

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

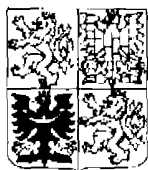
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 4134-97

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01. 07. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 03.07.95, 06.07.95

(31) Číslo prioritní přihlášky: 95/492, 95/000897

(33) Země priority: IE, US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 04. 98**  
**(Věstník č. 4/98)**

(86) PCT číslo: **PCT/IE96/00039**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/02017**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**A 61 K 9/14**  
**A 61 K 9/20**

(71) Přihlašovatel:

ELAN CORPORATION, PLC, Athlone, IE;

(72) Původce:

Clancy Maurice Joseph Anthony, Athlone,  
IE;

Cumming Kenneth Iain, Dublin, IE;

Myers Michael, Ashburn, VA, US;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Formulace s řízeným uvolňováním u špatně rozpustného léčiva**

(57) Anotace:

Řízené uvolňování formulací pro orální podávání, které obsahují pevnou disperzi špatně rozpustných aktivních přísad v hydrofilním poloxamerním polymeru, kde uvedená pevná disperze je složkou jádra jako takového, nebo následného povlaku jádra s polymerním povlakem, který je účinný k dosažení terapeutických hladin uvedené aktivní příměsi, za prodlouženou časovou periodu /24 hodin, nebo delší /následného orálního podávání. Formulace může být v multi-pevné formě, jako jsou pelety, nebo minitablety, nebo ve formě tablet. Příklady účinných příměsí, které jsou rozpustné a terapeuticky účinné a které zlepšují formulace, jsou cisaprid, cyclosporin, diclofenak, felodipin, ibuprofen, indomethacin, nifedipin, nifedipin, terfenadin, theofyllin.

CZ 4134-97 A3

## **Řízené uvolňování formulací pro špatně rozpustná léčiva**

### Oblast techniky

Vynález popisuje řízené uvolňování formulací pro špatně rozpustná léčiva pro orální podávání.

### Dosavadní stav techniky

Různé řízení absorpce/uvolňování farmaceutických formulací, které jsou vhodné a které mají zvláště rozpustný povrch. Výsledkem je řízená absorpce účinné látky a tudíž i efektivnější podávání. Použití mnoha účinných látek v terapii je komplikováno jejich rozpustností. V případě některých nerozpustných léčiv byly použity různé metody pro zvyšování rozpustnosti, jako je mikronizace, tvoření amorfních koprecipitátů, nebo příprava inkluzních komplexů použitých materiálů, jako jsou cyklodextriny. Různá povrchově aktivní činidla byla také použita pro zvyšování rozpustnosti různých nerozpustných sloučenin za použití různých formulačních postupů.

Některá léčiva, jako je nifedipin nejsou rozpustná a ve všech oblastech gastro-intestinálního traktu.

Další léčiva jsou bazická nebo acidického charakteru a jejich rozpustnost je závislá na pH v různých oblastech gastro-intestinálního traktu. Jedním z takovýchto příkladů je Cisaprid, který je bazický v přírodě a má relativně nízkou rozpustnost v kyselých podmínkách v horní části gastro-intestinálního traktu a velmi nízkou rozpustnost ve spodní části gastro-intestinálního traktu.

EP 0 232 155 B1 a EP 0 274 176 popisují adsorbáty pro použití v systémech pro dodávku léčiv. EP 0 232 155 B1 popisuje adsorbáty, které obsahují směs farmaceuticky použitelné aktivní příměsi a neaktivní látky adsorbované na síťovaném polymeru, který je granulován a poté smíšen s polymerem nebo směsí polymerů, a napomáhá uvolňovat léčiva z matrice.

EP 0 274 176 popisuje na napomáhání uvolňování kapslí a tabletových formulací, založených na adsorpci směsi, farmaceuticky použitelných dihydropyridinů, a polyvinylpyrrolidonů, s průměrnou molekulovou hmotností vyšší než 55 000 adsorbovaných na síťovaném polyvinylpyrrolidonu. Adsorbát byl míchán s alespoň jedním polymerem, který geluje v přítomnosti vody, takže dostáváme účinek s trvalým uvolňováním.

Předmětem tohoto vynálezu je poskytnout systém dodávající léčivo ve kterém bioaktivita dalších špatně rozpustných biologicky účinných příměsí je zvyšována a účinně řízena.

Dalším předmětem vynálezu je poskytnout řízené uvolňování dávkové formy pro špatně rozpustné účinné příměsi, které poskytují terapeutické hladiny pro periodu až do 24 hodin a vyšší, v závislosti na polovině života účinné příměsi.

#### Podstata vynálezu

Vynález poskytuje řízené uvolňování formulací pro orální podávání, které obsahují pevnou disperzi špatně rozpustných aktivních přísad v hydrofilním poloxamerním polymeru, kde uvedená pevná disperze je složkou jádra a uvedeného jádra, jako takového, nebo následného povlaku jádra s polymerním povlakem, který je účinný k dosažení terapeutických hladin uvedené aktivní příměsi, za prodlouženou časovou periodu následného orálního podávání.

Bylo nalezeno, že začlenění špatně rozpustné aktivní příměsi do pevné disperze ve formulacích podle vynálezu, je dosaženo významné úrovně zvyšování

rozpustnosti/smáčivosti, tak také dosažení terapeutických hladin, uvedené aktivní příměsi za zvýšené periody in vivo.

Výhodně je pevná disperze míchána s jedním, nebo více tabletovanými přísadami, které tvoří jádro tablet. Uvedené jádro tablety je jako takové, nebo následně povlečené jádro tablety, s polymerním povlakem, který je účinný k dosažení terapeutických hladin uvedené aktivní příměsi, za rozšířenou časovou periodu následujícího orálního podávání.

Podle odlišné rozpustnosti různých aktivních příměsí, a typu který je uveden výše, pevná disperze, kterou potřebujeme zahrnuje jednu, nebo více příměsí pro další zlepšení rozpustnosti/smáčivosti, účinné příměsi.

Podle výše uvedeného může pevná disperze zahrnovat povrchově aktivní složky. Povrchově aktivní látky mohou být anionické, kationické, nebo neiontové látky. Výhodnými povrchově aktivními složkami jsou složky vybrané z lauryl sulfátu sodného, karboxylátu sodného, alkyl sulfátu, polyethylen glykol esteru, polyethylen etheru, sorbitanu esteru, ethoxylovaného sorbitanu

27.01.98

esteru, alkyl trimethylamonium halogenidu a jejich směsi.

Alternativně pevná disperze může zahrnovat kyselou složku. Výhodná kyselá složka je vybrána z kyseliny adipové, kyseliny askorbové, kyseliny citronové, kyseliny mravenčí, kyseliny jablečné, kyseliny jantarové, a kyseliny vinné.

Dále pevná disperze může zahrnovat zásaditou složku. Výhodná zásaditá složka je vybrána z uhličitanu vápenatého, hydroxidu vápenatého, hydroxidu hořečnatého, hydrogenuhličitanu sodného, uhličitanu sodného, citrátu sodného, a hydroxidu sodného.

Výhodně povrchově aktivní látka, kyselá, nebo zásaditá složka je přítomna v poměru od 0.01 : 1.0 do 5.0 : 1.0 hmotnostních aktivní příměsi.

Některá taková povrchově aktivní látka, kyselá, nebo zásaditá složka, je dále společně uvedena jako pomocné činidlo.

Dále výhodná aktivní příměs a poloxamer jsou zde uvedeny v množství od 0.1 : 1.0 do 10.0 : 1.0 hmotnostních.

•

•

•

1

Polyoxetylenový segment je hydrofilní, zatímco polyoxypropylénový segment je hydrofobní. Všechny příslušné jsou chemicky odolné ve složení, jsou odlišné pouze v relativním obsahu propylénových a ethylenových jednotek během výroby. Hydrofilní segment může obsahovat mezi 10 až 90 procenty, jak se uvedeno výše, tyto liknavy při studené vodě a jeho výsledku mají mezi 60-90%, a výsledku mezi 70-90% křemíkem hydrofilních: polyoxetylenových segmentu nebo



Poloxamer je roztaven a po té je aktivní příměs a některá pomocná činidla jsou dispergována v roztaveném poloxameru.

Poloxamer je vhodně roztaven v nádobě z nerezové oceli. Některé pomocné činidlo a inertní plnivo, jestliže je použito, jsou pomalu přidávány k roztavené hmotě aktivní příměsi. Směs je míchána, zatím co je ochlazována a mleta tak, aby střední velikost částic byla v rozmezí od 30 do 300 mikrometrů.

Výhodně je aktivní příměs, některé pomocné činidlo a poloxamer rozpuštěno v organickém rozpouštědle nebo rozpouštědlech; rozpouštědlo je odpařeno a roztavený poloxamer je chlazen a mlet tak, aby střední velikost částic byla v rozmezí od 30 do 300 mikrometrů.

Bylo objeveno, že různé špatně rozpustné příměsi jsou snadno dispergovatelné v roztavených formách poloxameru použitého podle tohoto vynálezu. Jestliže ochlazená směs aktivní příměsi, pomocných činidel, jestliže jsou přítomna, a poloxamerových bezvodých forem, tvrdých pevných forem, které mohou být snadněji mlety. To jest pro ten případ, že poloxamery byly zde vybrány jako polymerní báze pro disperzi pevné látky.

27.01.98

Přípravky rovněž látky podle účinku rovněž může zahrnovat přídatná činidla, jako je inertní plniva. Inertní plniva je vhodná pro rozpustné inertní plniva. Příkladem inertního plniva je laktóza, vhodná pro suchý prášek. Inertní plniva jako je laktóza může mít účinek ve snižování teploty tavení polikamery.

Při zavedení inertního plniva bylo zjištěno, že stlačování nemá vliv na dosaženou rozpustnost. Nicméně se značně zlepšil výsledný postup, který vede k čistému práškovému materiálu, který je velmi vhodný pro stlačování do tablet. Inertní plnivo je vhodné použít v množství od 3 do 30 % hmotnostních.

Aktivní přísady může být některé špatně rozpustné léčivo, typu, který byl uveden výše. Příklady takovýchto léčiv jsou cizaprid, cyclosporin, diltiazem, felodipin, ibuprofen, indomethacin, nifedipin, nifedipin, terfenadin, theophyllin.

Cílem tohoto vynálezu je poskytnout v snadno rozpustné a absorbovatelné formě aktivní přísady jako je cizaprid, které jsou jinak špatně rozpustné. Tyto přísady jsou v gastrointestinálním traktu a je u nich dosažena průběžná a rozšířená absorpce. Rozpustnost

disapridu, která je v dostatečně nízké a vhodné koncentraci na pH 7. Je známo, že disaprid je špatně rozpustný na více místech gastrointestinálního traktu, kde se nachází voda a pH, nepříznivě ovlivňuje rozpustnost disapridu. Nicméně prání, které je vyvoláno některým teoretickým vysvětlením, podle vynálezu je to, že zvyšování rozpustnosti disapridu, obzvláště pro použití pevných disperzí, jak je uvedeno ve výledech v optimačních a optimálních mikrokapkách a podporou rozpustnosti rozpouštěti a absorbovat disaprid. Dále přítomnost hydroxysolin v pevné disperzi, která je kombinována s rozvinutým systémem pro řízení uvolňování. Vzhledem k zvýšení rozpustnosti hydroxysolin podporovat rozpustnost disapridu je uvedena s pomocí klívkou objemového uvolňování.

Podobné výsledky jsou dosaženy s dalšími špatně rozpustnými účinnými složkami, jak je uvedeno dále.

Pevná prášní dávka podle tohoto vynálezu může být ve formě kapek.

Takovéto kapsle podle tohoto vynálezu mohou obsahovat formulu podle tohoto vynálezu v jakékoliv pevné formě, jako jsou pelety, nebo minitablety.

Vhodné kapsle budou zahrnovat množství pelet, nebo disktablet, pro okamžitě uvolňování aktivní přísady, obsahující pevnou disperzi, jak bude uvedeno níže.

Ve formě kapslí mohou být přiloženy různé množství pevné formy, nebo malý počet disktabletů jednotek.

Kapsle mohou být tvrdé, nebo měkké želatinové kapsle.

Případně pevná orální dávka může být také v podobě tablet, které mohou být případně ve formě tablet.

Tablety mohou obsahovat jádro, definované jako pevná disperze jak je popsáno výše, mohou být dispergovány v hydrogelové matici.

V této formě tablet je pevná disperze umístěna do oávkové formy obsahující polymer, nebo směs polymeru, které, jestliže jsou vlhké, budou bobtnat a vytvořit hydrogel. Pomer uvolňování aktivní přísady z této dávkové formy je řízen difuzí z nabídnutých tablet a rozpádem povrchu tablet za určitý čas. Pomer uvolňování aktivní přísady může být řízen množství polymeru na tabletu, a vlastní viskozitou použitého polymeru.

Vhodným ootnajícíím polymerem je hydroxypropylmethylocellulóza (HPMC) v množství od 5 do

75 křivkami. Křivky vypracovány jsou tak, jak je uvedeno v křivkách hydroxypropylmethacrylátu.

Vhodná HPMC jsou další vlna křivkami polymeru, který bude použit, v množství od 50 do 70 křivkami, s výhledem od 10 do 50 křivkami.

Vhodná výhodná typy HPMC pro použití podle tohoto vynálezu je HPMC, které má ochrannou známku Methocel.

Množství HPMC neb. dalšího vlna křivkami polymeru, který je použit, bude záviset na jeho viskozitě. Obecně zvýšení viskozity polymeru snižuje množství polymeru, který je potřeba pro požadované vlastnosti.

Vhodnými Methocely jsou: Methocel K100, 200, 400, který má viskozitu 10 000 centipoise. Dalšími vhodnými Methocely jsou: Methocel K100, K100M, K100LV; nebo E, F, a G stupně, závislých na požadovaných uvolňovacích charakteristikách.

Jak je uvedeno výše, použitý hydrogelový matrio, které jsou použity v tabletách, které rozpouští a uvolňují léčivo řízeným způsobem, na pomalý rozpad

27.01.98

divičnou sadzeň a následně uložte sadzeňové tablety.  
Primární sadzeň je vhodné vykonat pro účinně  
odstránění pro řízení rozpouštěcí poměr.

Hydrogely jsou lineární makromolekuly, které  
bustají ve vodě, nebo v biologických systémech. Látka  
uvolňovaná v takovém systému mohou být zásadně  
modifikována různými následujícími parametry:  
typ a stupeň viskozity polymeru; a aktuální  
koncentrací.

Typ polymeru vybraný podle těchto výsledků je  
určen rozpustností charakterizovanou nevě  
disperze, která bude stlačována. Stupeň viskozity je  
určován pomocí požadovaného poměru uvolňování aktivní  
látky z objemu tablety.

Tvrdost tablet je také parametrem, který by měl být  
brán v úvahu v případě, že se jedná o hydrogelové  
tablety. Vhodná tvrdost uvedených tablet je v rozmezí  
od 60 do 260 N.

Pro tabletovací účely bude také obvykle použito  
rozpuštědlo, nebo kompaktní činidla, jako je  
mikrokrytalická celulóza, výhodně mikrokrytalická

celulosa ,která má ochrannou vrstvu Avicel,například Avicel PH101.

Přídati přísady mohou být lubrikanty,jako je stearát horečnatý,křemná oxidida,jak jsou celulózní deriváty silikona a ochranná vrstva Avicel.

Pevná tvrdá dávková forma podle 1 bodu vynálezu může být také ve formě tablet,ktaré obsahují jádro s pevnou disperzí,ktará je uvedena výše. Tato jádra je obaleno multiporézní poměrově řízenou membránou. Vhodná pevná disperze je ve formě instantní tabletky pro uvolňování,jejíž jádro je adaptováno pro přímé stlačování a následné povlákání porézně řízenou membránou. Primární účel s takovýmito formulacemi je vytvořit vhodných tabletovacích přísad k udělení požadovaného účinku při značnějším stlačování. K vytvoření instantních tablet pro uvolňování,ktaré mají jádro s pevnou disperzí,je vhodné smíchat tuto disperzi se standardními tabletovacími přísadami,jako jsou standardní stlačitelné báze,stlačitelný cukr,náplně a lubrikační oxidida. V tomto typu dávkové formy je uvolňování aktivní přísady řízeno via difúzní mechanismem.

27.01.98

Tvarovat tablety a podobné tablety musí být taková  
mří pro charakterizaci membránové polyporózní tablety.  
Je jasné, že jádra tablety jsou snadno kromě povrchovým  
prostoru.

Pro dosažení požadavků, užití, užití  
profilu, vhodné pro je moderní, používání, bude, užití  
řídné membrána, obsahovat množství farmaceuticky  
připravených, řídné, řídné, řídné, řídné, řídné,  
polymerů a, řídné, řídné, řídné, řídné, řídné,  
připravených, řídné, řídné, řídné, řídné, řídné.

Termín vodou rozpustný polymer, tak je, má  
užíván, nahrazení, polymerů, které jsou snadno, připravené  
vodou. Zatímco termín vodou nerozpustné polymerů, jak  
je, má, řídné, řídné, řídné, řídné, řídné,  
připravené vodou, jak je uvedeno níže.

včetně je vodou rozpustný polymer v  
membráně, řídné, řídné, řídné, řídné, řídné,  
polyvinylalkohol, polyvinyl, polyvinyl, polyvinyl, polyvinyl,  
polyvinyl, polyvinyl, polyvinyl, polyvinyl, polyvinyl,  
polyvinyl, polyvinyl, polyvinyl, polyvinyl, polyvinyl,  
polyvinyl, polyvinyl, polyvinyl, polyvinyl, polyvinyl.

Začlenění různých hydrofilních činidel do  
polymerního povlaku uvedenou cestou vede k lepšímu

27.01.98

metakrylát křemíku. Takové aktivní plíně jsou  
např. acrylát metakryl, kyslík acrylát,  
acrylát vinyl, acrylát styren, akrylnitrilacrylát,  
acrylát metakryl, acrylát metakryl,  
acrylnitrilacrylát a akrylnitrilacrylát. Vhodným monomerním  
je také glykol.

Obecně, vodou rozpustný polymer v membráně může  
být nahrazen polyvinilovým materiálem, který je snadno  
propustný pro aktivní plíně a vodu a obsahuje  
kopolymer, nebo ester akrilové a methakrylové  
kyseliny.

Vhodným polymerem, který je snadno propustný pro  
různé špatně rozpustné aktivní plíně a vodu je  
polymer, který je průhledný a obsahuje méně než  
5000 g/mol.

Vhodné vodou rozpustné polymer v membráně je  
např. polyacrylát, acrylát celulózy, propylacrylát  
celulózy se nižší nebo vyšší molekulovou hmotností,  
propylacrylát celulózy, butylacrylát celulózy,  
ethylacrylát celulózy, triacetát celulózy,  
polyethylmethakrylát, polyethylmethakrylát, polyethyl  
methakrylát, izobutylmethakrylát, polyhexylmethakrylát,  
polyisodocylmethakrylát, polyaurilmethakrylát,

27.01.98

polivinylmethakrylát, polystaven, akrylát, polivinylacryl  
akrylát, polybutylakrylát, polybutylakrylát,  
polystaven, polystaven s nízkou hustotou, polystaven  
s vysokou hustotou, polypropilén, ethylether, diol,  
polivinylacetát, polivinylformát, polivinyl  
acetát, polivinylchlorid, nebo polymerní směs jejich  
směsí.

Vodou rozpustný polymer v membráně může také  
obsahovat v sířidě se vykytující polymer nebo  
přyskyřice.

Takovéto darčí výhodné vodou rozpustné polymery  
jsou vybrány z v sířidě se vykytující polymerů,  
vybraných z šelaku, celulózy, arabské gumy, jantaru  
nebo jejich směsí.

Alternativně vodou rozpustný polymer v membráně  
může být namrazen polymerním materiálem, který je  
částečně rozpustný v sířidě a v sířidě rozpustný  
polymer esterů aktivované membránou vykytující. Vhodný  
polymer, který je částečně rozpustný v sířidě částečně  
rozpustné aktivní přísady, je polymer prodáván pod  
obchodní značkou EUPRASIT EC a jeho polymer, jejichž  
permeabilita nebo propustnost je závislá na pH, a  
prodávána pod obchodní značkou EUPRASIT L, EUPRASIT S

27.01.98

nebo EUDRAGIT RL. Zvláště významnými polymery v této třídě jsou polymery známí obchodní značkou EUDRAGIT S.

Polymery typu EUDRAGIT jsou polymery založené na akrylátech a/nebo methakrylátech. Polymerní materiály s obchodní značkou EUDRAGIT RL a EUDRAGIT ES jsou akrylové pryskyrice obsahující kopolymery esteru akrylových a methakrylových kyselin a nízkých obsahem svaternárních amonných skupin a jsou popsány v brožurě "EUDRAGIT" Masaro, S.I. Pharma GmbH (1991). Detailně popisuje fyzikálně chemická data těchto produktů. Amonné soli jsou přítomny jako soli a zvyšují propustnost potahových filmů. EUDRAGIT RL a ES jsou dobře propustné (RL) nebo nepatrně propustné (ES) rozp. nezávislé na pH.

EUDRAGIT S je anionický polymer syntetizovaný z methakrylové kyseliny a methylesteru methakrylové kyseliny. Ten je nerozpustný v kyselinách a čisté vodě. Ten. rozpustný v neutrálních až slabě zásaditých prostředích pro tvorbu zásaditých solí. Propustnost EUDRAGIT S je závislá na pH; pH polymerní katiol. S. S. znamená zvýšení propustnosti. EUDRAGIT S je popsán v brožurě "EUDRAGIT S" od Masaro, S.I. Pharma GmbH (1991) jsou detailně popsána fyzikálně chemická data těchto produktů.

Pevná disperze může být použita pro inertní jádra před aplikací poměrově řízené polymerní membrány ve vnějším prostředí.

Takováto pevná disperze může být použita pro inertní jádra jako jsou jádra cukr/škrob, sající velikost v rozmezí od 0,2 do 1,4 nm, výhodněji od 0,2 do 0,8 nm. Tyto polymerní materiály jsou používány jako naplnění.

Polymerní materiály použité pro naplnění inertního jádra budou vhodně obsahovat většinové množství farmaceuticky přijatelných nebo rozpustných polymerů.

Inertní jádro bude pokrytá vrstvou pevné disperze v prášku. Polymerní materiál vrstvený na další polymerní materiál bude přitahován anizotropní úsilím k zajištění toho, aby pevná disperze byla nažloutlá na jádra.

Polymerní materiály použité pro jádra budou být stejné jako polymery použité a popsané výše pro použití poměrově řízené membrány.

27.01.98

V příloze 1 je uvedeno seznam vyvolávacími složkami testované třídy léčiv, které mají vliv na kvalitu povlaku. Povlak rozpouští směs polymerního materiálu a nově disperzi, která je aplikována na centrální inzerční jádro a jsou jako zavešební podmínky pro multivázno-vznaté uplatnění jádra. V případě multivázno-vznaté uplatnění se použít povlak rozpouští směs polymerního materiálu a novou disperzi, která je zde použita společně s uvedeným postupem.

Povlak rozpouští směs polymerního materiálu rozpouští je tak, aby vliv polymerního materiálu/ rozpouštěna ve vhodném rozpouštěadle, nebo směsi rozpouštědel. Koncentrace polymerního materiálu v povlaku rozpouštěna rozpouštěna se určí vlivem koncentrace rozpouštěna. Výsledky se mají 5 až 50 částicemi centrálního inzerčního jádra, které jsou použity pro povlak disperzi. Příloha 1a obsahuje k polymernímu rozpouštěna směs rozpouštěna směs na základě (pro zlepšení elasticitu a také stabilitu polymerního jádra a zabránění možné příměsi polymeru a rozpouštěna směs).

Také, směs směs má vliv na kvalitu povlaku léčiva. Vhodnými plastifikátory jsou: polyethylenglykol, propylenglykol, glycerol, triacetin,



27.01.98

lze. Obaly jsou tvareny lisováním aktivní přísady a aktivních činidel okrajově obaly.

Prviaky aktivních jader obsahují polymer disperze a různé procutivní membrány, které dávají aktivní rozpouštění a difuzi a mikrokulí aktivních jader. Zvláště vhodné polymery jsou: zemičosa a polymethakrylát modifikované na polymerach pro pružité jako povlékací činidla. Polymerový povlak je vhodnější v D.P. 300 granulátu.

Výhodná rozpouštědla pro použití v polymere pro prviaky zahrnují i aceton, izopropylalkohol a průmyslově methylované alkoholy.

Další tvary minitablot a pallet, určených pro podávání v kapslích, způsob tvorby hydrogelových tabletových matricí a tablet s penetrující řízenou membránou jsou známy průměrnému odborníku v oboru. Základní informace, které jsou kladny výše slouží k dosažení rozpustnosti/bioaktivity a naplnění řízené difuze/uvolňování.

27.01.98

### Úplná obrázek

Obrázek 1 popisuje diagram hladiny plazmy nifedipinu (ng/ml) v závislosti na čase (v hodinách) po podání pro formulace z příkladu 1 a 4.

Obrázek 2 popisuje diagram hladiny plazmy nifedipinu (ng/ml) v závislosti na čase (v hodinách) po podání pro formulace z příkladu 3 a 4.

Obrázek 3 popisuje diagram hladiny plazmy nifedipinu (ng/ml) v závislosti na čase (v hodinách) po podání pro formulace z příkladu 5 a referenčního produktu.

Obrázek 4 popisuje diagram hladiny plazmy nifedipinu (ng/ml) v závislosti na čase (v hodinách) po podání pro formulace z příkladu 6 a 7, ve kterých křivka a) odpovídá tabletovým formulacím z příkladu 6; a křivka b) odpovídá tabletovým formulacím z příkladu 7; a

Obrázek 5 popisuje diagram hladiny plazmy nifedipinu (ng/ml) v závislosti na čase (v hodinách) po podání pro formulace z příkladu 8 až 11 a referenčního produktu.

27.01.98

Příklady provedení výběrů:

### Příklad 1 (srovnávací příklad)

#### Příprava tablet

Tabletové formulace byly připraveny smícháním následujících tabletových přísad v uvedených množství:

| Přírůb            | Hmotnost [g] |
|-------------------|--------------|
| Nifedipin         | 12,52        |
| Methocel K100     | 14,10        |
| Avicel PH101      | 22,22        |
| Stearát hořečnatý | 1,16         |

Tabletovací směs byla tabletována na tvrdost 85N v Kiliánově RTS tabletovací. In vitro rozpouštění pro tablety bylo určeno pomocí USP aparatury II (lopatkami) při 100 otáčkách za minutu v 1,25 % vlnitým roztokem s průměrným pH 6,8 při objemu 200 ml a tepl. 37°C 0,5.

Byly získány následující výsledky:

| Čas [min] | Uvolnění |
|-----------|----------|
| 1,0       | 2,5      |
| 2,0       | 6,7      |

27.01.98

|      |       |
|------|-------|
| 4,0  | 21,7  |
| 6,0  | 31,0  |
| 8,0  | 43,3  |
| 10,0 | 58,8  |
| 24,0 | 101,0 |

## Příklad 2

### Příprava pevné disperze

Latrol PH27 (500 g) byl zahřát na 80 °C a roztaven. Nifedipin (300 g) byl postupně přidán, a dispergován v roztaveném Latrole. Dále byla provedena míchání, po dobu dvou hodin, a poté byla disperze ochlazená na pokojovou teplotu a mlata.

### Příprava tablet

Tabletové formulace byly připraveny mícháním pevné disperze s následujícími tabletovacími přísadami, v následujících množstvích.

| Příloha        | <u>Ukázka 1</u> |
|----------------|-----------------|
| Pevná disperze | 23,43           |
| Methocel K100  | 56,30           |
| Avicel PH101   | 19,53           |

27.01.98

Adearát cireadonát

0,75

Tablietovaný vzorec byie tablietované na svrchose 82N v  
klinikách FIC Bratislavy. In vitro rozpúšťaní pri  
tabliety byie určené za podmínek uvedených v príklade 1.

Byly získany následující výsledky:

čas (hodiny)% uvolnění

|      |       |
|------|-------|
| 1,0  | 5,7   |
| 2,0  | 8,2   |
| 4,0  | 30,3  |
| 6,0  | 31,6  |
| 8,0  | 42,3  |
| 10,0 | 53,6  |
| 24,0 | 110,3 |

Srovnání farmakokinetických dat pro formulace  
připravené v příkladech 1 a 2 jsou uvedeny v tabulce 1 a  
srovnání dat tabulka 1.

Tabulka 1-----

| Parametr             | Příklad 1   | Příklad 2    |
|----------------------|-------------|--------------|
| AUC*(Cal24)          | 68.54±54.12 | 153.10±75.35 |
| C <sub>max</sub> **  | 3.56±1.32   | 16.10±9.21   |
| T <sub>max</sub> *** | 12.68±3.95  | 12.73±3.25,  |

27.01.98

\*Hladina léčiva v plasmě v závislosti na dávce léku

\*Maximální koncentrace plazmy okamžikem: léčiva

\*Dáv, při které je dosaženo C<sub>max</sub>.

Účinek zahrnující pevnou disperzi  
(příklad 2) doprovázející zvyšování biodostupnosti je  
jasná ve srovnání s příkladem 1 (pouze suchý materiál)  
a příkladem 2.

### Příklad 3

#### Příprava pevné disperze

Lutrol F12V (1500 g) byl zahřát na 60 °C a  
roztaven. Nifedipin (500 g) byl postupně přidán, a  
dispergován v roztaveném Lutrolu. Dále byl uchováán  
míchání, po dobu dvou hodin, a poté byla disperze  
zahřívána na pokojovou teplotu a plota.

#### Příprava tablet

Tabletové formace byly připravovány míchání pevné  
disperze s následujícími tabletovacími přísadami, v  
následujících množstvích.

Přísada

Množství

27.01.98

|                   |       |
|-------------------|-------|
| První dílna       | 37,41 |
| Metocel K15M      | 20,00 |
| Avicel PH101      | 32,25 |
| Stearát hořečnatý | 0,28  |
| Amicel 200        | 0,1   |
| Metocel K100LV    | 0,1   |

Tabletovací směs byla tabletována na tvrdost 7,4N v  
Fette RI tabletovači. In vitro rozpustní profil tablety  
bylo určeno za podmínek uvedených v příkladu 1.

byly obdrženy následující výsledky:

| Čas (min) | Absorpce |
|-----------|----------|
| 1,0       | 9,8      |
| 2,0       | 12,3     |
| 4,0       | 41,7     |
| 6,0       | 55,2     |
| 8,0       | 67,5     |
| 10,0      | 77,3     |
| 12,0      | 88,6     |
| 14,0      | 103,3    |

Příklad 4

### Příprava pevné disperze

Pevná disperze byla připravena podobně jako v příkladu 2.

### Příprava tablet

Tabl. 1. v. formulace byly připraveny následně pevné disperze se následujícími tabletovacími přísadami, v následujících množstvích.

| <u>Přísada</u>    | <u>Množství 1</u> |
|-------------------|-------------------|
| Pevná disperze    | 25,22             |
| Methocel K15M     | 0,10              |
| Avicel PH101      | 23,35             |
| stearát hořečnatý | 0,20              |
| Aerosil 200       | 0,40              |
| Methocel K100LV   | 40,00             |

Tabletovací směs byla tabletována na tvrdost 7/8 v Pott. 31 tabletovací. H. v. v. doporučení pro tablety bylo upraveno na podmínky uvedené v příkladu 1.

Aviv opatřený následující výsledky:

| čas (minuty) | % uvolnění |
|--------------|------------|
| 1,0          | 22,2       |
| 2,0          | 23,5       |
| 4,0          | 37,7       |
| 6,0          | 92,1       |
| 8,0          | 103,1      |
| 10,0         | 105,6      |
| 12,0         | 105,5      |
| 24,0         | 106,2      |

Srovnání farmakokinetických dat pro 4 modely připravené v příkladu 3 a 4, jsou uvedeny v tabulce 2 a doprovodným obrázkem 2.

Tabulka 2

| Parametr            | Příklad 3     | Příklad 4     |
|---------------------|---------------|---------------|
| AUC <sub>0-12</sub> | 305,12+132,25 | 221,34+100,00 |
| C <sub>max</sub>    | 23,33+5,75    | 43,04+15,40   |
| T <sub>max</sub>    | 2,00+2,00     | 3,75+0,00     |

Příklad 2, který používá vysoké procento vysoké viskózního Methocel<sup>®</sup> podobně jako v příkladu 4, vykazuje pomalejší rozpouštěcí profil a dále vykazuje lepší *in vivo* plazmový profil, který demonstruje změny

v profilu, tak, že je dosaženo různých stupňů Methocelu.

#### Příklad 5

##### Příprava pevné disperze

Lutrol F127 (4500 g) byl zahřát na 80 °C a roztaven. Nifedipin (1500 g) byl postupně přidán, a dispergován v roztaveném Lutrolu. Dále bylo prováděno míchání, po dobu dvou hodin, a poté byla disperze ochlazená na pokojovou teplotu a mletá.

##### Příprava tablet

Tabletové formulace byly připraveny mícháním pevné disperze s následujícími tabletovacími přísadami, v následujících množstvích.

| <u>Příměs</u>     | <u>Hmotnostní %</u> |
|-------------------|---------------------|
| Pevná disperze    | 35,29               |
| Methocel K15M     | 15,00               |
| Avicel PH101      | 47,95               |
| Stearád hořečnatý | 0,86                |
| Aerosil 200       | 0,8                 |
| Methocel K100LV   | 0,1                 |

Tabletovací směs byla tabletována na tvrdost 90N v Fette E1 tabletovači. In vitro rozpouštění pro tablety bylo určeno za podmínek uvedených v příkladu 1.

Byly obdrženy následující výsledky:

| <u>Čas (hodiny)</u> | <u>% uvolnění</u> |
|---------------------|-------------------|
| 1,0                 | 15,7              |
| 2,0                 | 40,0              |
| 4,0                 | 63,9              |
| 6,0                 | 81,7              |
| 8,0                 | 103,8             |
| 10,0                | 109,9             |

Srovnání farmakokinetických dat pro formulace připravené v příkladu 5 s komerčně dostupnými tabletami nifedipinu (dále uvedeno v odkazech) je uvedeno v tabulce 3 a doprovodným obrázkem 3.

Tabulka 3

| Parametr   | Příklad 5      | Reference     |
|------------|----------------|---------------|
| AUC(0až36) | 374.593+107.68 | 376.24+135.45 |

27.01.98

|                  |             |             |
|------------------|-------------|-------------|
| C <sub>max</sub> | 39.25+13.54 | 40.87+10.09 |
| T <sub>max</sub> | 3.60+1.43   | 3.45+1.17   |
| F %              | ****        | 1.04+0.22   |

\*\*\*\*F % = poměr příkladu příbuzného k referenci.

#### Příklad 6

##### Příprava pevné disperze

Lutrol F127 (463 g) obdrženy od firmy BASF (Ireland) Limited byl zahřát na 80 °C a roztaven. Cisaprid (237g) obdrženy od Janssen Pharmaceutica N.V., vinná kyselina (150g), obdržena od R.B. Chemicals, a laktóza (150g), obdržena od Forum Chemicals byly postupně přidány, a dispergovány v roztaveném Lutrolu. Dále bylo prováděno míchání, po dobu 0.5 hodiny a poté byla přidána laktóza., a poté byla disperze ochlazená na pokojovou teplotu a mletá.

##### Příprava tablet

Tabletové formulace byly připraveny mícháním pevné disperze s následujícími tabletovacími přísadami, v následujících množstvích.

| <u>Přímes</u>     | <u>Hmotnostní %</u> |
|-------------------|---------------------|
| Pevná disperze    | 24,20               |
| Methocel K15M     | 20,00               |
| Avicel PH101      | 55,3                |
| Stearád hořečnatý | 0,5                 |

Tabletovací směs byla tabletována na tvrdost 129N v Killian RTS tabletovači, referenci.

In vitro rozpouštění pro tablety takto připravené bylo určeno pomocí standartní U.S.P. aparatury II (lopatkami) při 50 otáčkách za minutu v roztoku 0.01 M HCL rozpouštěcím prostředí při objemu 900 ml a teplotě 37°C 0,5. Indikační vzorek o objemu 6.0 ml byl odstraněn filtrací skrze 0.45 µm filtr. A 4/10 zředění s 0.01 M HCl bylo provedeno a byla měřena absorbance při 270 nm znovu 0.01 M HCl.

Byly obdrženy následující výsledky:

| <u>Čas (hodiny)</u> | <u>% uvolnění</u> |
|---------------------|-------------------|
| 0,5                 | 13,8              |
| 1,0                 | 16,7              |
| 2,0                 | 22,2              |
| 4,0                 | 33,0              |

|      |      |
|------|------|
| 6,0  | 41,5 |
| 8,0  | 49,9 |
| 10,0 | 57,0 |
| 12.0 | 61.3 |
| 16.0 | 67.3 |
| 24.0 | 81.2 |

Hladiny plazmy cisapridu byly dosaženy s formulací tablety, která byla připravena výše a podávána deseti dobrovolníkům. Výsledky jsou uvedeny na doprovodném obrázku 4, kde křivka a) odpovídá uvedenému příkladu.

#### Příklad 7

##### Příprava pevné disperze

Lutrol F127 (463 g) byl zahřát na 80 °C a roztaven. Cisaprid (237 g), kyselina vinná (150g) a laktóza (150g) byl postupně přidán, a dispergován v roztaveném Lutrolu. Dále bylo prováděno míchání, po dobu 0.5 hodina, a poté byla disperze ochlazona na pokojovou teplotu a mleta.

##### Příprava tablet

27.01.98

Tabletové formulace byly připraveny mícháním pevné disperze s následujícími tabletovacími přísadami, v následujících množstvích.

| <u>Příměs</u>     | <u>Hmotnostní %</u> |
|-------------------|---------------------|
| Pevná disperze    | 24,2                |
| Methocel K100LV   | 40,0                |
| Avicel PH101      | 35,3                |
| Stearát hořečnatý | 0,5                 |

Tabletovací směs byla tabletována na tvrdost 139N v Killiánově RTS tabletovači.

In vitro rozpouštění pro tablety takto připravené bylo určeno za podmínek uvedených v příkladu 6.

Byly obdrženy následující výsledky:

| <u>Čas (hodiny)</u> | <u>% uvolnění</u> |
|---------------------|-------------------|
| 0,5                 | 8.4               |
| 1,0                 | 12.0              |
| 2,0                 | 21.3              |
| 4,0                 | 43.4              |
| 6,0                 | 54.1              |
| 8,0                 | 70.5              |
| 10,0                | 87,6              |
| 12.0                | 98.7              |

|      |       |
|------|-------|
| 16.0 | 106.3 |
| 24,0 | 112.5 |

Hladiny plazmy dicapridu byly dosaženy s formulací tablety, která byla připravena podle přítomného příkladu byly odhadnuty na deseti dobrovolnících, jak bylo uvedeno vpředu. Výsledky jsou uvedeny na doprovodném obrázku 4, kde křivka b) odpovídá uvedenému příkladu.

\*\*\*\*\*

Studie jsou založeny na tabletových formulacích z příkladů 6 a 7 každého z deseti dobrovolníků, kteří přijímaly tyto 40 mg tablety, jednou denně.

Z doprovodného obrázku 4 bude jasné, že tabletové formulace z příkladů 6 a 7 mají rozšířenou absorpci a profil hladiny plazmy. Každý produkt zjevně ukazuje, že pro absorpční fázi je je původně rychlejší absorpční poměr (za první 4 hodiny) a nižší absorpční poměr za zbývajících 12 až 16 hodin.

Hlavní rozdíl mezi profilem hladiny plazmy produktu z příkladu 6 který je podobný k příkladu 7, je ten, že pozdější produkt měl větší koncentraci píku

(C max), zatímco dřívější produkt měl rozsáhlejší absorpci a profil hladiny plazmy. Kdežto produkty v dělených běžných látkách pro disperzní formulace, jsou odlišné v uvolňovacích poměrových charakteristikách a ve stupni viskozity, polymerů založených na celulóze, je dosaženo poměrového řízení.

Souhrn farmakokinetických parametrů pro data in vivo, pro příklady 6 a 7 je uveden v tabulce 4

Tabulka 4

| Parametr                        | Příklad 6<br>(40mg) | Příklad 7<br>(40mg) |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| AUC (0 až nekonečno)<br>ngxh/ml | 1148.10+595.10      | 1125.85+276.37      |
| Cmax<br>ng/ml                   | 44.14+16.01         | 55.71+9.72          |
| Tmax<br>(hodiny)                | 7.30+4.72           | 5.70+3.83           |
| Kel*****<br>1/hod.              | 0.082+0.027         | 0.079+0.023         |
| T1/2*****                       | 9.24+2.78           | 9.78+4.13           |

\*\*\*\* omezení poměrovou konstantou

\*\*\*\*\* poloviční setrvání léčiva v plazmě

Příklad 8Příprava pevné disperze

Lutrol F68 (2087.4 g) byl zahřát na 80 °C a roztaven. Cisaprid (522.4 g), a kyselina vinná (391.4g) byly postupně přidány, a dispergovány v roztaveném Lutrolu. Dále bylo prováděno míchání, po dobu 1 hodina, a poté byla disperze ochlazena na pokojovou teplotu a mleta.

Příprava tablet

Tabletové formulace byly připraveny mícháním pevné disperze s následujícími tabletovacími příměsemi, v následujících množstvích.

| <u>Příměs</u>     | <u>Hmotnostní %</u> |
|-------------------|---------------------|
| Pevná disperze    | 32,8                |
| Methocel K100LV   | 40,0                |
| Avicel PH101      | 26,1                |
| Stearát hořečnatý | 0,5                 |
| Aerosil 200       | 0.5                 |
| MethocelK15M      | 0.1                 |

27.01.98

Tabletovací směs byla tabletována na tvrdost 125N v Killiánově RTS tabletovači.

*In vitro* rozpouštění pro tablety takto připravené bylo určeno za podmínek uvedených v příkladu 6.

Byly obdrženy následující výsledky:

| <u>Čas (hodiny)</u> | <u>% uvolnění</u> |
|---------------------|-------------------|
| 0,5                 | 6,3               |
| 1,0                 | 8,5               |
| 2,0                 | 14,4              |
| 4,0                 | 28,6              |
| 6,0                 | 37,9              |
| 8,0                 | 51,1              |
| 10,0                | 60,7              |
| 24,0                | 104,6             |

#### Příklad 9

##### Příprava pevné disperze

Kyselina vinná (156,4g) byla rozpouštěna v ethanolu (833g). Cisaprid (500 g), byl v oddělené nádobě rozpouštěn v acetonu (5000g) a dále byl přidán lutrol F68 (2001,7g). Dva roztoky byly mixovány při 50 °C, rozpouštěny, odpařeny ve vakuu za zvýšené teploty. Poté byla disperze ochlazená na pokojovou teplotu a mletá.

Příprava tablet

Tabletové formulace byly připraveny mícháním pevné disperze s následujícími tabletovacími příměsemi, v následujících množstvích.

| <u>Příměs</u>     | <u>Hmotnostní %</u> |
|-------------------|---------------------|
| Pevná disperze    | 30,35               |
| Methocel K100LV   | 5,0                 |
| Avicel PH101      | 53,65               |
| Stearát hořečnatý | 0,5                 |
| Aerosil 200       | 0.5                 |
| MethocelK15M      | 10.0                |

Tabletovací směs byla tabletována na tvrdost 125N v Killiánově RTS tabletovači.

In vitro rozpouštění pro tablety takto připravené bylo určeno za podmínek uvedených v příkladu 6.

Byly obdrženy následující výsledky:

| <u>Čas (hodiny)</u> | <u>% uvolnění</u> |
|---------------------|-------------------|
| 0.5                 | 6.6               |
| 1,0                 | 10.2              |
| 2,0                 | 16.7              |
| 4,0                 | 26.1              |

|      |      |
|------|------|
| 6,0  | 32,8 |
| 8,0  | 40,0 |
| 10,0 | 44,3 |
| 24,0 | 84,1 |

### Příklad 10

#### Příprava pevné disperze

Pevná disperze byla disperze z příkladu 9

#### Příprava tablet

Tabletové formulace byly připraveny mícháním pevné disperze s následujícími tabletovacími příměsemi, v následujících množstvích.

| <u>Příměs</u>     | <u>Hmotnostní %</u> |
|-------------------|---------------------|
| Pevná disperze    | 30,35               |
| Methocel K100LV   | 40,0                |
| Avicel PH101      | 28,55               |
| Stearát hořečnatý | 0,5                 |
| Aerosil 200       | 0,5                 |
| MethocelK15M      | 0,1                 |

Tabletovací směs byla tabletována na tvrdost 125N v Killiánově RTS tabletovači.

In vitro rozpouštění pro tablety takto připravené bylo určeno za podmínek uvedených v příkladu 6.

Byly obdrženy následující výsledky:

| <u>Čas (hodiny)</u> | <u>% uvolnění</u> |
|---------------------|-------------------|
| 0,5                 | 5,0               |
| 1,0                 | 9,5               |
| 2,0                 | 16,0              |
| 4,0                 | 28,4              |
| 6,0                 | 40,1              |
| 8,0                 | 49,5              |
| 10,0                | 65,7              |
| 24,0                | 103,9             |

#### Příklad 11

##### Příprava pevné disperze

Pevná disperze byla disperze z příkladu 9

##### Příprava minitablen

Minitabletové formulace byly připraveny mícháním pevné disperze s následujícími tabletovacími přísadami, v následujících množstvích.

| <u>Příměs</u>     | <u>Hmotnostní %</u> |
|-------------------|---------------------|
| Pevná disperze    | 29,57               |
| Avicel PH101      | 58,93               |
| Stearát hořečnatý | 5.0                 |
| Aerosil 200       | 2.0                 |

Tabletovací směs byla tabletována na tvrdost 75N v Killiánově RTS tabletovači.

#### Povlékání minitablen

500 mg výše uvedených minitablen bylo povlečeno následujícím povlékacím roztokem, v Hi-coater (ochranná známka) s hmotnostním výtěžkem 10.7 %.

| <u>Příměsi</u> | <u>Hmotnostní %</u> |
|----------------|---------------------|
| Eudragit L12.5 | 50.0                |
| Diethylftalát  | 1.25                |
| Mastek         | 1.50                |
| Izopropanol    | 44.4                |
| Čištěná voda   | 2.85                |

Dalších 500 g minitablen bylo povlečeno následujícím povlakovým roztokem v Hi-Coater s hmotnostním výtěžkem 8.6 %.

24.5.2008

| <u>Příměsi</u> | <u>Hmotnostní %</u> |
|----------------|---------------------|
| Eudragit L12.5 | 50.0                |
| Diethylftalát  | 1.25                |
| Mastek         | 1.55                |
| Izopropanol    | 44.35               |
| Čištěná voda   | 2.85                |

#### Konečná forma dávky

Forma konečné dávky byla oboustranná kapsle naplněná třemi nepovlečenými minitabletami, třemi povlečenými minitabletami Eudragitu L, a třemi povlečenými minitabletami Eudragit S. Tyto formulace poskytují přímý profil plazmy za dlouhou časovou periodu, jak je uvedeno na obrázku 5.

Nepovlečené minitablety vykazují rychlý rozpad v kyselinách (< 7 minut) a 95 % uvolnění při rozkladu v 0.01N HCl. Entericky potažené tablety vykazují nerozpadavost v kyselinách (až do 60 minut a 100 % uvolnění při rozkladu tlumiče pH 6.8 s SLS.

Souhrnná farmakologická data pro formulace připravené v příkladech 8 až 11 a výrobku prodávaného pod obchodní známkou Prepulsid ( zde uveden v odkazech)

je uveden v tabulce 5 a doprovodném obrázku 5.

Tabulka 5

| Parametr         | Příkl.8             | Příkl.9             | Příkl.10            | Příkl.11            | Reference           |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| AUC (Infinite)   | 2027.58<br>± 554.90 | 1747.99<br>± 765.87 | 1982.09<br>± 860.97 | 1820.12<br>± 619.91 | 2124.80<br>± 650.96 |
| C <sub>max</sub> | 111.54<br>± 31.34   | 92.36<br>± 40.51    | 84.24<br>± 21.86    | 85.81<br>± 22.27    | 101.94<br>± 24.45   |
| T <sub>max</sub> | 4.30 ±<br>0.95      | 4.20 ±<br>1.23      | 7.40 ±<br>4.25      | 3.90 ±<br>1.60      | 13.55 ±<br>3.7      |
| F %              | 99.2 ±<br>27.3      | 82.2 ±<br>23.1      | 94.7 ±<br>31.0      | 88.6 ±<br>28.5      |                     |

#### Příklad 12

##### Příprava pevné disperze

Lutrol F127 (866 g) byl taven. Cisaprid (300 g) byl přidán a dispergován do roztaveného Lutrolu.

Kyselina vinná (60.7 g) byla poté přidána a dispergována ve směsi Lutrol/cisaprid. Výsledná směs byla poté ochlazená. Pevná disperze byla poté mletá.

Příprava nepovlečených tablet

Tablety byly připraveny mícháním 24 % hmotnostních pevné disperze připravené výše, s následujícími příměsemi v uvedených procentech.

| <u>Příměsi</u>    | <u>Hmotnostní %</u> |
|-------------------|---------------------|
| Pevná disperze    | 24.0                |
| Avicel pH101      | 45.3                |
| KCl               | 10.0                |
| Sorbitol          | 20.0                |
| Stearát hořečnatý | 0.5                 |
| Aerosil 200       | 0.2                 |

Tabletová směs byla tabletována na tvrdost 110 až 150 N v Killian RTS tabletovači

Rozpouštění in vitro nepovlečených tablet byla určena způsobem popsáním v příkladu 6, a byl obdržen následující profil.

| <u>Čas (hodiny)</u> | <u>% uvolňování</u> |
|---------------------|---------------------|
| 0.5                 | 104.6               |
| 1.0                 | 111.6               |

### Příprava povlečených tablet

Tablety připravené výše byly povlečeny pevnou látkou o 2 % hmotnostních získanou z organického roztoku ethylcelulózy: polyvinylpyrrolidonu (7:3) za použití C.F.130 povlékací aparatury způsobem obecně známým.

Rozpouštění *in vitro* povlečených tablet byla určena způsobem popsaným v příkladu 6, a byl obdržen následující profil.

| <u>Čas (hodiny)</u> | <u>% uvolňování</u> |
|---------------------|---------------------|
| 0.5                 | 6.5                 |
| 1.0                 | 19.9                |
| 2.0                 | 89.6                |
| 4.0                 | 100.7               |

### Příklad 13

#### Příprava pevné disperze

Lutrol F127 (866 g) byl taven. Cisaprid (300 g) byl přidán a dispergován do roztaveného Lutrolu.

Kyselina vinná (60.7 g) byla poté přidána a dispergována ve směsi Lutrol/cisaprid. Výsledná směs

byla poté nechána, aby ochladla. Pevná disperze byla poté mleta.

#### Příprava nepovlečených tablet

Tablety byly připraveny mícháním 24 % hmotnostních adsorbátu připraveného výše, s následujícími příměsemi v uvedených procentech.

| <u>Příměsi</u>    | <u>Hmotnostní %</u> |
|-------------------|---------------------|
| Pevná disperze    | 24.0                |
| Avicel pH101      | 45.3                |
| KCl               | 10.0                |
| Sorbitol          | 20.0                |
| Stearát hořečnatý | 0.5                 |
| Aerosil 200       | 0.2                 |

Tabletová směs byla tabletována na tvrdost 110 až 150 N v Killian RTS tabletovači

Rozpouštění in vitro nepovlečených tablet byla určena způsobem popsáním v příkladu 6, a byl obdržen následující profil.

| <u>Čas (hodiny)</u> | <u>% uvolňování</u> |
|---------------------|---------------------|
| 0.5                 | 104.6               |

1.0

111.6

Příprava povlečených tablet

Tablety připravené výše byly povlečeny pevnou látkou o 2 % hmotnostních získanou z organického roztoku Eudragit RS: RL (6:4) za použití C.F.130 povlékací aparatury způsobem obecně známým.

Rozpouštění in vitro povlečených tablet byla určena způsobem popsaným v příkladu 6, a byl obdržen následující profil.

| <u>Čas (hodiny)</u> | <u>% uvolňování</u> |
|---------------------|---------------------|
| 1.0                 | 2.0                 |
| 2.0                 | 7.7                 |
| 4.0                 | 24.1                |
| 6.0                 | 33.7                |
| 8.0                 | 46.1                |
| 12.0                | 55.2                |
| 24.0                | 72.6                |

27.01.98

4134 97

## Patentové nároky

1. ~~Rízené uvolňování formulací~~ pro orální podávání, které obsahují pevnou disperzi špatně rozpustných aktivních přísad v hydrofilním poloxamerním polymeru, kde uvedená pevná disperze je složkou jádra jako takového, nebo následného povlaku jádra který je polymerní a je účinný k dosažení terapeutických hladin uvedené aktivní příměsy, za prodlouženou časovou periodu následného orálního podávání.

2. Formulace podle nároku 1, kde uvedená pevná disperze je míchána s jením, nebo více tabletovými přísadami, které tvoří jádro tablet, uvedené jádro tablety jako takové, nebo následně povlečené jádro tablety, s polymerním povlakem, který je účinný k dosažení terapeutických hladin uvedené aktivní příměsi, za rozšířenou časovou periodu následujícího orálního podávání.

3. Formulace podle nároku 1 nebo 2, kde pevná disperze zahrnuje povrchově aktivní složku.

4. Formulace podle nároku 3, kde povrchově aktivní složka je vybrána z laurylsulfátu sodného, karboxylátu

sodného, alkylsulfátu, polyethylenglykol esteru, polyethylen etheru, sorbitan esteru, ethoxylovaného sorbitan esteru, alkyl trimethylamonium halogenidu a jejich směsi.

5. Formulace podle některého z předcházejících nároků, kde pevná disperze zahrnuje kyselou složku.

6. Formulace podle nároku 5, kde kyselá složka je vybrána z kyseliny adipové, kyseliny askorbové, kyseliny citronové, kyseliny mravenčí, kyseliny jablečné, kyseliny jantarové, a kyseliny vinné.

7. Formulace podle některého z nároků 1 až 4, kde pevná disperze zahrnuje zásaditou složku.

8. Formulace podle nároku 7, kde zásaditá složka je vybrána z uhličitanu vápenatého, hydroxidu vápenatého, hydroxidu hořečnatého, hydrogenuhličitanu sodného, uhličitanu sodného, citrátu sodného, a hydroxidu sodného.

9. Formulace podle některého z nároků 3 až 8, kde povrchově aktivní činidlo, kyselá, nebo zásaditá složka

je přítomna v poměru od 0.01 : 1.0 do 5.0 : 1.0 hmotnostních aktivní příměsí.

10. Formulace podle některého z předcházejících nároků, kde aktivní příměs a poloxamer jsou přítomny v množství od 0.1 : 1.0 do 10.0 : 1.0 hmotnostních.

11. Formulace podle některého z předcházejících nároků, kde poloxamer obsahuje mezi 60 % a 90 % hmotnostními polyoxyethylenem.

12. Formulace podle některého z předcházejících nároků, kde tato formulace je v multi-pevné formě.

13. Formulace podle nároku 12, která je ve formě minitabulet.

14. Formulace podle nároku 12, nebo 13, která zahrnuje množství uvedené pevné disperze pro přímé uvolnění.

15. Formulace podle některého z nároku 1 až 11, která je ve formě tablet.

16. Formulace podle některého z nároků 2 až 11 a 15, kde jádro tablety je vymezeno uvedenou pevnou disperzí, dispergované v matrici hydrogelu.

17. Formulace podle nároku 16, kde hydrogelová matrice je tvořena vodou botnajícím polymerem.

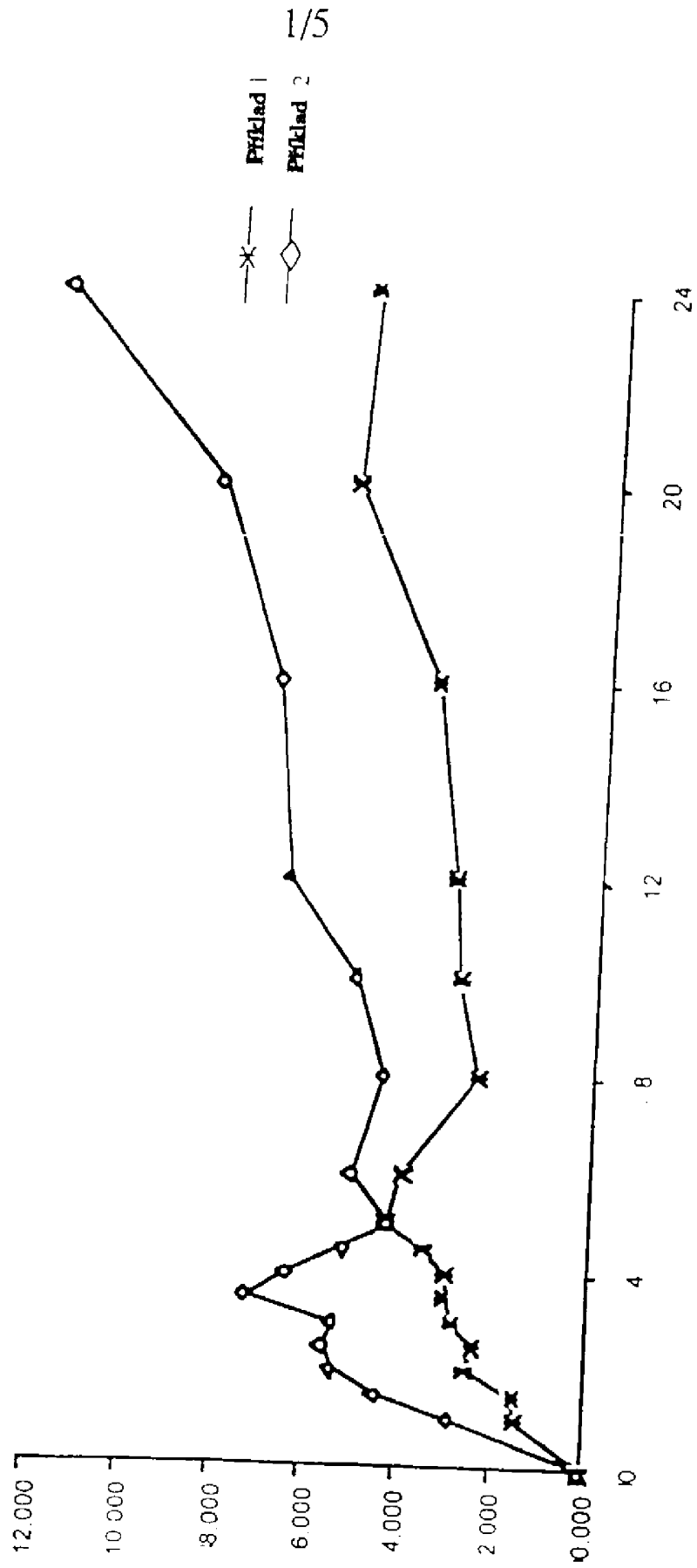
18. Formulace podle nároku 17, kde vodou botnajícím polymer je hydroxypropylmethylcelulóza v množství 5 až 75 % hmotnostních.

19. Formulace podle nároku 15, kde jádro je obklopeno multiporézní poměrově řízenou membránou.

20. Formulace podle některého z předcházejících nároků, kde aktivní příměs je vybrána z cisapridu, cyclosporinu, diclofenaku, felodipinu, ibuprofenu, indomethacinu, nicardipinu, nifedipinu, terfenadinu, theofyllinu.

21. Řízené uvolňování formulací pro orální podávání jak je uvedeno a popsáno výše a doloženo příklady.

Fig. 1

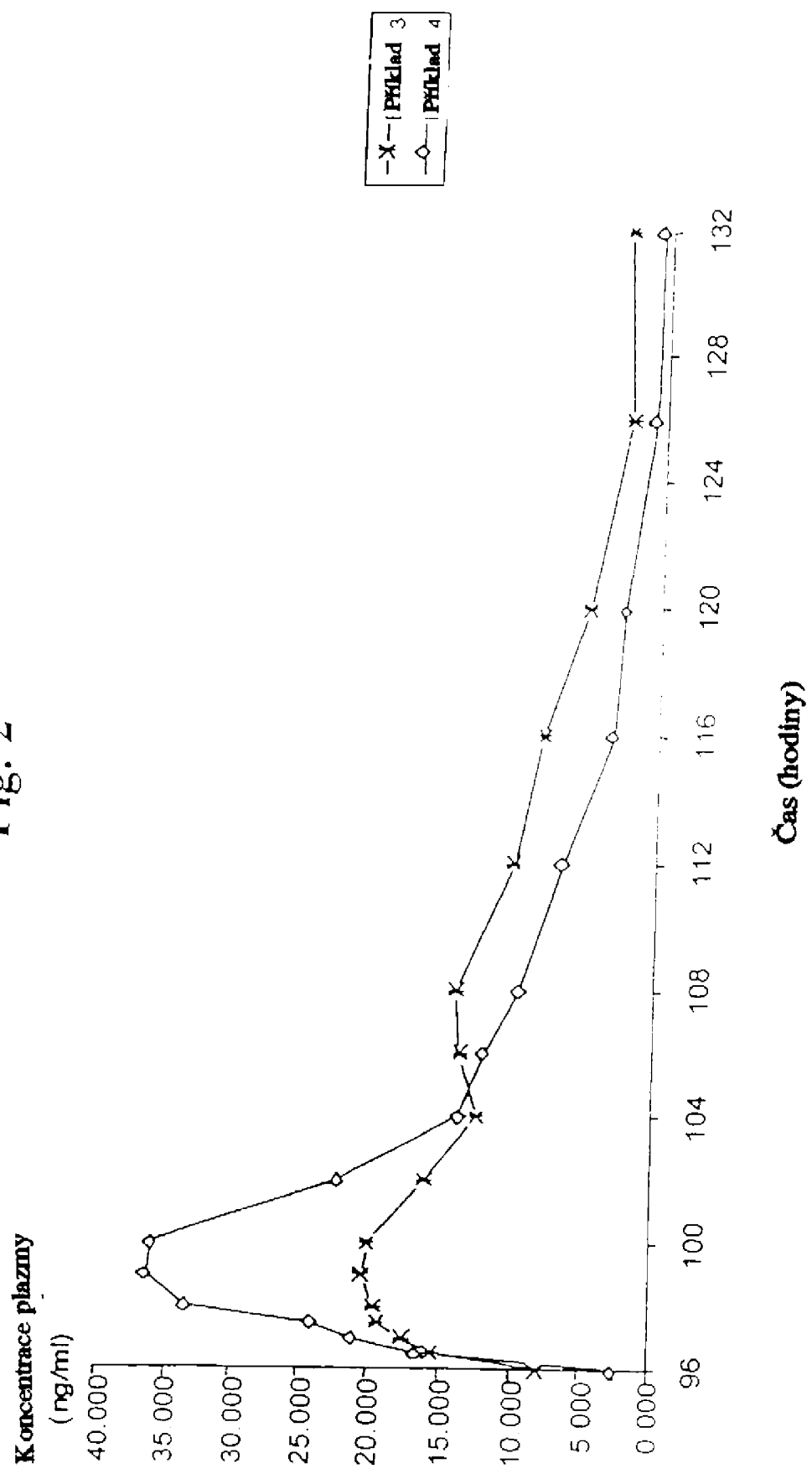


27.03.97

11.4.97

2/5

Fig. 2



3/5

Fig. 3

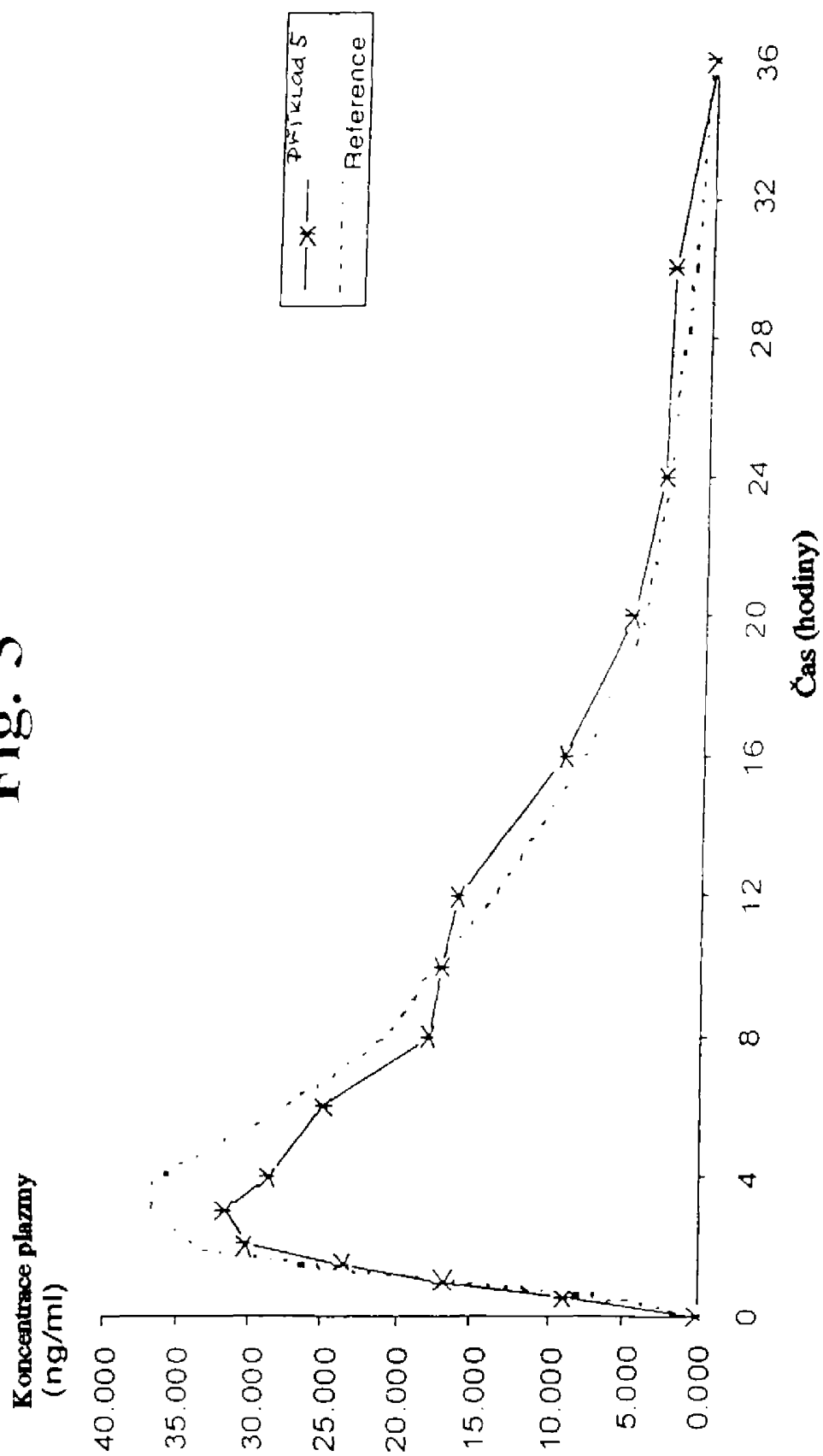
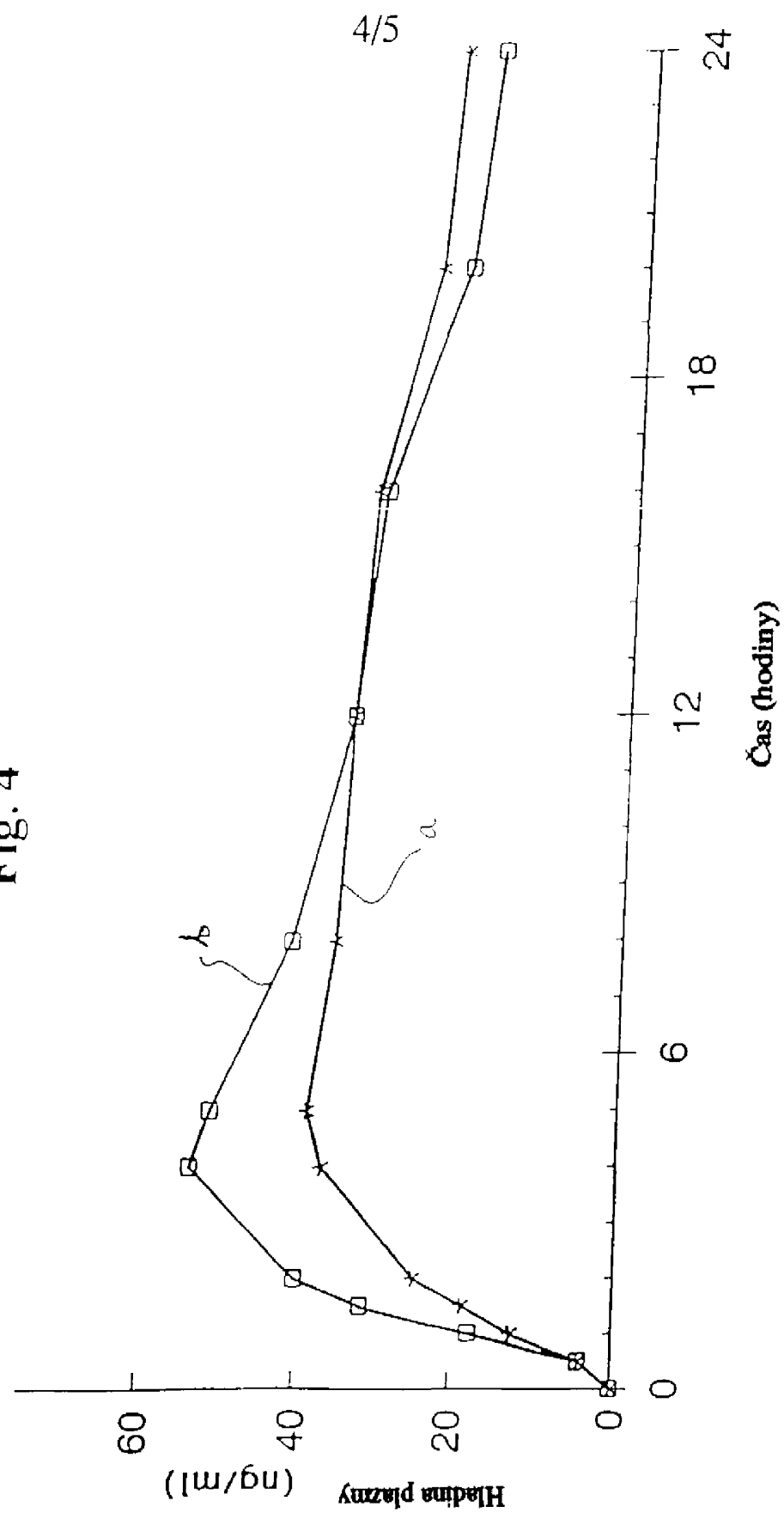


Fig. 4



5/5

Koncentrace plazmy

(ng/ml)

Fig. 5

