Stěnotvorná kompozice se rozpustí ve směsi 96 % acetonu a 4 % vody, čímž se získá roztok o 6% koncentraci pevných látek. Stěnotvorná kompozice se v dražovacím bubnu rozprašováním nanese na dvouvrstvou strukturu tak, aby na každé tabletě bylo nanесeno asi 33 mg membrány.

Provrtáním semipermeabilní stěny se vytvoří jeden 1mm výstupní kanálek tak, aby vrstva léčiva byla spojena s vnějším aplikačním systémem. Zbytkové rozpouštědlo se odstraní 72hodinovým sušením při 45 °C a 45% relativní vlhkosti. Po vysušení za uvedené vlhkosti se tablety suší 4 hodiny při 45 °C a okolní vlhkosti.

Příklad 20: Systém OROS[®] obsahující oxymorfon hydrochlorid (40 mg)

Nejprve se suchým mísením 135,6 g polyethylenoxidu N-80, 54 g oxymorfon hydrochloridu a 8 g povidonu (polivinylpyrrolidonu) připraví léková kompozice. Při mísení v planetovém mixéru KitchenAid se ke směsi pomalu přidá 70 g ethanolu. Vzniklý vlhký granulát se protluče rámovým sítem (16 mesh), rozprostře na misku, suší na vzduchu při teplotě místnosti a znovu protluče rámovým sítem (16 mesh). Na závěr se materiál vrátí do mixéru a během 1 minuty se k němu přimísí 0,5 g stearanu hořečnatého.

Poté připraví vytlačovací kompozice tak, že se za sucha smísí 147,5 g polyethylenoxidu o molekulové hmotnosti 7000K, 40 g práškovitého chloridu sodného, 8 g povidonu K29-32 a 2 g žele-

ného oxidu železa v planetového mixéru KitchenAid. Při mísení se ke směsi pomalu přidá 100 g ethanolu. Vzniklý vlhký granulát se protluče rámovým sítem (16 mesh), rozprostře na misku, suší na vzduchu při teplotě místnosti a znovu protluče rámovým sítem (16 mesh). Na závěr se materiál umístí do mixéru a během 1 minuty se k němu přimísí 0,5 g stearanu hořečnatého.

- 5 Poté se léková kompozice obsahující oxymorfon hydrochlorid a vytlačovací kompozice lisují na dvouvrstvá jádra. Do dutiny matrice se nejprve přidá 148 mg lékové kompozice obsahující oxycodon, která se předlisuje. Po přidavku 123 mg vytlačovací kompozice se vrstvy lisují na standardní konkávní dvouvrstvé struktury o průměru 8,7 mm (11/32").

- 10 Dvouvrstvé struktury se potáhnou semipermeabilní stěnou. Stěnotvorná kompozice zahrnuje 99% acetát celulosy označený jako 398-10 o průměrném obsahu acetylskupin 39,8 %, a 5% polyethylenglykol označený jako 3350 o střední molekulové hmotnosti 3350. Stěnotvorná kompozice se rozpustí ve směsi 96 % acetonu a 4 % vody, čímž se získá roztok o 6% koncentraci pevných látek. Stěnotvorná kompozice se v dražovacím bubnu rozprašováním nanese na dvouvrstvou strukturu tak, aby na každé tabletě bylo nanášeno asi 43 mg membrány.

- 15 Provrtáním semipermeabilní stěny se vytvoří jeden 1mm výstupní kanálek tak, aby vrstva léčiva byla spojena s vnějším aplikačním systémem. Zbytkové rozpouštědlo se odstraní 72hodinovým sušením při 45 °C a 45% relativní vlhkosti. Po vysušení za uvedené vlhkosti se tablety suší 4 hodiny při 45 °C a okolní vlhkosti.

Příklad 21: Systém OROS[®] obsahující hydrokodon bitartrát (40 mg)

- 20 Nejprve se suchým mísením 135,6 g polyethylenoxidu N-80, 54 g hydrokodon bitartrátu a 8 g povidonu (polivinylypyrrolidonu) připraví léková kompozice. Při míchání v planetovém mixéru KitchenAid se ke směsi pomalu přidá 70 g ethanolu. Vzniklý vlhký granulát se protluče rámovým sítem (16 mesh), rozprostře na misku, suší na vzduchu při teplotě místnosti a znovu protluče rámovým sítem (16 mesh). Na závěr se materiál vrátí do mixéru a během 1 minuty se k němu přimísí 0,5 g stearanu hořečnatého.

- 25 Poté připraví vytlačovací kompozice tak, že se za sucha smísí 147,5 g polyethylenoxidu o molekulové hmotnosti 7000K, 40 g práškovitého chloridu sodného, 8 g povidonu K29-32 a 2 g zeleného oxidu železa v planetového mixéru KitchenAid. Při mísení se ke směsi pomalu přidá 100 g ethanolu. Vzniklý vlhký granulát se protluče rámovým sítem (16 mesh), rozprostře na misku, suší na vzduchu při teplotě místnosti a znovu protluče rámovým sítem (16 mesh). Na závěr se materiál umístí do mixéru a během 1 minuty se k němu přimísí 0,5 g stearanu hořečnatého.

- 30 Poté se léková kompozice obsahující hydrokodon bitartrát a vytlačovací kompozice lisují na dvouvrstvá jádra. Do dutiny matrice se nejprve přidá 148 mg lékové kompozice obsahující oxycodon, která se předlisuje. Po přidavku 123 mg vytlačovací kompozice se vrstvy lisují na standardní konkávní dvouvrstvé struktury o průměru 8,7 mm (11/32").

- 35 Dvouvrstvé struktury se potáhnou semipermeabilní stěnou. Stěnotvorná kompozice zahrnuje 99% acetát celulosy označený jako 398-10 o průměrném obsahu acetylskupin 39,8 %, a 5% polyethylenglykol označený jako 3350 o střední molekulové hmotnosti 3350. Stěnotvorná kompozice se rozpustí ve směsi 96 % acetonu a 4 % vody, čímž se získá roztok o 6% koncentraci pevných látek. Stěnotvorná kompozice se v dražovacím bubnu rozprašováním nanese na dvouvrstvou strukturu tak, aby na každé tabletě bylo nanášeno asi 43 mg membrány.

- 40 Provrtáním semipermeabilní stěny se vytvoří jeden 1mm výstupní kanálek tak, aby vrstva léčiva byla spojena s vnějším aplikačním systémem. Zbytkové rozpouštědlo se odstraní 72hodinovým sušením při 45 °C a 45% relativní vlhkosti. Po vysušení za uvedené vlhkosti se tablety suší 4 hodiny při 45 °C a okolní vlhkosti.

45

N Á R O K Y N A O C H R A N U

1. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že aplikační struktura prodlouženého uvolňování z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním za přítomnosti vodného alkoholu, který obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší, uvolňuje opioid tak, že
- 5 poměr střední maximální koncentrace opioidu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá společně s vodným alkoholem, ke
- 10 střední maximální koncentraci opioidu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,
- je asi 1,8 : 1 nebo nižší.
2. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že poměr je asi 1,6 : 1 nebo nižší, přednostně asi 1,4 : 1 nebo nižší.
- 15
3. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že aplikační struktura prodlouženého uvolňování z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním za přítomnosti vodného alkoholu, který obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší, uvolňuje opioid tak, že
- 20 poměr maximální koncentrace opioidu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k
- maximální koncentraci opioidu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci
- 25 dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,
- je asi 5 : 1 nebo nižší.
4. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že poměr je asi 4 : 1 nebo nižší, přednostně 3 : 1 nebo nižší.
- 30
5. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že aplikační struktura prodlouženého uvolňování z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním za přítomnosti vodného alkoholu, který obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší, uvolňuje opioid tak, že se z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu uvolní asi
- 35 80 % hmotnostních nebo méně dávky opioidu, měřeno (a) za použití in vitro zkušební metody, která zahrnuje zkušební médium a (b) v období asi 2 hodin po zahájení in vitro zkušební metody; přičemž zkušební médium zahrnuje vodný alkohol, který obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší.
6. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 5, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvolňování je asi 50 % hmotnostních nebo méně dávky opioidu, přednostně asi
- 40 25 % hmotnostních dávky opioidu nebo méně.

7. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že aplikační struktura prodlouženého uvolňování z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním za přítomnosti vodného alkoholu, který obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší, uvolňuje opioid tak, že
- 5 poměr mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za
- 10 den pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol, je v rozmezí od asi 0,5 do asi 1,0.
8. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 1 až 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že umožňuje podávání jednou za den nebo dvakrát za den.
9. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 1 až 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že opioid je zvolen z morfinu, kodeinu, thebainu, diamorfinu, oxykodonu, hydrokodonu, dihydrokodeinu, hydromorfonu, oxymorfonu, nikomorfinu, methadonu, levomethadylacetát hydrochloridu, pethidinu, ketobemidonu, propoxyfenu, dextropropoxyfenu, dextromoramidu, bezitramidu, piritramidu, pentazocinu a fenazocinu a jejich farmaceuticky vhodných solí.
- 15
10. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 1 až 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že vodný alkohol má koncentraci asi 25 % objemových nebo více, výhodněji asi 30 % objemových nebo více, ještě výhodněji asi 35 % objemových nebo více, a nejméně výhodněji asi 40 % objemových nebo více.
- 20
11. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 1 až 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje opioidního antagonistu, jako naltrexon levallorfan, naloxon, naltrexon, buprenorfin, nalbufin, nalorfin, nalmefen diprenorfin, cyklazocin, etazocin, metazocin nebo naxolon.
- 25
12. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 1 až 11, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje opioid v množství v rozmezí od asi 0,001 do asi 5000 mg, přednostně od asi 0,01 do asi 1000 mg, výhodněji od asi 0,1 do asi 750 mg, ještě výhodněji od asi 0,5 do asi 500 mg, ještě výhodněji od asi 0,5 do asi 250 mg, ještě výhodněji od asi 1 do asi 100 mg, a nejméně výhodněji od asi 1 do asi 50 mg.
- 30
13. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 1 až 12, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je zvolena z difusního systému, disolučního systému, kombinovaného difusního/disolučního systému, systému založeném na ionexové pryskyřici, osmotického systému, gastroretenční aplikační formy, mikročásticových formulací s prodlouženým uvolňováním a aplikační formy s prodlouženým uvolňováním na principu osmosy.
- 35
14. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že difusní systém je zvolen ze zásobníkového zařízení nebo matricového zařízení.
- 40
15. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že disoluční systém je zvolen ze zapouzdřeného disolučního systému, jako jsou mikropelety a mikrotobolky, a matricového disolučního systému.

16. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 13, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že osmotická aplikační forma obsahuje zásobník, který je alespoň zčásti tvořen semipermeabilní membránou.
- 5 17. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 16, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že semipermeabilní membrána je potažena filmem z polyvinylalkoholu.
18. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 16 nebo 17, **v y - z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje lékovou kompozici ve formě suspenze nebo roztoku, malý výstupní otvor a rozpínavou vrstvu.
- 10 19. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 18, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že vrstva léčiva je opatřena pomocnou vrstvou, nebo vrstva léčiva spolu se semipermeabilní membránou tvoří spojený povlak.
20. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 16 až 19, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že aplikační forma s prodlouženým uvolňováním na principu osmosy obsahuje enterosolventní povlak nebo neenterosolventní povlak.
- 15 21. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 20, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že enterosolventní povlak obsahuje materiál zvolený z CAP, HMPCP a PVAP.
22. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 13, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že je aplikační formou na principu elementární osmotické pumpy a obsahuje semipermeabilní membránu, která obklopuje a zapouzdřuje vnitřní kompartment, který obsahuje 20 vrstvu léčiva, v níž je léčivo ve směsi s jedním nebo více excipienty, které jsou přizpůsobeny tak, aby se dosáhlo gradientu osmotické aktivity a po nasátí kapaliny k vytvoření transportovatelné komplexní formulace.
23. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 22, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že excipient zahrnuje vhodný nosič léčiva, pojivo, lubrikant a osmagent.
- 25 24. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 22 nebo 23, **v y - z n a ě u j í c í s e t í m**, že semipermeabilní membrána obsahuje polymer zvolený z homopolymerů a kopolymerů, jako jsou estery celulosy, ethery celulosy a estery-ethery celulosy.
25. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 22 až 24, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje činidlo regulující tok, zejména zvolené z 30 vícemocných alkoholů, polyalkylenglykolů, polyalkylendiolů, polyesterů alkylenglykolů apod.
26. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 13, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že je aplikační formou na principu osmosy, která obsahuje první vrstvu léčiva obsahující osmoticky aktivní složky, a druhou vrstvu léčiva, v níž je obsaženo větší množství léčiva než v první vrstvě léčiva, a popřípadě rozpínavou vrstvu.
- 35 27. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 26, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že osmoticky aktivní složky jsou zvoleny z osmagentu, jako je sůl, a jednoho nebo více osmopolymerů s relativně malou molekulovou hmotností, které s nasáváním kapaliny botnají.
- 40 28. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 26 nebo 27, **v y - z n a ě u j í c í s e t í m**, že první vrstva léčiva dále obsahuje excipienty, jako pojiva, lubriky, antioxidanty a barvicí činidla.

29. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 26 až 28, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že druhá vrstva léčiva obsahuje opioid ve směsi se zvolenými excipienty, které jsou přizpůsobeny tak, aby se dosáhlo gradientu osmotické aktivity, jako je vhodný nosič léčiva.
- 5 30. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že druhá vrstva léčiva neobsahuje osmoticky aktivní činidla.
31. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 26 až 30, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje výstupní otvor.
32. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 26 až 10 31, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že první a druhá vrstva léčiva dále obsahuje hydrofilní polymerní nosič, zejména nosič, který eroduje v prostředí žaludku.
33. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 26 až 32, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje semipermeabilní membránu, zejména obsahující estery celulosy, ethery celulosy a estery-ethery celulosy.
- 15 34. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 26 až 33, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje činidlo regulující tok, konkrétně činidlo zvyšující tok nebo činidlo snižující tok zvolené z vícemocných alkoholů, polyalkylenglykolů, polyalkylendiolů, polyesterů alkylenglykolů apod.
- 20 35. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 26 až 34, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rozpínavá vrstva zahrnuje hydroaktivní vrstvu obsahující osmopolymery nebo osmagenty.
36. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 13, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že má formu měkké tobolky nebo tvrdé tobolky.
- 25 37. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 36, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že má formu jednodílné měkké tobolky s uzavřenou konstrukcí, v níž je léková kompozice zapouzdřena.
38. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 36 nebo 37, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že měkká tobolka je obklopena nesymetrickou hydroaktivní vrstvou jakožto rozpínavou vrstvou, a obsahuje výstupní otvor.
- 30 39. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 36 až 38, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že měkká tobolka dále obsahuje bariérovou vrstvu.
40. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 36 až 39, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rozpínavá vrstva je vytvořena v nespojitých úsecích, které neobklopují celou tobolku potaženou bariérovou vrstvou.
- 35 41. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 36, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě dvoudílné tvrdé tobolky, která se skládá ze dvou dílů, víčka a těla.
42. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 41, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že tobolka je zapouzdřena semipermeabilním povlakem.

43. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 41 nebo 42, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že každý díl tvrdé tobolky v blízkosti otevřeného konce obsahuje kroužky, které do sebe vzájemně zapadají a po naplnění formulací umožňují spolu spojit a vzájemně zafixovat nasouvací víčko s tělem.
- 5 44. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 36 až 43, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že tobolka dále obsahuje semipermeabilní membránu.
45. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 44, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že semipermeabilní membrána obsahuje činidlo regulující tok.
- 10 46. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 43 až 45, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že semipermeabilní membrána obklopuje a vytváří zásobník obsahující jednu nebo více vrstev, z nichž jedna je rozpínavou vrstvou přednostně obsahující osmotické činidlo.
- 15 47. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle některého z nároků 43 až 46, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje bariérovou vrstvu, přednostně formulovanou za použití změkčovadel.
48. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, je ve formě matrice ve tvaru válce, přičemž konce matrice mají oblý a konkavní tvar, a matrici soustředně obepínají pásy vytvořené z materiálu, který je relativně nerozpustný ve vodném prostředí.
- 20 49. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je gastroretenční aplikační formou, která obsahuje tabletu nebo tobolku obsahující větší množství částic disperze omezeně rozpustného léčiva v hydrofilním ve vodě botnavém zesíťovaném polymeru, který si zachovává fyzikální celistvost po dobu uvolňování léčiva, ale poté se rychle rozpouští.
- 25 50. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je matricovou aplikační formou, která obsahuje gelující složku, hydrofobní excipient, léčivo a ředidlo.
- 30 51. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že má formu osmotických perel, které zahrnují nonpareil perly nebo jiné substráty s dostatečnou osmotickou aktivitou, potažené semipermeabilním filmem s širokou distribuční tloušťkou povlaku nebo filmem, který není semipermeabilní pro vodu.
52. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle nároku 51, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že osmotické perly jsou přítomny v tobolce.
- 35 53. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním podle kteréhokoliv z nároků 1 až 52 pro použití v medicíně.
- 40 54. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování, která umožňuje prodloužené uvolňování a uvolňování opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu, přičemž poměr střední maximální koncentrace opioidu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá společně s vodným alkoholem, ke

střední maximální koncentraci opioidu v plasmě při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

5 je asi 1,8 : 1 nebo nižší, pro použití při léčení bolesti v případě, že je perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podána spolu s vodným alkoholem; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší.

55. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle nároku 54, kde poměr je asi 1,6 : 1 nebo nižší, přednostně asi 1,4 : 1 nebo nižší.

10 **56.** Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování, která umožňuje prodloužené uvolňování a uvolňování opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu, přičemž

poměr maximální koncentrace opioidu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k

15 maximální koncentraci opioidu v plasmě jednotlivého pacienta při jednorázové aplikaci dosažené v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

20 je asi 5 : 1 nebo nižší, pro použití při léčení bolesti v případě, že je perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podána spolu s vodným alkoholem; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší.

57. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle nároku 56, kde poměr je asi 4 : 1 nebo nižší, přednostně 3 : 1 nebo nižší.

25 **58.** Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování, která umožňuje prodloužené uvolňování a uvolňování opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu, přičemž opioid se uvolňuje tak, že se z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu uvolní asi 80 % hmotnostních nebo méně dávky opioidu, měřeno (a) za použití in vitro zkušební metody, která zahrnuje zkušební médium a (b) v období asi 2 hodin po zahájení in vitro zkušební metody; přičemž zkušební médium zahrnuje vodný alkohol, který obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší; pro použití při léčení bolesti v případě, že je perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podána spolu s vodným alkoholem; přičemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší.

35 **59.** Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle nároku 58, kde uvolňování je asi 50 % hmotnostních nebo méně dávky opioidu, přednostně asi 25 % hmotnostních dávky opioidu nebo méně.

60. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním, která obsahuje opioid a aplikační strukturu prodlouženého uvolňování, která umožňuje prodloužené uvolňování a uvolňování opioidu z aplikační formy s prodlouženým uvolňováním opioidu, přičemž

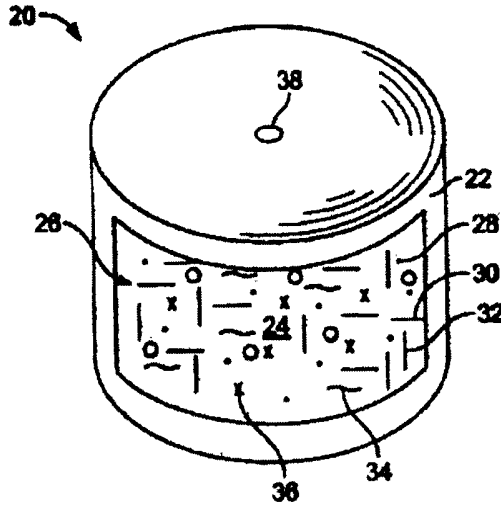
40 poměr mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma pacientovi podá společně s vodným alkoholem, k

mediánu doby nástupu maximální koncentrace v plasmě při jednorázové aplikaci v případě, že se aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu k podávání jednou za den pacientovi podá, aniž by se současně podal vodný alkohol,

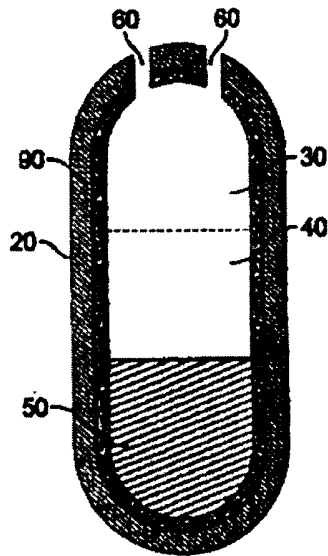
45 je v rozmezí od asi 0,5 do asi 1,0; pro použití při léčení bolesti v případě, že je perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu pacientovi podána spolu s vodným alkoholem;

příčemž vodný alkohol obsahuje alkohol v koncentracích, které jsou asi 20 % objemových nebo vyšší.

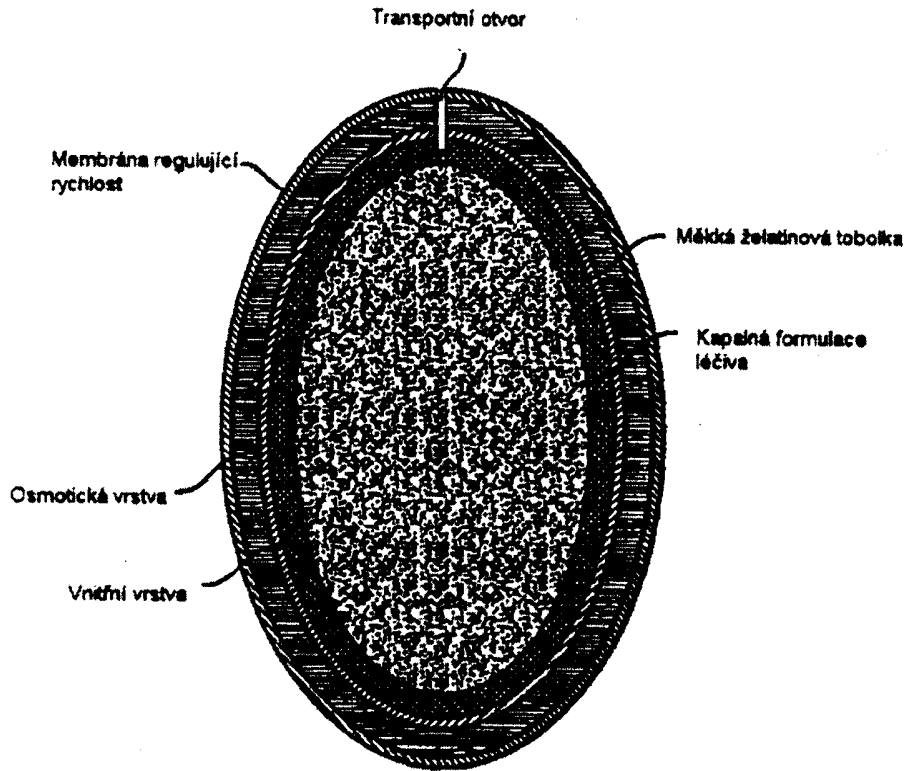
61. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle některého z nároků 54 až 60, která umožňuje podávání jednou za den nebo dvakrát za den.
- 5 62. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle některého z nároků 54 až 61, kde aplikační struktura prodlouženého uvolňování zahrnuje osmotickou aplikační strukturu prodlouženého uvolňování.
63. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle některého z nároků 54 až 62, kde alkohol zahrnuje ethanol.
- 10 64. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle některého z nároků 54 až 63, kde vodný alkohol má koncentraci asi 25 % objemových nebo více, výhodněji asi 30 % objemových nebo více, ještě výhodněji asi 35 % objemových nebo více, a nejméně výhodněji asi 40 % objemových nebo více.
- 15 65. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle některého z nároků 54 až 64, kde perorální aplikační forma obsahuje opioid v množství v rozmezí od asi 0,001 do asi 5000 mg, přednostně od asi 0,01 do asi 1000 mg, výhodněji od asi 0,1 do asi 750 mg, ještě výhodněji od asi 0,5 do asi 500 mg, ještě výhodněji od asi 0,5 do asi 250 mg, ještě výhodněji od asi 1 do asi 100 mg, a nejméně výhodněji od asi 1 do asi 50 mg.
- 20 66. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle některého z nároků 54 až 65, kde perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním opioidu dále obsahuje složku s okamžitým uvolňováním opioidu k okamžitému uvolnění opioidu.
- 25 67. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle některého z nároků 54 až 66, kde opioid je zvolen z morfinu, kodeinu, thebainu, diamorfinu, oxykodonu, hydrokodonu, dihydrokodeinu, hydromorfonu, oxymorfonu, nikomorfinu, methadonu, levomet-hadylacetát hydrochloridu, pethidinu, ketobemidonu, propoxyfenu, dextropropoxyfenu, dextromoramidu, bezitramidu, piritramidu, pentazocinu a fenazocinu a jejich farmaceuticky vhodných solí.
- 30 68. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle některého z nároků 54 až 67, kde perorální aplikační forma dále obsahuje opioidního antagonistu, jako naltrexon levallorfan, naloxon, naltrexon, buprenorfin, nalbufin, nalorfin, nalmefen diprenorfin, cyklazocin, etazocin, metazocin nebo naxolon.
- 35 69. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle některého z nároků 54 až 68, kde se společně podání provádí současně s vodným alkoholem nebo odděleně od vodného alkoholu.
- 40 70. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle některého z nároků 54 až 69, kde perorální aplikační forma je zvolena z difusního systému, disolučního systému, kombinovaného difusního/disolučního systému, systému založeném na ionexové pryskyřici, osmotického systému, gastroretenční aplikační formy, mikročásticových formulací s prodlouženým uvolňováním a aplikační formy s prodlouženým uvolňováním na principu osmosy.
- 45 71. Perorální aplikační forma s prodlouženým uvolňováním pro použití podle některého z nároků 1 až 53 nebo použití podle některého z nároků 54 až 70, kde opioid je zvolen ze souboru sestávajícího z hydromorfon hydrochloridu, oxykodon hydrochloridu, morfin sulfátu, oxymorfon hydrochloridu a hydrokodon bitartrátu.



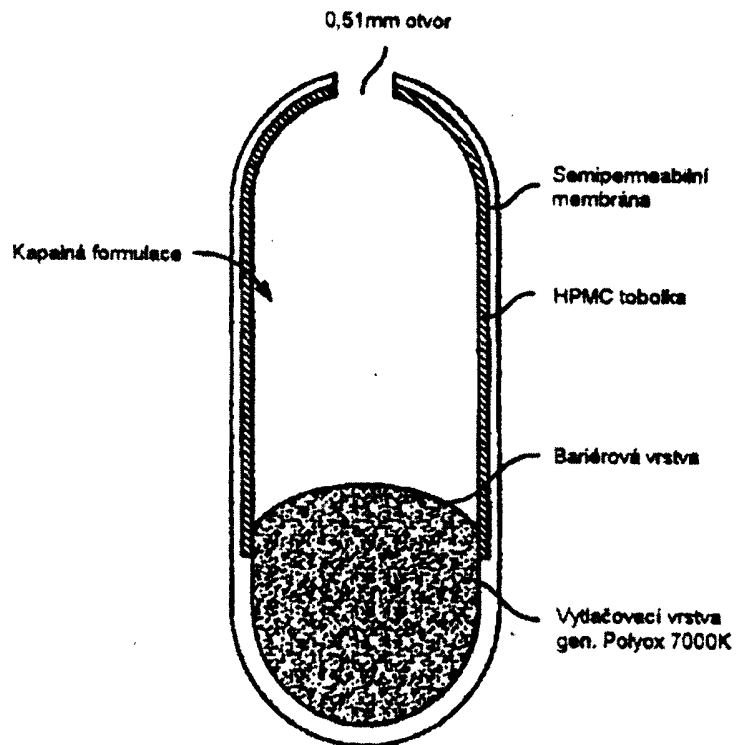
Obr. 1



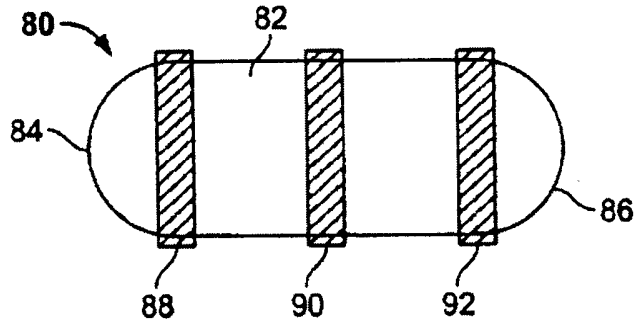
Obr. 2



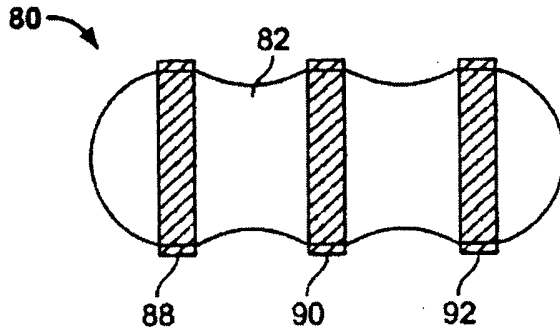
Obr. 3



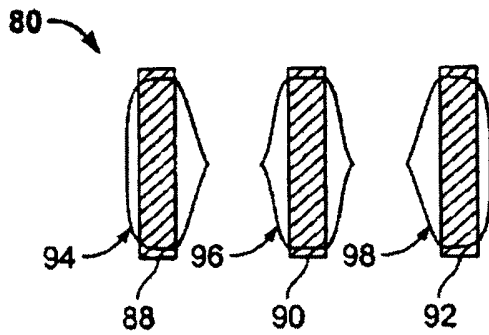
Obr. 4



Obr. 5A

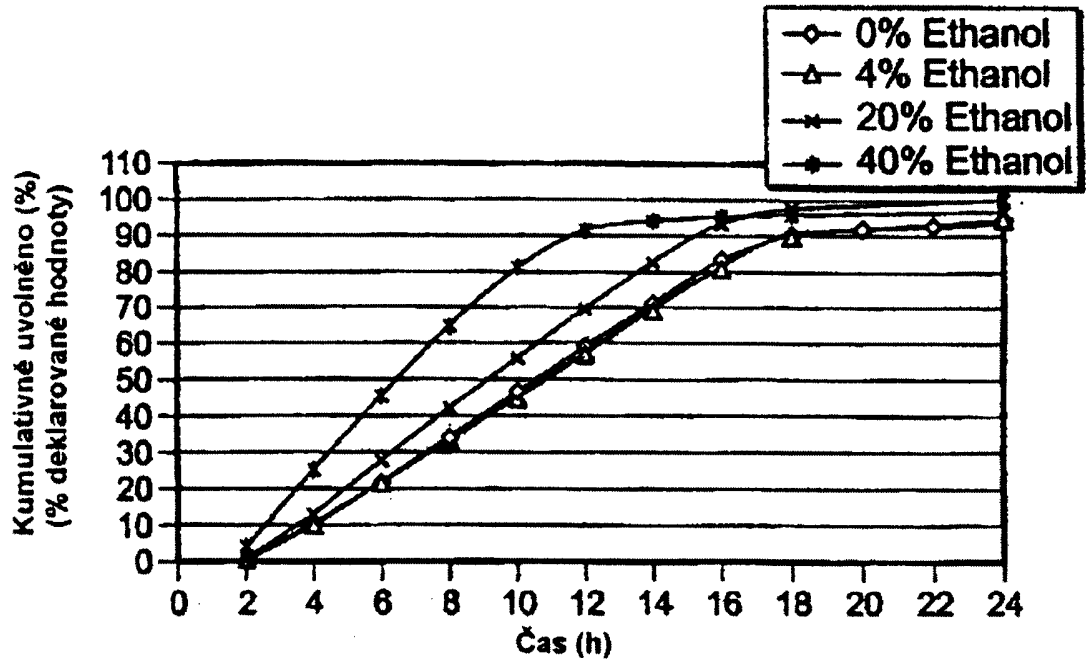


Obr. 5B



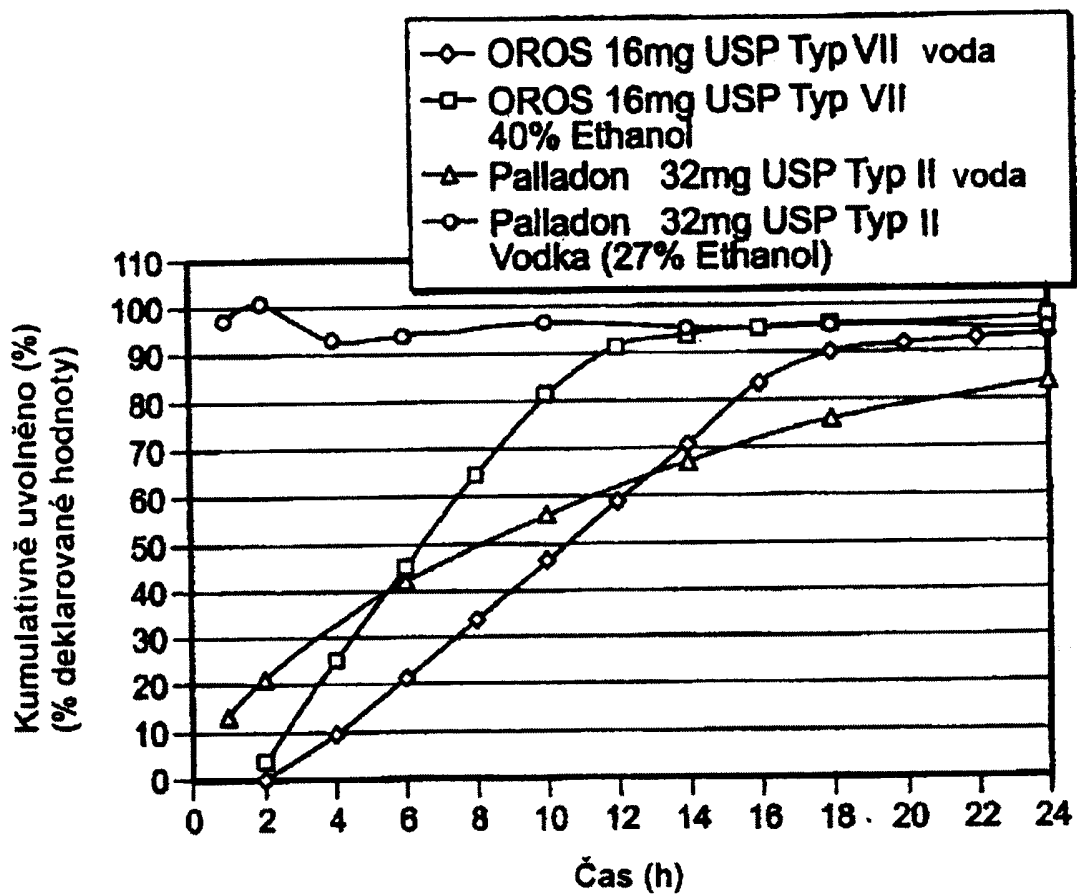
Obr. 5C

Kumulativní profily uvolňování hydromorfon hydrochlorid in vitro
16mg tablety (z příkladu 1) v roztocích ethanolu



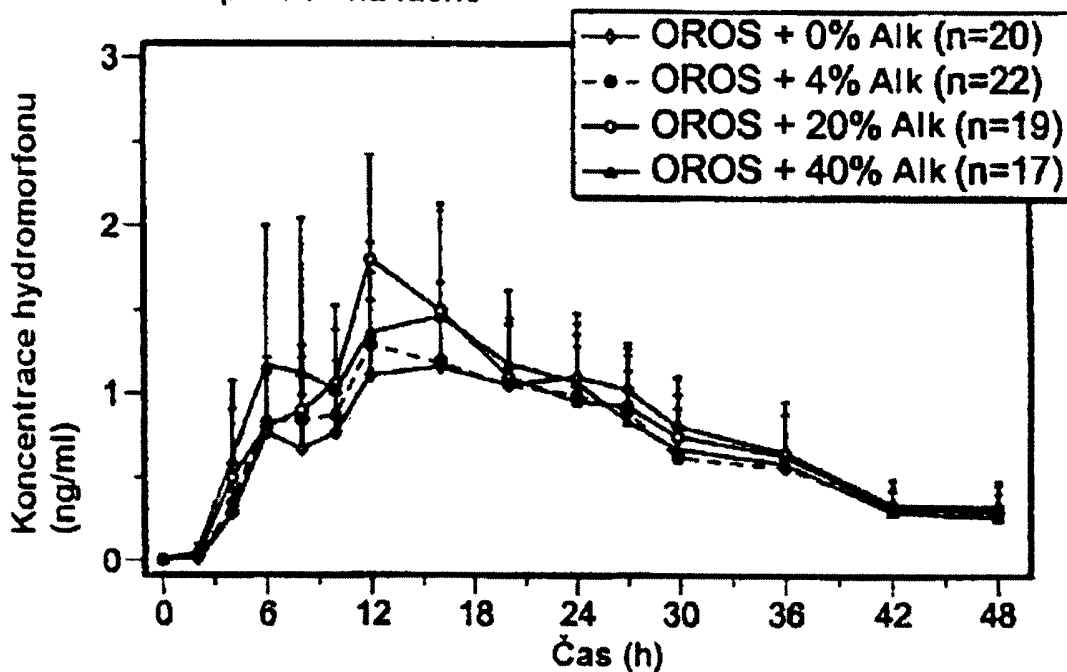
Obr. 6

Porovnání disolučních profilů hydromorfon hydrochloridu (16 mg, podle příkladu 1) a Palladonu XL (32 mg) za přítomnosti vody a alkoholu



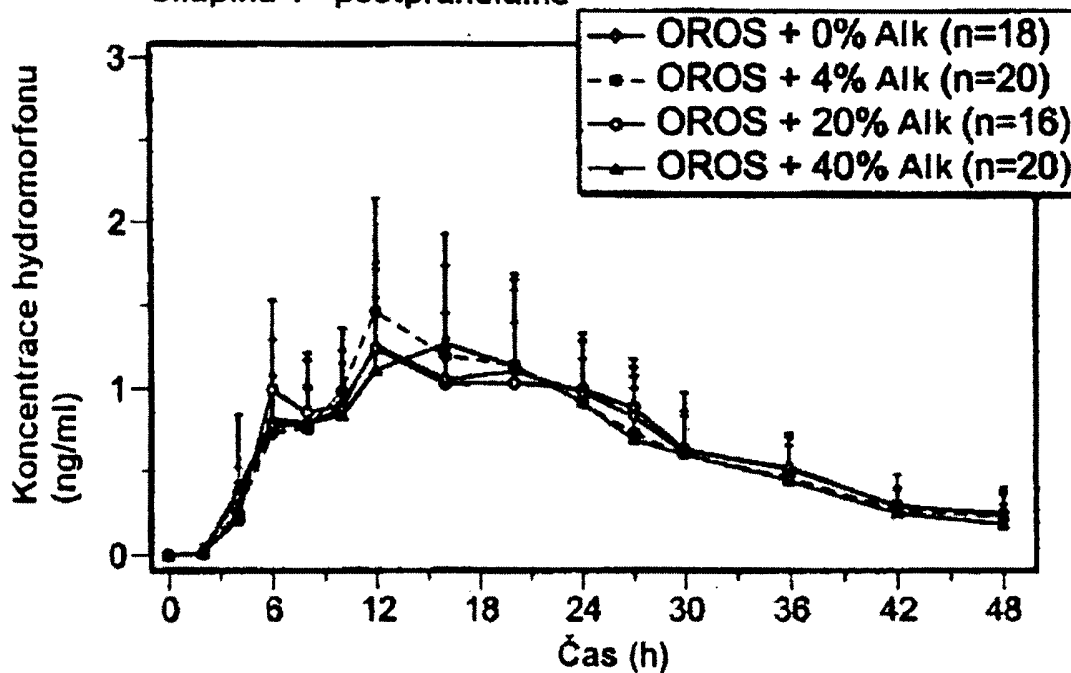
Obr. 7

Profil střední (SD) koncentrace hydromorfonu v plasmě
Skupina 1 - na lačno



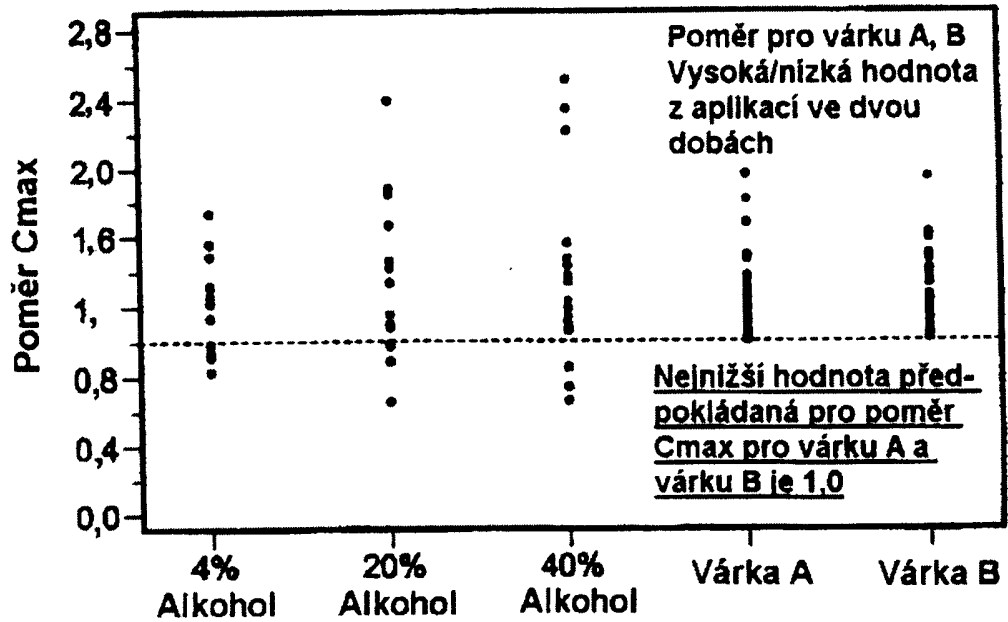
Obr. 8

Profil střední (SD) koncentrace hydromorfonu v plasmě
Skupina 1 - postprandiálně



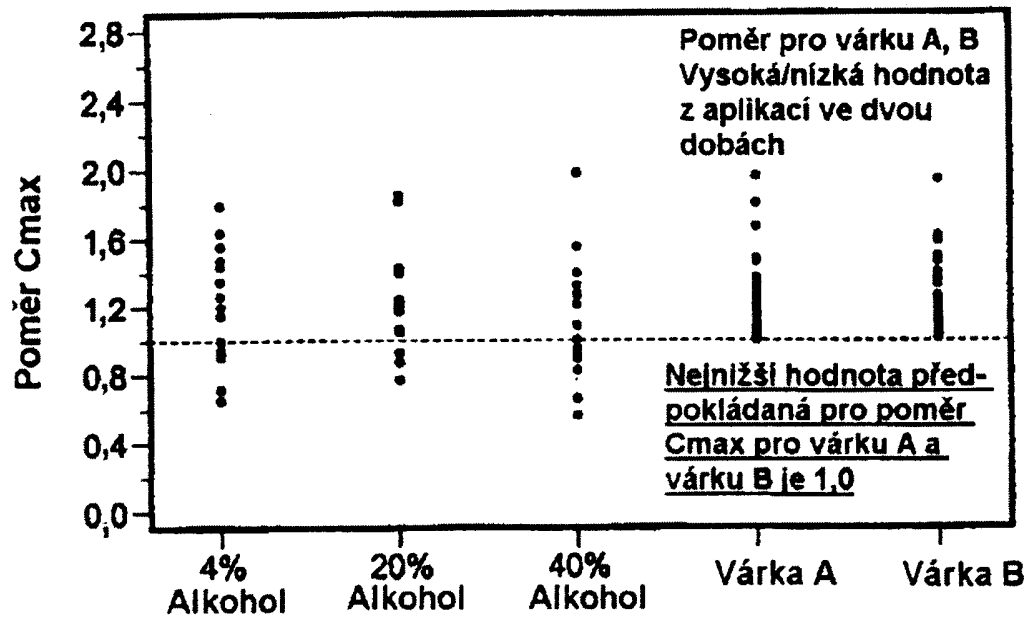
Obr. 9

Individuální poměry C_{max}: Skupina 1 studie s alkoholem versus studie s opakovanou aplikací



Obr. 10

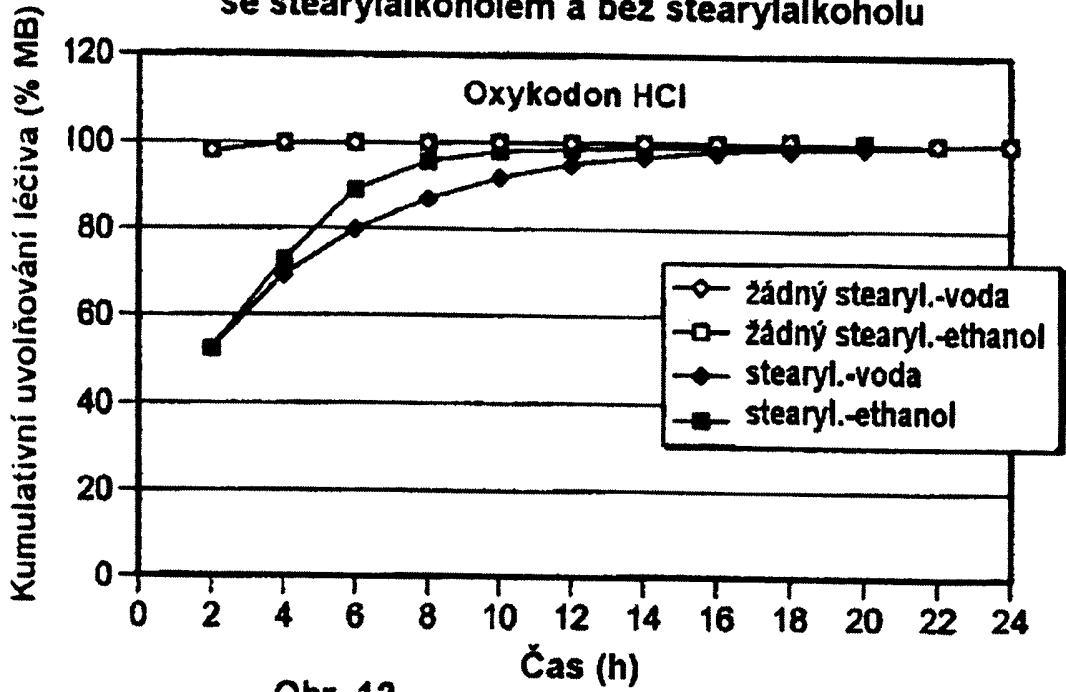
Individuální poměry C_{max}: Skupina 2 studie s alkoholem versus studie s opakovanou aplikací



Ošetření

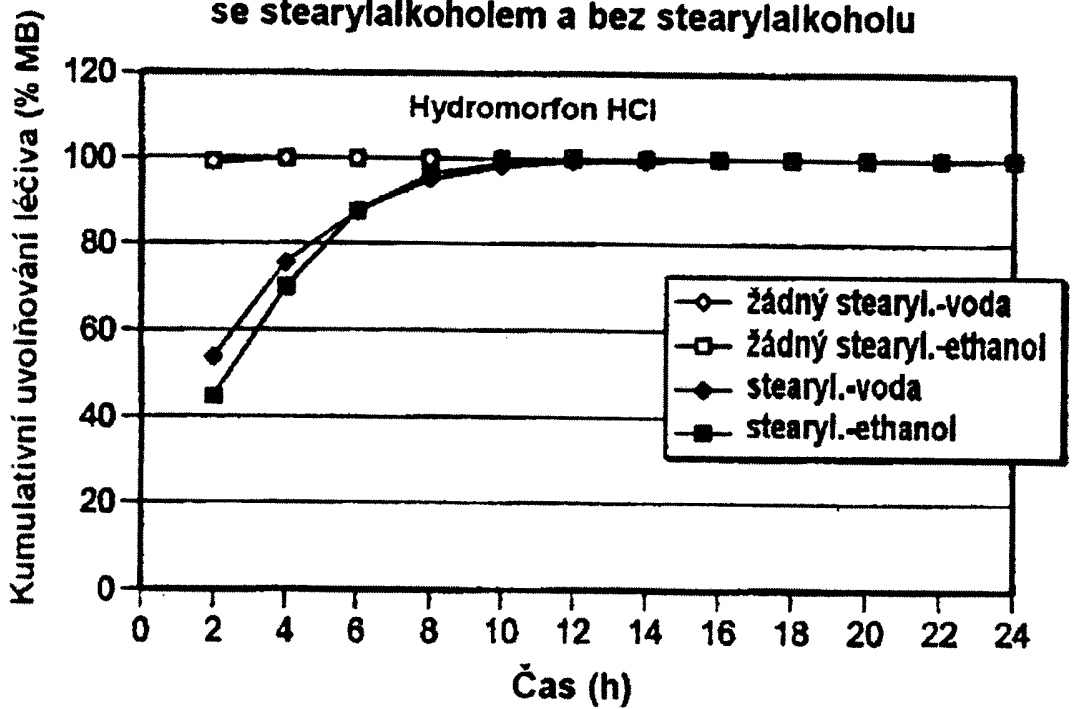
Obr. 11

Uvolňování oxykodon hydrochloridu z formulací se stearylalkoholem a bez stearylalkoholu

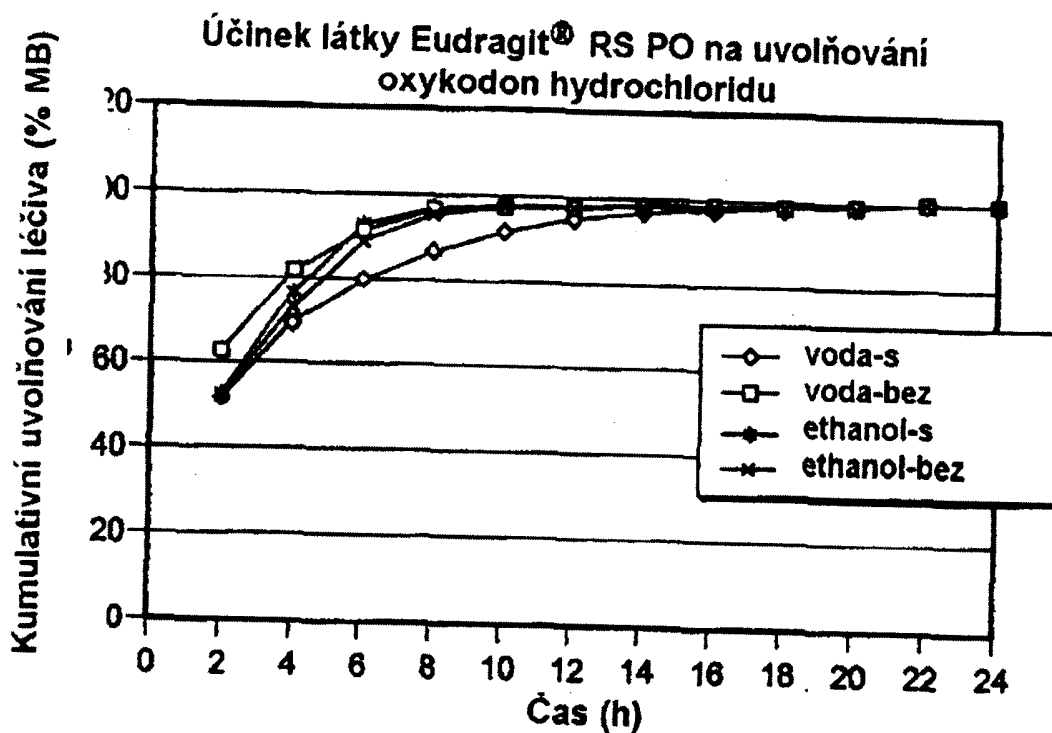


Obr. 12

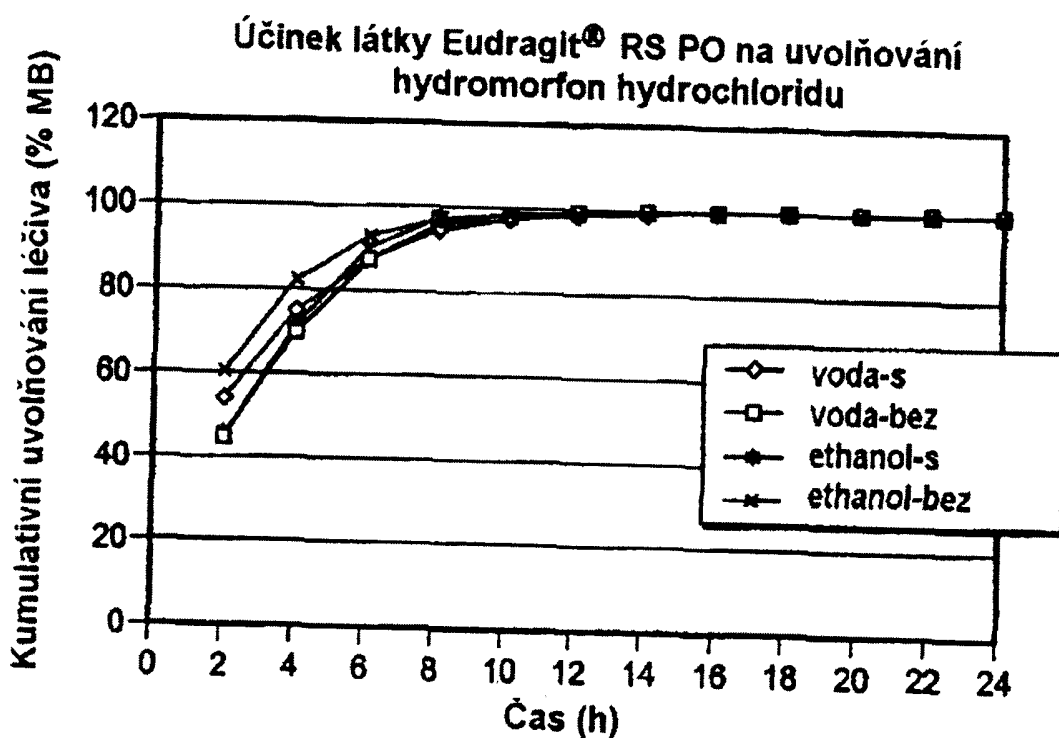
Uvolňování hydromorfon hydrochloridu z formulací se stearylalkoholem a bez stearylalkoholu



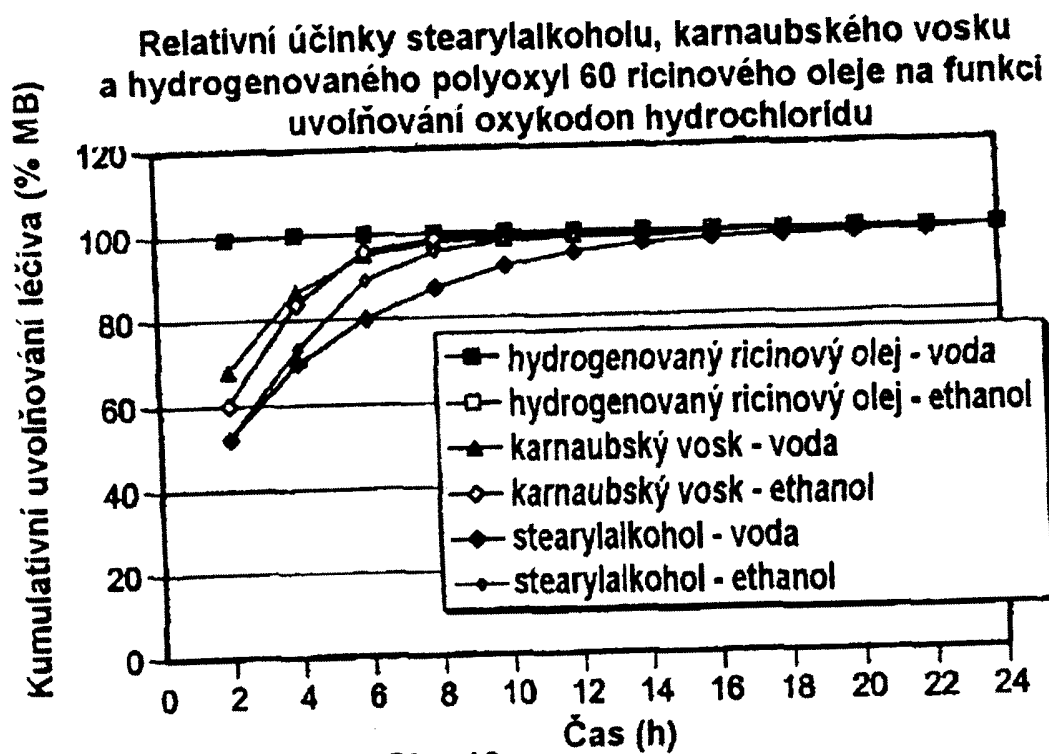
Obr. 13



Obr. 14

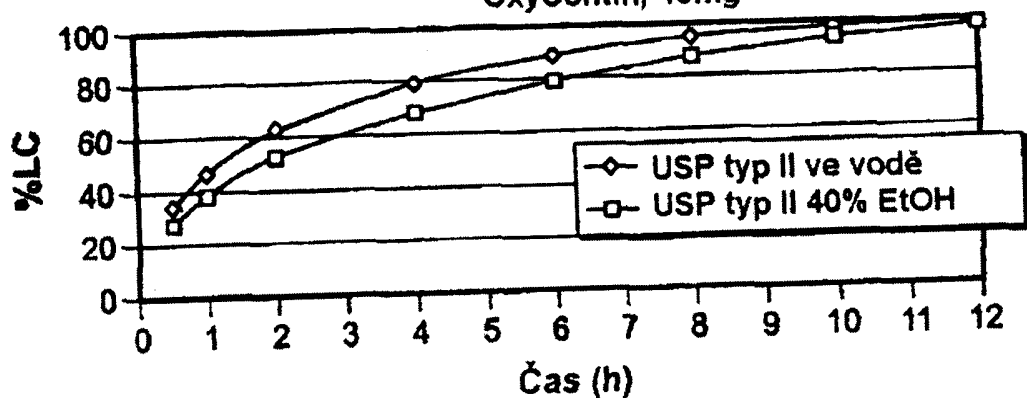


Obr. 15



Obr. 16

In vitro disoluční profily tablet OxyContin®
In vitro disoluční profily ve vodě a 40% ethanolu -
OxyContin, 40mg



Obr. 17

Konec dokumentu