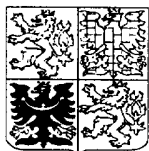


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 736

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1997 - 773**

(22) Přihlášeno: **14.09.1995**

(30) Právo přednosti:
14.09.1994 AU 1994/8149

(40) Zveřejněno: **13.08.1997**
(Věstník č. 8/1997)

(47) Uděleno: **18.04.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14.06.2000**
(Věstník č. 6/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/AU95/00601**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/08252**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/485

A 61 K 47/48

A 61 K 31/167

A 61 K 47/38

(73) Majitel patentu:

SMITHKLINE BEECHAM
PLC, Brentford, GB;

(72) Původce vynálezu:

Chan Shing Yue, Cherrybrook, AU;
James David Charles, West Ryde, AU;
Owen Peter, Berowra, AU;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
110 00;

(54) Název vynálezu:

Pevná farmaceutická léková forma

(57) Anotace:

Popisuje se pevná farmaceutická léková forma s obsahem kodeinu, která dále zahrnuje složku zabraňující extrakci kodeinu filtrací a extrakcí rozpouštědlem, aniž by zabraňovala uvolnění kodeinu v trávicím systému. Vhodné složky zahrnují filmotvorné prostředky, zvláště deriváty celulózy v množství 1 až 10 % hmotnostních a aniontové povrchově aktivní látky v množství 0,1 až 3 % hmotnostní.

CZ 286736 B6

Pevná farmaceutická léková forma

Oblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká pevné lékové formy farmaceutických prostředků, které obsahují kodein.

10

Dosavadní stav techniky

Kodein je derivát morfinu, který se obvykle používá v silných analgetických prostředcích. Prostředky s nízkou dávkou kodeinu, zvláště takové, které kombinují kodein a paracetamol (acetaminofen), jsou v mnoha zemích snadno dostupné bez lékařského předpisu a jsou vysoce užitečnými nástroji pro zvládání silné bolesti.

15

Je možné extrahovat kodein z analgetických produktů a převádět kodein na morfin a heroin. Ačkoliv ve většině případů to není ekonomicky výhodné, může se to stát výhodným, pokud je omezen zdroj ilegálního heroinu a rostou ceny. Postup, vymyšlený pro extrakci kodeinu z legálně získaných produktů a jeho přeměnu na heroin je obecně znám jako „domácí vaření“ („homebake“). Detaily tohoto procesu zde nebudou popisovány, vyjma toho, že počátečním fyzikálním separačním procesem pro extrakci kodeinu z tablet je rozmělnění na kaši, filtrace a extrakce rozpouštědlem.

20

25

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález si klade za cíl poskytnout pevnou farmaceutickou lékovou formu, a zvláště složení formy tablet, která znesnadňuje proces domácího vaření, aniž by se snížila účinnost produktu při řádném použití. Vynález se vyznačuje zahrnutím takových pomocných látek do farmaceutického prostředku s obsahem kodeinu, které interferují s postupem domácího vaření. Tyto pomocné látky s výhodou interferují s krokem fyzikální filtrace a/nebo extrakce kapalinou spíše než s následnými chemickými kroky.

30

35

Vynález poskytuje pevnou farmaceutickou lékovou formu, obsahující analgeticky aktivní množství kodeinu, kde uvedená léková forma dále zahrnuje množství složky, účinné pro zabránění extrakce kodeinu z lékové formy filtrací a/nebo extrakcí filtrátu rozpouštědlem, aniž by se zabránilo uvolňování kodeinu v trávicím systému člověka, přičemž uvedená složka je zvolena z:

40

- a) 1 až 10 % hmotnostních z celkové lékové formy filmotvorného prostředku, a/nebo
- b) od 0,1 do 3 % hmotnostních z celkové lékové formy aniontového povrchově aktivního prostředku.

45

Výhodnými filmotvornými prostředky pro použití v tomto vynálezu jsou celulózoové deriváty a zvláště hydroxypropylmethylcelulóza, methylcelulóza a hydroxypropylcelulóza. Filmotvorné látky by měly být zahrnuty v množství, které narušuje extrakci při procesu domácího vaření, ale nestačí k tomu, aby léková forma v lidském trávicím traktu získala charakter formy s pomalým uvolňováním. V prostředku by tedy mělo být množství menší než 10 %, s výhodou 1 až 10 % a nejvýhodněji 1 až 5 % hmotnostních z celkové lékové formy.

50

Výhodnými aniontovými povrchově aktivními prostředky jsou laurylsulfát sodný, lauryl-ethersulfát sodný a jakýkoliv z alkylarylsulfonátů. Bylo zjištěno, že pro tento účel má vysokou

účinnost laurylsulfát sodný, a proto je zvláště výhodný. Aniontové povrchově aktivní látky jsou s výhodou zahrnuty v množství od 0,1 až 3 % hmotnostních lékové formy.

5 Výhodné jsou prostředky, obsahující jako jedinou účinnou látku kodein nebo pouze kodein a paracetamol.

Zvláště výhodné je, když je pro snížení množství fyzikálního oddělení složek před procesem domácího vaření složka proti domácímu vaření rozptýlena v celém objemu tablety.

10 Další výhodná provedení budou zřejmá z příkladů, které popisují způsoby sestavování kombinovaných kodeinových a paracetamolových tablet se zlepšenou odolností k nezákonné extrakci kodeinu způsobem domácího vaření.

15 Příklady provedení vynálezu

Každý z prostředků, které se uvádějí v příkladech, má podobné základní složení, ke kterému se přidá složka proti domácímu vaření (anti-homebake ingredient). Tablety mohou dále být pokryty filmem, který obsahuje filmotvorný prostředek na bázi derivátu celulózy, přičemž množství
20 použité potahovací látky způsobí přírůstek hmotnosti mezi 2 % až 5 % hmotnosti tablety. Je však výhodné, když tablety obsahující aniontovou povrchově aktivní látku nejsou potaženy filmem, protože předběžné testování ukazuje, že tato kombinace může být ve skutečnosti méně účinná než samotná aniontová povrchově aktivní látka.

25 Základní složení prostředku je následující:

Aktivní složky	– paracetamol 500 mg/tablet a fosfát kodeinu 8 mg/tab
Vazná látka (binder)	– např. Povidone K 25 až 3 až 8 % hmotnostních nebo kukuřičný škrob 5 až 15 % hmotnostních
30 Látka pro usnadnění rozpadávání (disintegrant)	– např. glykolát sodného škrobu 3 až 8 % hmotnostních
Kluzná látka	– např. stearan hořečnatý 0,5 až 1,5 % hmotnostních nebo kyselina stearová 1 až 3 % hmotnostní
35 Látky pro zlepšení tokových vlastností (flow aid)	– např. koloidní oxid křemičitý 0,2 až 1 % hmotnostní nebo talek 1 až 3 % hmotnostní
Ředící látky	– např. škrob nebo laktóza jako objemotvorné látky

Povidone K25 je polyvinylpyrrolidon s molekulovou hmotností přibližně 30 000.

40

Příklad 1

Fosfát kodeinu a složky proti domácímu vaření – aniontové povrchově aktivní látka nebo derivát celulózy – ve výše uvedených množstvích se v suchém stavu přimíchá do předem granulovaného
45 paracetamolu. Granulát je potom slisován do tablet za použití běžného tabletovacího stroje. Jestliže je složkou proti domácímu vaření derivát celulózy, stlačené tablety jsou pokryty filmem obsahujícím filmotvorný prostředek na bázi celulózy s hmotnostním přírůstkem 5 %.

Příklad 2

Aktivní složky, vazná látka, prostředek pro rozpadání granulí a složka proti domácímu vaření – aniontová povrchově aktivní látka nebo celulózový filmotvorný prostředek – ve výše uvedených množstvích jsou prosátý a přidány do mixéru/granulátoru s vysokými střížnými silami. Po předmixování jsou materiály granulovány a potom částečně sušeny v sušárně s fluidními ložem. Částečně vysušený produkt je prosát a vrácen do sušárny s fluidním ložem pro konečné sušení. Vysušené granule jsou smíseny s kluznou látkou a látkou pro zlepšení tokových vlastností (v případě potřeby) a potom stlačeny do tablet. Jestliže je složkou proti domácímu vaření derivát celulózy, tablety jsou pak pokryty filmem na bázi celulózového filmotvorného prostředku na 5 % přírůstek hmotnosti.

Při legálním použití produktu je prostředek proti domácímu vaření navržen tak, aby se uvolnil z tablety a neměl žádný účinek na působení nebo rychlost uvolňování kodeinu. In vitro však mají tyto složky specifické vlastnosti, které umožňují narušit určité kroky v procesu nelegální extrakce kodeinu.

Zahrnutí přídavných látek v tabletách s obsahem kodeinu podle vynálezu interferuje s procesem domácího vaření větší potřebu času pro zpracování a/nebo snížením účinnosti extrakce. Přídavné látky mohou zvláště zvýšit čas, potřebný pro filtraci kaše a/nebo mohou emulgovat dvě fáze v extrakčním kroku kapalina – kapalina, takže oddělení dvou vrstev je neúčinné.

V případě celulózových filmotvorných látek nebo aniontové povrchově aktivní látky by měly být zvolené složky dostatečně rozpustné ve vodě, aby nezůstaly při rozpouštění kodeinu z kaše drcených tablet v pevné fázi. Filmotvorné látky interferují s procesem domácího vaření tím, že při kontaktu s vodou vytvoří gel, vážou se na vodnou fázi a ucpou filtrační zařízení a rovněž inhibují extrakci kodeinu rozpouštědlem. Aniontové povrchově aktivní látky působí při extrakci rozpouštědlem emulgaci rozpouštědla a kapalných fází.

Bylo zjištěno, že přidání 2,5 % hmotnostních hydroxymethylpropylcelulózy do prostředku ve formě tablet podle vynálezu sníží extrakci kodeinu přibližně o 45 až 65 %. Laurylsulfát sodný pak při přídatku v množství 0,9 % hmotnostních sníží extrakci o přibližně 25 %, a při přídatku v množství 2,5 % o více než 90 %.

Je zvláště výhodné, když složka proti domácímu vaření je rozdělena v celém objemu tablety, aby se snížila možnost fyzikálního oddělení složek před procesem domácího vaření.

I když byla popsána zvláštní provedení tohoto vynálezu, odborníkům v oboru bude zřejmé, že budou možné i jiné speciální formy provedení vynálezu, aniž by došlo k odchýlení se od jeho podstaty. Předkládaná provedení a příklady mají být tedy pokládány ve všech ohledech za ilustrativní a nikoliv omezující a předmět vynálezu má být vymezen uvedenými nároky, zahrnujícími také všechny změny, které se mohou vyskytnout v rámci jejich významu nebo rozsahu ekvivalence.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Pevná farmaceutická léková forma, obsahující analgeticky aktivní množství kodeinu a případně paracetamol, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje účinné množství složky, zabraňující extrakci kodeinu z lékové formy filtrací a/nebo extrakcí filtrátu rozpouštědlem, aniž by zabránila uvolňování kodeinu v trávicím traktu člověka, přičemž uvedená složka je zvolena z:

10

a) od 1 do 10 % hmotnostních z celkové lékové formy filmotvorného prostředku, a/nebo

b) od 0,1 do 3 % hmotnostních z celkové lékové formy aniontové povrchově aktivní látky.

15

2. Pevná farmaceutická léková forma podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že touto lékovou formou je tableta.

20

3. Pevná farmaceutická léková forma podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že uvedená složka je rozptýlena v celém objemu tablety.

25

4. Pevná farmaceutická léková forma podle některého z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že uvedenou složkou je filmotvorný prostředek na bázi derivátu celulózy.

30

5. Pevná farmaceutická léková forma podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že filmotvorný prostředek je zvolen z hydroxypropylmethylcelulózy, methylcelulózy a hydroxypropylcelulózy.

35

6. Pevná farmaceutická léková forma podle nároku 4 nebo 5, **vyznačující se tím**, že uvedený filmotvorný prostředek je přítomen v množství 1 až 5 % hmotnostních z lékové formy.

40

7. Pevná farmaceutická léková forma podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že uvedenou složkou je aniontová povrchově aktivní látka v množství od 0,1 do 3 % hmotnostních z lékové formy.

8. Pevná farmaceutická léková forma podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že aniontová povrchově aktivní látka je zvolena z laurylsulfátu sodného, laurylethersulfátu sodného nebo alkylarylsulfonátu.

45

9. Pevná farmaceutická léková forma podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že uvedenou aniontovou povrchově aktivní látkou je laurylsulfát sodný.

50

Konec dokumentu
