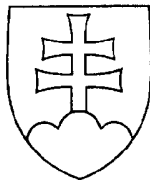


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 901

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.²⁰⁰⁶:

A61K 9/20

A61K 31/21

- (21) Číslo prihlášky: **892-2001**
(22) Dátum podania prihlášky: **23. 12. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **2. 2. 2006**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2006**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **198 59 636.7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 12. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 12. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2001**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **12. 1. 2006**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/10381**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/38656**

- (73) Majiteľ: **HEXAL AG, Holzkirchen, DE;**
(72) Pôvodca: **Hirsch Richard, Barleben, DE;**
Wesseling Martin, Barleben, DE;
Strüngmann Thomas, Holzkirchen, DE;
(74) Zástupca: **Obertáš Július, Ing., Bratislava, SK;**

- (54) Názov: **Pevný orálny farmaceutický prostriedok s kontrolovane uvoľňujúcou matricou obsahujúcou tilidínmezylát**
(57) Anotácia:
Pevný orálny farmaceutický prostriedok s kontrolovane uvoľňujúcou matricou obsahuje tilidínmezylát ako účinnú látku v množstve 50 až 500 mg tilidín-HCL.

Oblasť techniky

Vynález sa týka kontrolovane uvoľňovaného pevného orálne podávaného farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje tilidínmezylát ako účinnú látku.

Tilidín [etylster kyseliny 2-(dimetylamino)-1-fenyl-3-cyklohexén-1-karboxylovej] predstavuje syntetickú opioidnú látku zo skupiny analgetík pôsobiacich ako morfin. Používa sa rovnako ako jeho soli na ošetrovanie silných a veľmi silných akútnych a chronických traumatických bolestí, pri pooperačných stavoch, pri ochoreniach kostí a kĺbov, bolesti v oblasti hrudných orgánov, neuritíz, neuralgie, nádorových bolestí, abdominálnych spaziem, bolestivých zápalov, posttraumatických bolestí a bolestí pri diagnostických a terapeutických zásahoch.

Doterajší stav techniky

Tilidín, rovnako ako jeho soli, tlmi prenos vzruchu polysynaptických ciest nozireceptívneho systému. Účinok sa sprostredkúva opiatovými receptormi na neurónoch, ktoré taktiež slúžia ako väzbové miesta pre prirodzene sa vyskytujúce peptidy, takzvané enkefalíny.

Tilidín, rovnako ako jeho soli, majú len malý analgetický účinok. Až látkovou premenou v pečeni vznikajú vlastné účinné metabolity nortilidín a bisnortilidín. Obidva metabolity sa zaraďujú k čiastočne antagonickým látkam morfinu, pričom sú farmakologickými vlastnosťami podobné morfinu.

Tilidín a mnoho jeho farmaceuticky prijateľných solí, ako napr. tilidínhydrochlorid (tilidín-HCl) sa dajú len veľmi ťažko, prípadne sa vôbec nedajú vyrobiť vo forme pevných dávok, pretože stabilita tilidínu je veľmi malá. Tilidín v spojení s pevnými pomocnými látkami sa pri výrobe a pri uskladnení rýchlo rozkladá, čo sa prejaví zafarbením. Veľa soli tilidínu sú navyše veľmi hygroskopické a tým sa ťažko spracúvajú.

Tilidínhydrogenortofosfát, ktorý sa opisuje v patentovom spise EP 0 665 830 B1 poskytuje na základe svojej stability soľ tilidínu, ktorá sa používa zvyčajným spôsobom na výrobu pevných liekových foriem. Napriek tomu výroba tejto soli kladie vysoké požiadavky na bezpečnosť, pretože sa musia dodržať celkom určité podmienky, aby sa zamedzilo kritickým situáciám.

Zistilo sa však, že tilidínmezylát má dostatočne veľkú stabilitu a tým je veľmi vhodný na výrobu pevných liekových foriem, pretože sa v pevnej forme, to znamená v spojení s pevnými pomocnými látkami, prakticky nerozkladá. Z dôvodu veľkej stability sa navyše umožní ľahké spracovanie, pretože nie sú potrebné žiadne zvláštne požiadavky na klimatizáciu pracovných miestností a na ochranu proti korózii použitých aparátov a nástrojov. Výroba tilidínmezylátu sa uskutočňuje bez zvláštnych bezpečnostných opatrení použitím zvyčajných laboratórnych prístrojov.

Hoci sa terapia pokúša pomocou rýchle sa uvoľňujúcich účinných látok udržať trvalejšie terapeuticky účinný krvno-plazmatický obraz účinnej látky častým a pritom pravidelným príjmom účinnej látky, napriek tomu dochádza k veľkému výkyvom v krvno-plazmatickom obraze z dôvodu okamžitej absorpcie, systematického vylučovania a hepatického metabolizovania účinnej látky. Tým sa môže účinnosť účinnej látky značne znížiť.

Úlohou predloženého vynálezu je teda poskytnúť pevný, orálne podávaný, kontrolovane sa uvoľňujúci farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje tilidínmezylát ako účinnú

látku, aby sa menej častým podávaním lepšie vyhovelo pacientom a aby účinnosť účinnej látky bola optimálna.

Pod pojmom „kontrolovane uvoľňovaný“ sa tu rozumie uvoľňovanie účinnej látky po častiach, pri ktorom sa dosiahne terapeuticky účinný krvno-plazmatický obraz počas aspoň 8 - 12 hodín a prípadne až 24 hodín. Terapeuticky účinný krvno-plazmatický obraz je najmä medzi 30 až 50 ng/ml nortilidínu.

Podstata vynálezu

Zistilo sa teda, že pomocou prostriedku podľa vynálezu je možné zaistiť rovnomerný krvno-plazmatický obraz počas aspoň 8 - 12 hodín a prípadne až 24 hodín. Podávanie je tak možné redukovať na dávku raz alebo dvakrát denne.

Prostriedok podľa vynálezu obsahuje v jednotke dávky analgeticky účinné množstvo tilidínmezylátu, ktoré zodpovedá množstvu 50 - 500 mg tilidínhydrochloridu (tilidín-HCl), pričom výhodné dávkové jednotky obsahujú množstvo tilidínmezylátu, ktoré zodpovedá 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg tilidín-HCl.

Prostriedok podľa vynálezu môže byť vo forme granulátov, peliet, sferoidov a/alebo extrudátov. Tie sa môžu plniť do kapsúl alebo vrecúšok alebo sa môžu stlačiť do tabliet. Prípadne sa tiež môže účinná látka a možné pomocné látky priamo tabletovať.

Účinná látka tilidínmezylát, ktorá sa používa v prostriedku podľa vynálezu, sa môže uložiť v matrici. Táto matrica zabezpečuje kontrolované uvoľňovanie tilidínmezylátu počas aspoň 8 - 12 hodín a prípadne až 24 hodín (kontrolované matricou).

Vhodné látky tvoriace matricu:

a) Hydrofilné alebo hydrofóbne polyméry, ako napr. guma, éter celulózy, ester celulózy, akrylové živice, materiály na báze proteínov, nylon, polyvinylchlorid, škrob a/alebo polyvinylpyrolidón. Vhodnými vo vode rozpustnými polymermi sú medzi inými polyvinylpyrolidón, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxymetylcelulóza, poly(vinylalkohol), algináty, polydextróza, karboxymetylén, hydrogenovaná hydroxyalkylcelulóza a/alebo éter hydroxypropylmetylcelulózy. Ako vo vode nerozpustné polyméry sa môžu použiť polyvinylchlorid, etylcelulóza, metylcelulóza, karboxymetylcelulóza (čiastočne vo vode rozpustná, podľa stredného stupňa substitúcie), acetát celulózy, acetátftalát celulózy, etylénvinylalkohol, kyselina alginová a/alebo ich deriváty, kopolyméry kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej, kopolyméry metylmetakrylátu, kopolyméry etoxyetylmetakrylátu, kyanoetylmetakrylátu, kopolyméry aminoalkylmetakrylátu, kyselina polyakrylová, kyselina polymetakrylová, kopolyméry alkylamidu kyseliny metakrylovej, poly(metylmetakrylátu), anhydridy kyseliny polymetakrylovej, metylmetakrylátu, polymetakrylátu, kopolyméry polymetylmetakrylátu, polyakrylamidy, kopolyméry aminoalkylmetakrylátu a/alebo kopolyméry glycidylmetakrylátu. Prostriedok podľa vynálezu môže obsahovať 1 - 90 % hmotnostných jedného alebo viacerých hydrofilných alebo hydrofóbných polymérov ako matricu.

b) Strávitelné uhľovodíky s dlhým reťazcom (C_8 - C_{50} , najmä C_{12} - C_{40}), substituované alebo nesubstituované, ako napr. masťné kyseliny, masťné alkoholy (lauryl-, myrestyl-, stearyl-, cetostearyl-, ceryl- alebo cetylalkohol), ester glycerínu a masťných kyselín (witepsol, glycerínmonostearát), minerálne a rastlinné oleje (hydrogenovaný ricínový olej) a/alebo vosky (parafínové vosky, silikónové vosky, včelie vosky, ricínové vosky, vosky carnaba a/alebo glykovosky).

Obzvlášť výhodné sú uhľovodíky, ktoré majú teplotu topenia medzi 25 a 90 °C. Výhodné uhľovodíky s dlhými reťazcami predstavujú masťné alkoholy. Prostriedok podľa vynálezu môže obsahovať aspoň jeden stráviteľný uhľovodík s dlhým reťazcom, pričom ho môže obsahovať až do 60 % hmotnostných, vzťahované na matricu.

c) Polyalkylénglykoly, pričom prostriedok podľa vynálezu môže obsahovať až do 60 % hmotnostných jedného alebo viacej polyalkylénglykolov, vzťahované na matricu.

Výhodná forma matrice podľa vynálezu môže obsahovať účinnú látku tilidínmezylát v tvoriacej sa matici z napr. hydroxymetylcelulózy, hydroxyetylcelulózy, hydroxypropylcelulózy, hydroxypropylmetylcelulózy, alginátu a/alebo kyseliny polyakrylovej, najmä hydroxypropylmetylcelulózy. Polymér hydratuje a tvorí gélovú vrstvu, to znamená, hydrogélovú matricu, ktorá pomaly pomocou difúzie a erózie kontrolovane uvoľňuje účinnú látku.

Pri ďalšej výhodnej forme matrice podľa vynálezu sa môže účinná látka tilidínmezylát kombinovať so známymi vo vode rozpustnými pomocnými látkami a s látkami podobnými tukom.

Ako lipofilné látky sa môžu použiť odbúrateľné mono-, di- a triglyceridy (glycerínmonostearát, glycerínmonooleát, glyceríntripalmitát), ale tiež masťné alkoholy podliehajúce erózii (lauryl-, myrestyl-, stearyl-, cetyl- a/alebo cerylalkohol) s teplotou topenia 30 - 80 °C. Výdaj účinnej látky sa uskutoční difúziou a enzymatickým odbúraním lipofilných látok. Uloženie účinnej látky do matrice sa uskutočňuje tavením, tuhnutím pri striekaní, sušením pri striekaní, granuláciou alebo priamym tabletovaním.

Ďalšia vhodná forma matrice kontrolovane sa uvoľňujúca môže vedľa účinnej látky tilidínmezylátu obsahovať známe vo vode rozpustné pomocné látky, ktoré sú rovnaké ako účinná látka uložená do kostry vytvorenej z pomocných vo vode nerozpustných a nestráviteľných látok. Uvoľnením rozpustných zložiek vzniknú póry, ktorými účinná látka difunduje von. Ako látky tvoriace kostru je možné použiť polyméry ako polyvinylchlorid, polyetylén, polyamid, silikóny, etylcelulózu a/alebo kopolyméry metakrylakrylátu. Zmes účinná látka-pomocná látka sa buď priamo alebo po granulácii za vlhka tabletujú s organickými rozpúšťadlami, prípadne s roztokmi spojiv alebo sa plnia do kapsúl vo forme peliet.

Jedna takáto kontrolovane uvoľňujúca matrica sa môže skladať z jednej alebo viacej alkylcelulóz a z jedného alebo viacej C₁₂-C₃₆ alifatických alkoholov, prípadne taktiež z aspoň jedného polyalkylénglykolu. Výhodne sa používa C₁-C₆ alkylcelulóza, najmä etylcelulóza. Obsah alkylcelulózy v matici môže tvoriť 1 - 20 % hmotnostných, najmä 2 až 15 % hmotnostných.

Použiteľné alifatické alkoholy predstavujú lauryl-, myrestyl-, stearyl-, ceryl- a/alebo cetylalkohol. Obsah alifatických alkoholov v matici môže tvoriť 5 - 30 % hmotnostných, najmä 10 - 25 % hmotnostných.

Výhodne sa ako polyalkylénglykolový komponent používa polyetylénglykol.

Iné farmaceuticky vhodné pomocné látky, ktoré sú bežné v stave techniky, môžu byť k tomu obsiahnuté v kontrolovane uvoľňovanej matici, ako napr. riedidlo, mazadlo, spojivo, pomocný prostriedok na granuláciu, farbivá, aromatické látky, detergenty, tlmiče roztoky, prostriedok proti priľipaniu a/alebo klný prostriedok.

Prostriedok podľa vynálezu uložený v kontrolovane uvoľňovanej matici môže sa ešte potiahnuť filmom známeho farmaceuticky vhodného nekontrolovane uvoľňovaného potahového prostriedku. Výhodné sú vodné filmotvorné

potahy, aké sú napríklad dostupné pod názvom ochrannej známky Opadry®.

Ďalšia forma uskutočnenia vynálezu sa môže skladať z počiatočnej dávky a spomalene uvoľňovaného komponentu. Počiatočná dávka obsahuje tilidínmezylát ako prášok, granulát a/alebo pelety, vždy popri fakultatívnych pomocných látkach. Tilidínmezylát obsiahnutý v počiatočnej dávke sa okamžite uvoľní po podaní. Pomocou tejto počiatočnej dávky sa veľmi rýchle dosiahne terapeuticky účinný krvno-plazmatický obraz, takže je možné zaznamenať terapeutický účinok krátko po podaní. Spomalene uvoľňovaný komponent obsahuje tilidínmezylát ako granulát a/alebo pelety, vždy popri fakultatívnych pomocných látkach. Tento spomalene uvoľňovaný komponent je zodpovedný za udržanie terapeuticky účinného krvno-plazmatického obrazu viacej hodín. Pacientovi je tým možné zabezpečiť počas viacej hodín rovnomerne vysoký krvno-plazmatický obraz. Granulát alebo pelety môžu obsahovať retardujúce pomocné látky, ktoré tvoria kontrolovane uvoľňovanú matricu. Ako vhodné látky, ktoré tvoria kontrolovane uvoľňovanú matricu, sa môžu použiť uvedené látky na tvorbu matrice.

Prostriedok podľa vynálezu môže byť vo forme dvojvrstvovej tablety. Prvú vrstvu predstavuje počiatočná dávka, ktorá sa ako prášok a prípadne s pomocnými látkami tlakom pripojí k opísanému granulátu a/alebo peletám. Druhá vrstva obsahuje opísanú spomalene uvoľňovanú komponentu, ktorá sa vytlačí zo zodpovedajúceho granulátu a/alebo pelety.

Počiatočná dávka môže obsahovať 5 - 30 % hmotnostných tilidínmezylátu z celkového obsahu tilidínmezylátu.

Na výrobu uvedených dávkovacích foriem je možné používať farmaceutických pomocných látok známych zo stavu techniky, ako tabletové spojivá, plnidlá, konzervačné prostriedky, prostriedok na nástrek tabliet, prostriedok regulujúci tekutosť, zmäkčovadlo, zosieťujúci prostriedok, disperzný prostriedok, emulgátor, retardačný prostriedok, antioxidyanty a/alebo iné známe nosiče a riedidlá.

Prostriedok podľa vynálezu môže prípadne obsahovať vedľa tilidínmezylátu opiatovo antagonický naloxon. Naloxon zamedzuje zneužívanie závislých od heroínu a znižuje riziko závislosti. K tomu môže prostriedok ešte obsahovať kyselinu citrónovú, kyselinu askorbovú a/alebo ich deriváty, oxid siričitý, nátrijsulfid, nátrijsulfát a/alebo tokoferol, ako i jeho vo vode a v tuku rozpustné deriváty, napríklad tie, ktoré je možné získať pod ochrannou známkou Tocofersolan®, alebo Tocopherolacetát, sulfity, bisulfity a/alebo hydrogensulfity alkalických kovov, kovov alkalických zemín a/alebo iných kovov, PHB-ester, BHA, BHT, galaty ako i nízke masťné kyseliny, ovocné kyseliny, fosforečné kyseliny, kyselina sorbová a/alebo benzoová, ako i ich soli, estery, deriváty a/alebo izoméne zlúčeniny, askorbylpalmitát, lecitín, raz alebo viacnásobne hydroxylované odvodeniny benzénu, kyselina ctyléndiamínottetraoctová a/alebo jej soli, kyselina citrónová, cysteín, L-cysteín, konidendriny, dietylkarbonáty, metyléndioxyfenoly, kefalíny, kyselina β,β-ditiopropionová, bifenyly a/alebo iné deriváty fenylu, čo môže slúžiť na stabilizovanie prostriedku.

Podiel uvoľneného prostriedku podľa vynálezu in vitro predstavuje 5 - 50 % hmotnostných, výhodne 10 - 40 % hmotnostných tilidínmezylátu po jednej hodine, 10 - 75 % hmotnostných, výhodne 20 - 50 % hmotnostných tilidínmezylátu po 2 hodinách, 20 - 95 % hmotnostných, výhodne 30 až 80 % hmotnostných tilidínmezylátu po 4 hodinách, 40 až 100 % hmotnostných, výhodne 50 - 100 % hmotnostných tilidínmezylátu po 8 hodinách, viacej ako 50 %, výhodne viacej ako 60 % hmotnostných tilidínmezylátu po 12 hodinách, viacej ako 70 %, výhodne viacej ako 80 % hmotnos-

tných tilidínmezylátu po 18 hodinách a viacej ako 80 %, výhodne viacej ako 90 % hmotnostných tilidínmezylátu po 24 hodinách, výhodne určené podľa USP, metóda Basket, v 1000 ml 0,1 M HCl.

Ďalej sa pri prostriedku podľa vynálezu absorbuje in vivo po 8 hodinách aspoň 70 - 95 % hmotnostných tilidínmezylátu, po 10 hodinách aspoň 77 - 97 % hmotnostných tilidínmezylátu a po 12 hodinách aspoň 80 - 100 % tilidínmezylátu.

Vynález sa bližšie objasní nasledujúcimi príkladmi bez toho, aby sa tým rozsah vynálezu obmedzoval.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Obsiahnuté látky	mg/tabletu
Tilidínmezylát (bezvodý)	120,0
Naloxon-HCl . 2 H ₂ O	8,80
Zmes laktózy a mikrokryštalickej celulózy (Microcellac 100)	350,00
Polyvinylpyrolidón (Kollidon®25)	50,00
Éter celulózy (Metolose 90 SH 10000)	50,00
Oxid kremičitý (Aerosil)	2,00
Stearát horečnatý	2,00

Komponenty 1 až 6 sa preosievajú a vriace sa zmiešajú. Stearát horečnatý sa tak isto preoseje a zmieša s komponentmi 1 až 6. Prostriedok sa priamo tabletuje. Jadro tablety (celková hmotnosť 582,8 mg) sa po stlačení potiahne vodným filtrom (Opadry®). Hrúbka filmu je pritom variabilná.

Príklad 2

Nasledujúce látky sa použijú na výrobu 1000 tablet [253,64 mg celková hmotnosť, 59,64 mg tilidínmezylátu (zodpovedá 50 mg tilidín-HCl prípadne 44,12 mg tilidínu)]

Obsiahnuté látky	Percentá	Hmotnosť (g)
Tilidínmezylát	23,5	59,64
Naloxon-HCl	1,6	4
Manitol	19,6	50
Bezvodá laktóza	13,8	35
Hydroxymetylcelulóza (Natrosol® 250HX)	10,5	26,6
Hydroxypropylcelulóza (Klucel® HF)	10	25
Cetostearylalkohol	21	53,4

Tilidínmezylát, naloxon-HCl, manitol, laktóza, hydroxyetylcelulóza (15 g ako väzbový prostriedok) sa za sucha zmiešajú. Zmes sa potom zvlhčí 439 g vody až sa získa vlhká granulovacia hmota. Navlhčená zmes sa potom mierne suší pri 60 °C v zariadení Fluid Bed Dryer (FBD), granuluje a preosieva sitom s veľkosťou ôk 12. Granulát sa potom úplne suší vo FBD pri 60 °C, znovu granuluje a preoseje sitom 1,25 mm (veľkosť ôk 16). K teplému granulátu tilidínmezylátu sa pridá tavený cetylstearylalkohol a premieša sa. Zmes sa ochladí v prúde vzduchu, znovu granuluje a preoseje sitom 1,25 mm. Zvyšná hydroxypropylcelulóza (10 g) sa pridá k zmesi a mieša sa s granulátom až má granulát dostatočne silný povlak hydroxypropylcelulózy. Potom sa granulát tlačí na tablety. Tablety sa môžu podľa potreby ešte potiahnuť štandardnými potahovými látkami.

Príklad 3

Obsiahnuté látky	Hmotnosť v gramoch
Tilidínmezylát	119,27
Karboxymetylcelulóza	135
Dioktynátriumsulfosukcinát (Ultrawet 40DS)	7,5
Mastenec	2,5
Stearát horečnatý	1,5
Laktóza	53,75

Dioktynátriumsulfosukcinát sa rozpustí v izopropanole. Karboxymetylcelulóza sa s týmto roztokom zmieša až je zmes homogénna. Zmes sa potom granuluje a preoseje sitom s veľkosťou ôk 16. Granulát sa suší v prúde vzduchu až sa všetok izopropanol odparí. K tomu sa za miešania pridá tilidínmezylát a laktóza. Potom sa pridá stearát horečnatý a mastenec a tak dlho sa mieša, až sa získa homogénna zmes. Napokon sa zmes znovu granuluje a preoseje sitom s veľkosťou ôk 16. Získaný granulát sa potom pretláča na tablety, prípadne sa plní do kapsúl alebo vrecúšok. Množstvo tilidínmezylátu na jednu kapsulu, tabletu alebo jedno vrecúško je 119,27 mg, čo zodpovedá 100 mg tilidínu-HCl a 88,24 mg tilidínu. Vyrobí sa 1000 kusov vždy s celkovou hmotnosťou 319,52 mg.

Príklad 4

Obsiahnuté látky	Hmotnosť v gramoch
Tilidínmezylát	119,27
Naloxon-HCl	8
Polydextróza	20
Hydrogenovaný ricínový olej	15
Cetostearylalkohol	35
Mastenec	3
Stearát horečnatý	1

Tilidínmezylát, naloxon-HCl a hydrogenovaný ricínový olej sa granulujú s polydextrózou a granulát sa preosieva sitom 1,25 mm a suší sa vo FBD pri 60 °C. K tomuto granulátu sa pridá tavený cetostearylalkohol. Táto zmes sa ochladí v prúde vzduchu a znovu sa preoseje sitom 1,25 mm. Ku granulátu sa primieša stearát horečnatý a mastenec a potom sa buď pretláča na tablety alebo sa plní do kapsúl alebo vrecúšok. Táto dávka má 1000 jednotiek s celkovou hmotnosťou 201,07 mg/jednotku. Každá tableta, kapsula alebo vrecúško obsahujú 119,27 mg tilidínmezylátu, čo zodpovedá 100 mg tilidín-HCl a 88,24 mg tilidínu.^o

Príklad 5

Obsiahnuté látky	Hmotnosť v gramoch
Tilidínmezylát	119,27 (zodpovedá 100 mg tilidín-HCl)
Polyvinylpyrolidón	3,4
Akrylová živica (Eudragit® RS)	20
Acetón/izopropanol	q. s.
Cetostearylalkohol	66,6
Stearát horečnatý	2,4
Mastenec	6

Tilidínmezylát a polyvinylpyrolidón (PVP) sa plynule miešajú v zodpovedajúcom zariadení. Eudragit sa rozpustí v acetóne/izopropanole (50 : 50) (granulovacia kvapalina). Táto granulovacia kvapalina sa pomaly pridáva počas miešania tilidínmezylátu a PVP až vznikne vlhká granulovaná hmota. Vzniknutý granulát sa potom suší a preoseje sa sitom s veľkosťou ôk 12. Cetostearylalkohol tavený pri 60 až

70 °C sa pridá k ešte teplému granulátu a mieša sa. Po ochladení sa granulát preoseje sitom 1,7 mm. Potom sa pridá masťenec a stearát horečnatý a premieša sa to. Granulát sa buď pretlačuje na tablety alebo naplňuje do kapsúl alebo vrecúšok.

Príklad 6

Prírodná guma (SMR 20 NR, 1 g) sa rozpustí v priebehu 24 hodín v toluéne (100 ml) pod spätným tokom. Z toho vzniknutý mierne žltý roztok sa ochladí a malá časť nerozpustenej gumy sedimentuje. Tento sedimentačný krok je možné urýchliť centrifugáciou. 12 ml tohto číreho roztoku sa nariedi 10 ml toluénu a použije sa pre ďalší krok spracovania.

Tilidínmezylát (3,05 g), stearát horečnatý (0,58 g), prášok celulózy (0,44 g) a kopolymér etylénvinylacetátu (Vinapas RE 530Z, 5,81 g) sa miešajú a homogenizujú. Táto zmes sa rozotiera s uvedeným roztokom. Získa sa vlhká suspenzia. Tá sa vákuovo suší pri častom rozotieraní. Takto získaná matrica sa môže priamo použiť na tabletovanie.

Príklad 7

238,4 g tilidínmezylátu a 16 g naloxonu-HCl sa zmiešajú so 40 g etylcelulózy a 25 g polyvinylpyrolidónu. Potom sa k tomu pridá 140 g laktózy a 203 g masťenec, navlhčí sa dostatočným množstvom alkoholu, granuluje sa a potom suší. Získaný granulát sa buď pretlačuje na tablety alebo sa plní do kapsúl. Takto vyrobená jednotka dávky obsahuje 238,54 mg tilidínmezylátu (čo zodpovedá 200 mg tilidín-HCl a 176,5 mg tilidínu).

Príklad 8

Obsiahnuté látky	mg/tabletu
Tilidínmezylát (bezvodý)	120,00
Naloxon-HCl . 2 H ₂ O	8,00
Laktóza	308,00
Polyvinylpyrolidón	50,00
Hydroxypropylmetylcelulóza	158,00
Voda, čistená (opäť sa odstráni)	185,00
Stearát horečnatý	6,00

Granulát sa pripraví podľa príkladu 7, ktorý sa po sušení pretlačuje na tablety.

Príklad 9

Dvojvrstvové tablety

Počiatková dávka:

Obsiahnuté látky	Množstvo/kus
Tilidínmezylát	29,81 mg (zodpovedá 25 mg tilidín-HCl)
Naloxon-HCl	2 mg
Laktóza	15 mg
Dikalciumfosfátdihydrát	20 mg
Mikrokryštalická celulóza	24,5 mg
Nátriumkarboxymetylcelulóza	4 mg
Stearát horečnatý	1 mg
Aerosil 200	0,5 mg

Retardujúca dávka:

Obsiahnuté látky	Množstvo/kus
Tilidínmezylát	149,1 mg (zodpovedá 125 mg tilidín-HCl)
Naloxon-HCl	10 mg
Laktóza D20	128,5 mg
Metolóza® 90 Sh-100000	50 mg
Kollidon® 25	5 mg
Grunclak (zelený lak)	25 mg
Voda	5,4 µl
Stearát horečnatý	3,75 mg
Aerosil 200	3,5 mg

Výroba retardujúceho granulátu:

Kollidon® sa rozpustí vo vode a v ňom sa disperguje Grunclak (zelený lak). Tilidínmezylát, naloxon-HCl laktóza a Metolosa® sa dajú do vrstvovo-vírivého granulátora a granulujú sa spolu s vyrobeným roztokom. K získanému granulátu sa pridá stearát horečnatý a Aerosil, a to sa dá do „núteného“ sita 1,0 mm a homogenizuje sa v kontajnerovom miešacom zariadení.

Výroba počiatkovej dávky:

Všetky obsiahnuté látky v počiatkovej dávke sa dajú do „núteného“ sita 0,8 mm a homogenizujú sa v kontajnerovom miešacom zariadení.

Retardujúci granulát s počiatkovou dávkou sa pretláčajú na obežnom tabletovacom stroji za vzniku dvojvrstvových tablet.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Pevný orálny farmaceutický prostriedok s kontrolovanou uvoľňujúcou matricou, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje tilidínmezylát ako účinnú látku.

2. Pevný orálny farmaceutický prostriedok s kontrolovanou uvoľňujúcou matricou podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje tilidínmezylát v množstve zodpovedajúcom 50 až 500 mg tilidín-HCl, pričom výhodné jednotky dávky obsahujú tilidínmezylát v množstve zodpovedajúcom 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg tilidín-HCl.

3. Pevný orálny farmaceutický prostriedok s kontrolovanou uvoľňujúcou matricou podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje kontrolovanú uvoľňujúcu matricu, ktorá obsahuje hydrofilné a/alebo hydrofóbne polyméry, najmä gumu, éter celulózy, ester celulózy, látky na báze proteínov, nylon, polyvinylchlorid, škrob, polyvinylpyrolidón, algináty, polydextrózu, karboxymetylén, akrylové živice, poly(vinylalkoholy), etylénvinylalkohol, kyselinu alginovú a/alebo jej deriváty a/alebo masťné kyseliny, masťné alkoholy, ester glycerínu a masťných kyselín, minerálne oleje a rastlinné oleje, vosky a/alebo polyalkylenglykoly ako retardujúci prostriedok.

4. Pevný orálny farmaceutický prostriedok s kontrolovanou uvoľňujúcou matricou podľa jedného z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je vo forme prášku, granulátu, peliet, sféroidov a/alebo extrudátu, ktoré sa môžu plniť do kapsúl alebo vrecúšok alebo sa tabletujú.

5. Pevný orálny farmaceutický prostriedok s kontrolovanou uvoľňujúcou matricou podľa jedného z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa nasledujúce komponenty alebo sa z nich skladá:

i) počiatočnú účinnú dávku, ktorá obsahuje terapeuticky účinné množstvo tilidínmezylátu ako aktívnu zložku popri fakultatívnych pomocných látkach,

ii) spomalene uvoľňovanú komponentu, ktorá obsahuje terapeuticky účinné množstvo tilidínmezylátu ako aktívnu zložku popri fakultatívnych pomocných látkach.

6. Pevný orálny farmaceutický prostriedok s kontrolovaným uvoľňujúcou matricou podľa nároku 5, **v y z n a - č u j ú c i s a t ý m**, že je vo forme dvojvrstvovej tablety, pričom prvá vrstva je zložená z počiatočnej dávky a druhá vrstva je zložená zo spomalene uvoľňovanej komponenty.

7. Pevný orálny farmaceutický prostriedok s kontrolovaným uvoľňovaním podľa jedného z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako pomocné látky tabletové spojivá, plnidlá, konzervačné prostriedky, prostriedok rozprskávajúci tablety, prostriedok regulujúci tekutosť, mazací prostriedok, zmäkčovadlo, zosieťujúci prostriedok, disperzný prostriedok, emulgátor, retardačný prostriedok, väzbový prostriedok, pomocný prostriedok granulácie, farbivá, aromatické látky, detergenty, tlmivý roztok, protiprilipajúci prostriedok, lubrikant, antioxidanty a/alebo iné známe nosiče a riedidlá.

8. Pevný orálny farmaceutický prostriedok s kontrolovaným uvoľňovaním podľa jedného z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje kombináciu účinnej látky tilidínmezylátu s naloxonom a/alebo jeho farmaceuticky neškodnými soľami.

Koniec dokumentu
