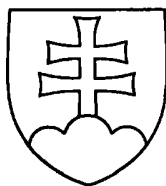


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1255-2000

- (22) Dátum podania: 16.02.1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9802143
(32) Dátum priority: 23.02.1998
(33) Krajina priority: FR
(40) Dátum zverejnenia: 12.02.2001
(86) Číslo PCT: PCT/EP99/00994, 16.02.1999

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

A 61K 9/16
A 61K 9/20
A 61K 9/48
A 61K 47/14
A 61K 47/26

(71) Prihlasovateľ: MERCK PATENT GmbH, Darmstadt, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Saslawski Olivier, Lyon, FR;
Giet Philippe, Lyon, FR;
Michel Dominique, Lyon, FR;
Hulot Thierry, Lyon, FR;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Galenická forma na orálne podávanie s okamžitým a predĺženým uvoľňovaním obsahujúca činidlo podporujúce absorpciu a použitie tohto činidla podporujúceho absorpciu

(57) Anotácia:
Galenická forma na orálne podávanie umožňujúca zlepšenú absorpciu transmembránovou alebo paracelulárnou cestou v gastrointestinálnom trakte účinných látok, ktoré sú hydrofilné alebo ionizovateľné vo fyziologickom prostredí, obsahuje aspoň jednu účinnú látku, činidlo podporujúce absorpciu s hodnotou hydrofilne lipofilnej rovnováhy väčšej ako 8. Činidlom podporujúcim absorpciu je aspoň jedna lipidová látka zo súboru zahŕňajúceho polysorbáty; étery polyoxyetylénu a alkylu; estery polyoxyetylénu a mastných kyselín; mastné kyseliny; mastné alkoholy; žľčovú kyselinu a ich soli s farmaceuticky prijateľnými kationmi; estery alkanolu s 1 až 6 atómami uhlíka s mastnými kyselinami; estery polyolu s mastnými kyselinami, pričom polyol obsahuje 2 až 6 hydroxylových funkčných skupín a polyglykolyzované glyceridy, spolu s jedným alebo s niekoľkými farmaceuticky prijateľnými excipientmi za vylúčenia farmaceutických dávkovacích foriem obsahujúcich captopril.

Galenická forma na orálne podávanie s okamžitým a predĺženým uvoľňovaním, obsahujúca činidlo podporujúce absorpciu a použitie tohto absorpciu podporujúceho činidla

Oblasť techniky

Vynález sa týka galenickej formy na orálne podávanie, obsahujúcej jednu alebo niekoľko účinných látok, ktoré sú hydrofilné alebo ionizovateľné vo fyziologickom prostredí v kombinácii s jedným alebo s niekoľkými excipientmi. Tieto galenickej formy sú s výhodou pevné, ako sú tablety alebo želatínové kapsuly. Galenickej prostriedky podľa vynálezu sú osobitne výhodné v tom, že umožňujú zlepšenú absorpciu účinných látok, ktoré sú hydrofilné a/alebo ionizovateľné vo fyziologickom prostredí transmembránovou alebo paracelulárnou cestou vplyvom zvláštneho zloženia excipientov.

Doterajší stav techniky

K absorpcii orálne podávaných účinných látok dochádza hlavne transmembránovou alebo paracelulárnou cestou prostredníctvom sliznicových membrán zažívacieho traktu. V prípade účinných látok, ktoré sú hydrofilné alebo ionizovateľné vo fyziologickom prostredí, dochádza k absorpcii prevážne paracelulárnou cestou. Z toho dôvodu je biologická dostupnosť účinnej látky tohto typu veľmi nízka, pretože kinetika absorpcie je veľmi pomalá. Veľa autorov študovalo podrobnejšie kinetiku absorpcie účinných látok vo forme vápenatých solí a dospeli k poznatku, že transport týchto látok paracelulárnou cestou je veľmi obmedzený: zdá sa, že vápenaté soli upchávajú kanálky, existujúce medzi bunkami, ktoré zaistujú transport paracelulárnou cestou (napríklad P. Artursson a C. Magnusson, J. Pharm. Sci. 79, str. 595, 1990 a S.G. Milton a C.P. Knutson, J. Cell. Physiol. 144, str.498, 1990).

Použitie rôznych excipientových systémov, obsahujúcich kvapalnú alebo amfifilnú zlúčeninu, ako sú semisyntetické glyceridy, na podporu absorpcie účinných látok, je v odbore bohato zastúpené (napríklad patentové spisy číslo WO 93/00891, EP 67066, WO 95/08983, WO 94/23 733 a WO 96/21 439). Všetky tieto formulácie podľa doterajšieho stavu techniky sú však zamerané na zlepšenie biologickej dostupnosti lipofilných aktívnych látok. Okrem toho formulácie v podobe tabliet, granúl alebo mikrogranúl, neumožňujú vždy riadenie kinetiky uvoľňovania.

To môže viesť k intenzívnemu nárastu koncentrácie v plazme, ku ktorému veľmi často dochádza, v prípade zlúčenín majúcich krátky polčas životnosti, rýchlym poklesom týchto hladín na hodnoty pod terapeutickým prahom. Na udržanie liečebného účinku pre medikáciu je potom nutné znásobiť počet dávok.

Riadenie absorpcie účinných látok v zažívacom trakte však zaručuje účinnosť použitej liečby. Okrem toho riadenie uvoľňovania (pri zachovaní optimalizovanej absorpcie) umožňuje lepšie terapeutické krytie a zlepšenú znášateľnosť a komfort liečby. Je preto možné znižovať počet dávok liekov a tým komfort liečby zaručovať. To je podstatné v prípade dlhodobého liečenia alebo až chronických porúch alebo patológií.

Podstata vynálezu

Galenická forma na orálne podávanie umožňujúca zlepšenú absorpciu transmembránovou alebo paracelulárnou cestou v gastrointestinálnom trakte účinných látok, ktoré sú hydrofilné alebo ionizovateľné vo fyziologickom prostredí, spočíva podľa vynálezu v tom, že obsahuje aspoň jednu účinnú látku, činidlo podporujúce absorpciu s hodnotou hydrofilne lipofilnej rovnováhy väčšou ako 8, pričom absorpciu podporujúcim činidlom je jedna alebo niekoľko lipidových látok volených zo súboru za-

hŕňajúceho polysorbáty; étery polyoxyetylénu a alkyly; estery polyoxyetylénu a mastných kyselín; mastné kyseliny; mastné alkoholy; žľčové kyseliny a ich soli s farmaceuticky prijateľnými katiónmi; estery alkanolu s 1 až 6 atómami uhlíka s mastnými kyselinami; estery polyolu s mastnými kyselinami, pričom polyol obsahuje 2 až 6 hydroxylových funkčných skupín a polyglykolyzované glyceridy, spolu s jedným alebo s niekoľkými farmaceuticky prijateľnými excipientmi za vylúčenia farmaceutických dávkovacích foriem obsahujúcich captopril.

Galenické formy podľa vynálezu umožňujú zlepšovať absorpciu účinných látok, ktoré sú hydrofilné a/alebo ionizovateľné vo fyziologickom prostredí, riadenie kinetiky uvoľňovania a uchovania úrovne absorpcie aj v prípade pevných farmaceutických foriem, ako sú tablety, želatínové kapsuly alebo mikrogranuly.

Hoci sa galenické formy podľa vynálezu hodia osobitne na podávanie účinných látok, ktoré sú hydrofilné a/alebo ionizovateľné vo fyziologickom prostredí, hodia sa tiež na podávanie lipofilných látok.

Farmaceutické dávkovacie formy podľa vynálezu zaručujú výtečnú reprodukovateľnosť výsledkov tým, že dovoľujú zvýšené riadenie rýchlosti uvoľňovania účinnej látky počas fázy predĺženého uvoľňovania účinnej látky. Pri použití farmaceutických dávkovacích foriem podľa vynálezu je možné optimalizovať dostupnosť účinných látok v tele tým, že sa prihliadne na toleranciu jedinca pre účinnú látku a na farmakokinetický a metabolický profil účinnej látky.

Tablety podľa vynálezu sú navyše výhodné z hľadiska formulácie účinných látok, pretože rozumná voľba excipientov umožňuje výrobu tabliet s vysokými koncentráciami účinných látok.

Vynález sa osobitne týka orálne podávaných galenických foriem obsahujúcich účinnú látku, ktorá je hydrofilná a/alebo ionizovateľná vo fyziologickom prostredí, pretože činidlo, podporujúce absorpciu má HLS (hodnotu hydrofilne/lipofilnej rovnováhy) vyššiu ako 8 a jeden alebo niekoľko farmaceuticky prijateľných excipientov.

Galenické formy, obsahujúce captopril ako účinnú látku, sú však z rozsahu vynálezu vylúčené.

Podľa vynálezu je činidlom podporujúcim absorpciu jedna alebo niekoľko lipidových látok volených zo súboru zahŕňajúceho polysorbáty; étery polyoxyetylénu a alkylu; estery polyoxyetylénu a mastných kyselín; mastné kyseliny; mastné alkoholy; žlčové kyseliny a ich soli s farmaceuticky prijateľnými kationmi; estery alkanolu s 1 až 6 atómami uhlíka s mastnými kyselinami; estery polyolu s mastnými kyselinami, pričom polyol obsahuje 2 až 6 hydroxylových funkčných skupín; polyglykolyzované glyceridy.

Tieto lipidové látky sú prírodného alebo syntetického pôvodu alebo sú získané semisynteticky. Značná časť je obchodne dostupná alebo je možné ich ľahko pripraviť z obchodne dostupných produktov.

Hoci nie je zámerom autorov obmedzovať vynález na akýkoľvek mechanizmus pôsobenia, predpokladá sa, že pôsobením na povrchové napätie biologických kvapalín pôsobia tieto látky na kontaktné membrány buniek sliznicových membrán zažívacieho ústrojenstva. V každom prípade sa predpokladá, že činidlo, podporujúce absorpciu, vytvára in situ prostredí, ktoré modifikuje lipofilickosť.

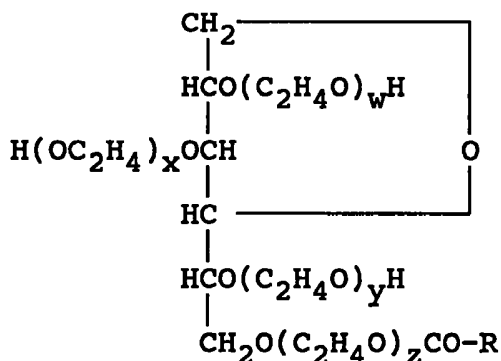
Polysorbáty sú estery mastných kyselín polyetoxylovaného sorbitánu. Polyetoxylovaný sorbitán je vo forme polyetoxylova-

ného sorbitolu a anhydridov polyetoxylovaného sorbitolu. Výrazom "polysorbát" sa označujú mono- a polyestery mastných kyselín. S výhodou sa ako polysorbáty používajú podľa vynálezu monoestery, diestery alebo triestery nasýtených alebo nenasýtených mastných kyselín, v ktorých majú mastné kyseliny s výhodou 8 až 22 atómov uhlíka, výhodnejšie 12 až 18 atómov uhlíka.

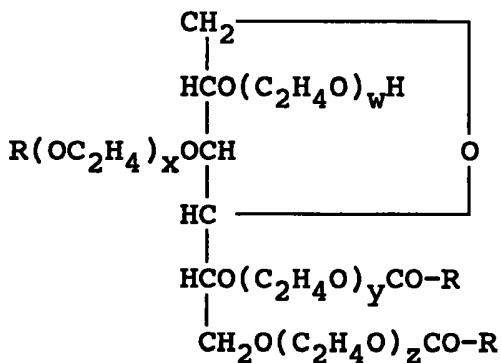
Osobitne sa používajú monolaurát, monopalmitát, monostearát a tristearát, monooleát a monoizostearát.

Použité polysorbáty sú s výhodou produkty esterifikácie mastných kyselín s kopolymérom molekuly sorbitolu alebo jedného z ich anhydridov a s 3 až 30 molekulami etylénoxidu.

Monoester a triester majú napríklad štruktúrny vzorec:



polyetoxylovaný sorbitán monoester



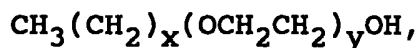
polyetoxylovaný sorbitán triester,

kde znamená R zvyšok mastnej kyseliny a x, y, z a w čísla, ktorých súčet je 3 až 30, s výhodou 4 až 20.

Všeobecne sa používajú polysorbáty, ktorých molekulová hmotnosť je 450 až 2000, výhodnejšie 500 až 1900.

Také polysorbáty sú obchodne dostupné, najmä pod obchodným názvom Tween^R.

Étery polyoxyetylénu a alkyly majú všeobecný vzorec:

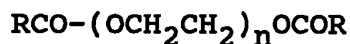


kde znamená x číslo 8 až 22, s výhodou 12 až 18 a y číslo 10 až 60. Príkladne sa ako tieto zlúčeniny uvádzajú monocetyléter polyetylénglykolu, monolauryléter polyetylénglykolu, monooleyléter polyetylénglykolu a monostearyléter polyetylénglykolu. Tieto zlúčeniny sú obchodne dostupné, najmä pod obchodným názvom Brij^R.

Estery polyoxyetylénu a mastných kyselín sú buď monoestery mastných kyselín všeobecného vzorca:



kde znamená R zvyšok mastnej kyseliny a n polymeračný stupeň polyetoxylovaného reťazca, alebo diestery mastnej kyseliny všeobecného vzorca:



kde R a n majú hore uvedený význam, alebo zmes uvedených monoesterov a diesterov. Tieto zlúčeniny sa zvyčajne pripravujú zo zodpovedajúcich mastných kyselín a polyetylénglykolov.

Polyetylénglykoly, použité ako východiskové látky, majú rôzne stredné molekulové hmotnosti 100 až 7000, s výhodou 150 až 6000. Východiskové mastné kyseliny sú nasýtené alebo nena-

sýtené a všeobecne majú 8 až 22 atómov uhlíka, výhodnejšie 12 až 18 atómov uhlíka. Estery polyoxyetylénu a mastné kyseliny sú najmä obchodné produkty spoločnosti AKZO-NOBEL.

Mastné alkoholy, ktoré je možné podľa vynálezu použiť, sú nasýtené alebo nenasýtené a majú s výhodou 8 až 22 atómov uhlíka, výhodnejšie 12 až 18 atómov uhlíka.

Mastné kyseliny sú nasýtené a nenasýtené a majú s výhodou 8 až 22 atómov uhlíka alebo výhodnejšie 12 až 18 atómov uhlíka.

Žlčové kyseliny sú pracovníkom v odbore známe. Ako výhodné žlčové kyseliny sa uvádzajú glykocholová a taurodeoxycholová kyselina. V rámci vynálezu môže podporne činidlo obsahovať soľ žlčovej kyseliny, získanú reakciou tejto kyseliny s farmaceuticky prijateľnou zásadou. Osobitne výhodné sú soli alkalických kovov a kovov alkalických zemín, ako je glykocholát sodný.

Ako činidlá, podporujúce absorpciu, je možné tiež použiť estery alkanolov s 1 až 6 atómami uhlíka s mastnými kyselinami. Pre tieto estery sa s výhodou používajú hore uvedené mastné kyseliny.

Estery polyolu sa získajú kondenzáciou jednej alebo niekoľkých hore definovaných mastných kyselín s polyolom obsahujúcim 2 až 6 hydroxylových funkčných skupín. Z týchto esterov, sú osobitne výhodné estery získané esterifikáciou glykolov, polyglycerolov, sorbitolu alebo ich anhydridov. Ako glykol sa uvádza propylénglykol.

Estery sorbitolu alebo jeho anhydridov s jednou alebo s niekoľkými mastnými kyselinami sú estery mastných kyselín sorbitánu, najmä s obchodným názvom Span^R.

Polyglykolované glyceridy sú zmesi glyceridov mastných kyselín a esterov polyoxyetylénu s mastnými kyselinami. V týchto zmesiach sú mastné kyseliny nasýtené alebo nenasýtené s 8 až 22 atómami uhlíka, napríklad s 8 až 12 alebo s 16 až 20 atómami uhlíka. Glyceridy sú monoglyceridy, diglyceridy alebo triglyceridy alebo ich zmesi v akýchkoľvek pomeroch. Polyglykolované glyceridy sú obchodné produkty najmä spoločnosti Gattefosse pod obchodnými názvami Labrafil^R, Labrasol^R a Gélucire^R.

Podľa vynálezu je nezbytné, aby činidlo, podporujúce absorpciu, malo HLB vyšší ako 8. S výhodou je HLB väčší ako 10; výhodnejšie 12 až 16. Pripomína sa, že keď sa skladá činidlo, podporujúce absorpciu, zo zmesi niekoľkých lipidových látok, musí mať zmes týchto látok hodnotu HLB vyššiu ako 8.

Výhodnými galenickými formami podľa vynálezu sú látky, pre ktoré sa absorpciu podporujúce činidlo skladá z aspoň jedného polyglykolovaného glyceridu, osobitne najmenej jedného polyglykolovaného glyceridu majúceho HLB 12 až 16.

S výhodou sa absorpciu podporujúce činidlo skladá, v kombinácii s jedným alebo s niekoľkými polyglykolovanými glyceridmi, z esteru sorbitánu s jednou alebo s niekoľkými mastnými kyselinami. Napríklad sa absorpciu podporujúce činidlo skladá zo zmesi jedného alebo niekoľkých polyglykolovaných glyceridov a zo sorbitánesteru s mastnou kyselinou s 8 až 22 atómami uhlíka, s výhodou s mastnou kyselinou s 16 až 20 atómami uhlíka majúcej HLB 12 až 16. Z výhodných esterov sorbitánu sa príkladne uvádza sorbitánmonolaurát, sorbitántrilaurát, sorbitánmonoizostearát, sorbitánmonopalmitát, sorbitánmonostearát, sorbitán sesquiizostearát, sorbitánsesquioleát, sorbitántrioleát a sorbitántristearát.

Ako osobitne výhodné príklady sa uvádzajú:

- činidlo podporujúce absorpciu skladajúce sa z Gelucire^R 44/14;
- činidlo podporujúce absorpciu skladajúce sa zo zmesi Gelucire^R 44/14 a Labrasolu^R;
- činidlo podporujúce absorpciu skladajúce sa zo zmesi Gelucire^R 44/14, Labrasolu^R a esteru sorbitánu s nenasýtenou mastnou kyselinou s 16 až 20 atómami uhlíka, ako je sorbitántrioleát.

Pripomína sa, že lipidové látky, tvoriace činidlá podporujúce absorpciu, môžu tiež pôsobiť ako mazadlá, namáčadlá, zahusťovadlá alebo zmäkčovadlá.

Glycerylmonostearát a glycerylpalmitostearát majú dobrú mazáciu schopnosť. Glycerylmonostearát a estery mastných kyselín polyetoxylovaného sorbitánu pôsobia ako namáčadlá a mastné alkoholy s 16 až 20 atómami uhlíka a mastné kyseliny (kyselina stearová, cetylalkohol), glycerolpalmitostearát a všeobecnejšie niektoré glyceridy mastných kyselín spolu s monoglyceridmi, diglyceridmi a triglyceridmi sú takisto zahusťovadlami. Rovnakým spôsobom pôsobia triglyceridy so stredným alebo krátkym reťazcom ako zmäkčovadlá.

Konečne estery mastných kyselín a sorbitánu (obchodne dostupné pod názvom Span^R) a estery mastných kyselín polyetoxylovaného sorbitánu (obchodne dostupné pod názvom Tween^R) môžu byť použité ako aditíva, ktoré je možné začleniť do polotuhej matrice na plnenie želatínových kapsúl.

Galenické formy podľa vynálezu sú skôr určené na zlepšovanie absorpcie účinných látok, ktoré sú hydrofilné a/alebo ionizovateľné vo fyziologickom prostredí, zodpovedajúcim aspoň jednej nasledujúcej definícii:

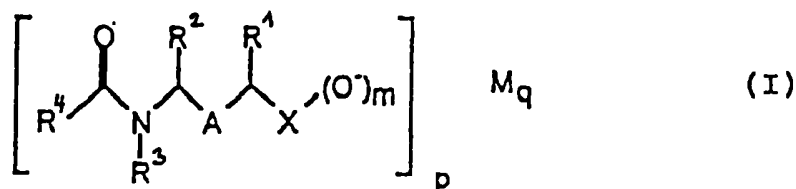
(A) účinné látky obsahujúce aspoň jednu a všeobecne dve funkčné skupiny volené zo súboru zahŕňajúceho funkčnú skupinu kyseliny karboxylovej, sulfónovej, fosforečnej, fosfónovej, fos-

fínovej a fenolu vo voľnej forme alebo v ionizovanej forme s farmakologicky prijateľnými katiónmi;

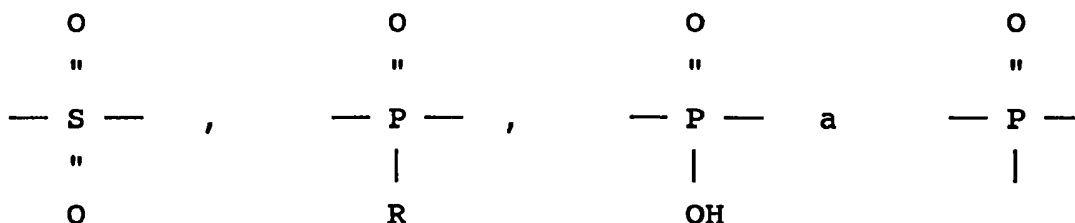
(B) účinné látky obsahujúce aspoň jednu a všeobecne dve funkčné skupiny volené zo súboru zahŕňajúceho funkčné skupiny kyseliny sulfónovej, fosforečnej, fosfónovej a fosfínovej vo voľnej forme alebo ionizovanej forme s farmakologicky prijateľnými katiónmi;

(C) účinné látky vo forme vápenatých solí;

(D) účinné látky všeobecného vzorca (I)



kde X je volený zo súboru zahŕňajúceho

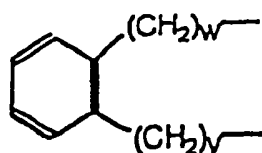


kde znamená

R skupinu alkylovú s 1 až 7 atómami uhlíka,

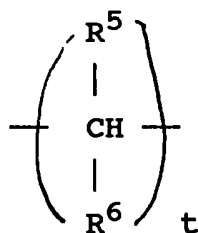
R¹, R², a R³ atóm vodíka a alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka a

A skupinu všeobecného vzorca:



kde znamená v a w 0, 1, 2

alebo skupinu všeobecného vzorca



kde znamená

R^5 , R^6 od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 14 atómami uhlíka a heteroarylovú skupinu volenú zo súboru zahrňajúceho skupinu furylovú, tienylovú a tiazolylovú, pričom skupina arylová a heteroarylová má prípadne jeden až tri substituenty volené zo súboru zahrňajúceho alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, atóm halogénu a trifluórmetylovú skupinu a t 1 až 3, R^4 atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, skupinu trifluórmetylovú, arylovú skupinu s 6 až 14 atómami uhlíka a heteroarylovú skupinu volenú zo súboru zahrňajúceho skupinu furylovú, tienylovú a tiazolylovú, pričom arylová a heteroarylová skupina má prípadne jeden až tri substituenty volené zo súboru zahrňajúceho alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, atóm halogénu a trifluórmetylovú skupinu,

M jednomocný kov (sodík, draslík, lítium) alebo dvojmocný kov (vápnik, horčík, stroncium, zinok),

m 1 alebo 2,

p = 1 až 2 a q = 1 až 2, pričom p a q sú ten druhu, že je zaručená elektrická neutralita soli.

Z týchto zlúčenín sú osobitne výhodné zlúčeniny, hore uvedeného všeobecného vzorca, kde znamená X skupinu



pričom sa uvádzajú nasledujúce zlúčeniny:

3-acetylamino-1-propánsulfonát vápenatý (alebo kalciumacamprosát)

3-(2-(metyl)propanoylamino)propánsulfonát vápenatý

3-(2-(metyl)propanoylamino)propánsulfonát horečnatý

3-(butanoylamino)propánsulfonát vápenatý

3-(butanoylamino)propánsulfonát horečnatý

3-(acetylamino)pentánsulfonát vápenatý

3-(pentanoylamino)propánsulfonát vápenatý

3-(benzoylamino)propánsulfonát vápenatý

3-(benzoylamino)propánsulfonát horečnatý

3-(acetylamino)propánsulfonát strontnatý

-(2-(metyl)propanoylamino)propánsulfonát zinečnatý

3-(2-(metyl)propanoylamino)propánsulfonát strontnatý

3-(3-(metyl)propanoylamino)propánsulfonát vápenatý

3-(3-(metyl)butanoylamino)propánsulfonát horečnatý

3-(2,2-(dimetyl)propanoylamino)propánsulfonát vápenatý

3-(2,2-(dimetyl)propanoylamino)propánsulfonát horečnatý

3-(acetylamino)-2-metylpropánsulfonát vápenatý

3-(acetylamino)-3-metylpropánsulfonát vápenatý

3-(acetylamino)-3-metylpropánsulfonát horečnatý

3-(acetylamino)-1-metylpropánsulfonát vápenatý

3-(acetylamino)-2-fenylpropánsulfonát vápenatý

2-(2-acetylaminometyl)fenylmetánsulfonát vápenatý

N-(metyl-3-)acetylamino)propánsulfonát vápenatý

3-(acetylamino)propyl)etylfosfinát vápenatý

3-(acetylamino)-2-dimetylpropánsulfonát vápenatý

3-(trifluórmetylkarbonyl)propánsulfonát vápenatý;

(E) účinné látky, ktorými sú guanidíny alebo guanylguanidíny ako metformín alebo ktorákoľvek z jeho farmaceuticky prijateľných solí a najmä metformínhydrochlorid;

(F) účinné látky, ktorými sú farmaceuticky prijateľné soli primárnych, sekundárnych a terciárnych amínov, ako sú hydrochloridy hydrobromidy, maleáty, acetáty, sukcináty, propionáty, fumaráty a oxaláty;

(G) účinné látky, ktoré majú vo voľnej forme alebo v ionizovanej forme s farmakologicky prijateľnými kationmi alebo aniónmi, obsiahnutými vo fyziologickom prostredí, rozpustnosť vyššiu ako 100 g, s výhodou vyššiu ako 250 g na liter;

(H) účinné látky, ktoré majú vo voľnej forme alebo v ionizovanej forme s farmakologicky prijateľnými kationmi alebo aniónmi, obsiahnutými vo fyziologickom prostredí, deliaci súčiniteľ D (oktanol/voda) zodpovedajúci vzťahu $\log_{10}D < 0$, s výhodou, $\log_{10}D < -0,5$, výhodnejšie $\log_{10}D < -20$.

Deliaci súčiniteľ D sa určuje obvyklým spôsobom pri použití trepačky ("shake flask").

Do kontajneru obsahujúceho v rovnakom pomere oktanol a vodu (100 ml vody, 100 ml oktanolu) sa vpraví známe množstvo produktu, (pričom množstvo účinnej látky je približne $10^{-3}M$). Zmes sa mieša až do dosiahnutia rovnovážneho stavu produktu medzi obidvoma fázami. Fázy sa oddeľia. Produkt sa môže skúmať v obidvoch fázach rôznymi známymi spôsobmi prispôsobenými účinnej zložke (spektrometricky, chromatograficky). Deliaci súčiniteľ D je daný rovnicou

$$\log D = \log (Coct/Caq)$$

kde znamená

Coct koncentráciu účinnej látky v oktanolovej fáze a

Caq koncentráciu účinnej látky vo vodnej fáze.

Osobitne vhodnou účinnou látkou je metformín a acamprosát a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Farmaceuticky prijateľnými soľami sú soli bežne v odbore používané. Príkladom sú soli kovov alkalických zemín.

Množstvo účinnej látky, obsiahnuté v galenických formách podľa vynálezu, je hmotnostne 0,001 až 95 %, s výhodou 0,01 až 90 % alebo výhodnejšie 0,1 až 90 %.

V závislosti od požadovaného účinku začleňujú pracovníci v odbore do galenických prostriedkov podľa vynálezu väčšie alebo menšie množstvá činidla podporujúceho absorpciu. V obvyklom prípade býva pomer účinnej látky (alebo látok) k činidlu podporujúcemu absorpciu 0,001 až 10, napríklad 0,01 až 10.

Galenické formy podľa vynálezu môžu byť v pevnej forme tabliet alebo želatínových kapsúl. Keď je galenickou formou tableta, je pomer účinnej látky (látok) k činidlu podporujúcemu absorpciu 1 až 10. Keď je galenickou formou želatínová kapsula, je pomer účinnej látky (látok) k činidlu podporujúcemu absorpciu 0,1 až 2.

Tablety podľa vynálezu môžu obsahovať v kombinácii s činidlom podporujúcim absorpciu, jeden alebo niekoľko prídavných excipientov, takže ide o monofázové alebo polyfázové tablety. Pracovníci v odbore volia tieto excipienty podľa požadovaných konečných vlastností, podľa zámeru aplikácie alebo tak, aby sa čelilo nevýhodám spojeným so spôsobom výroby tabliet.

Ako excipienty sa osobitne uvádzajú: riedidlá, spojivá, mazadlá, antioxidanty, farbivá, sladidlá, látky zlepšujúce chuť a činidlá zvyšujúce kyslosť, namáčadlá, hydrofilizačné činidlá, ako sú sorbitol a cyklodextríny, osmotické činidlá, ako mannitol, činidlá upravujúce hodnotu pH, stabilizátory, ako sú trehalóza a mannitol, adsorbenty, chelatačné a sekvestračné činidlá, gastrorezistentné excipienty vytvárajúce povrchový film typu zahrňajúceho acetylftalát a polymetakrylát celulózy.

Ako príklady riedidiel a ich kombinácií sa uvádzajú: uhličitan vápenatý, síran vápenatý, sacharóza, dextráty, dextrín, dextróza, dihydrát fosforečnanu vápenatého, kaolín, uhličitan horečnatý, oxid horečnatý, maltodextrín, celulóza, mikrokryštalická celulóza, sorbitol, škroby, predželatínovaný škrob, mastenec, trikalciumfosfát a laktóza.

Ako spojivá sa príkladne uvádzajú arabská guma, tragakantová živica, guarová živica, algínová kyselina, alginát sodný, karboxymetylcelulóza sodná, dexetrín, želatína, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, tekutá glukóza, kremičitan horečnatý a hlinitý, maltodextrín, povidón, predželatínovaný škrob, škrob a zeín.

Mazadlami sú klzná činidlá (ako bezvodý koloidný silikát, trisilikát horečnatý, kremičitan horečnatý, celulóza, škrob, mastenec alebo trikalciumfosfát) alebo alternatívne činidlá antifrikčné (ako je stearát vápenatý, hydrogenované rastlinné oleje, parafín, stearát horečnatý, polyetylénglykol, benzoát sodný, laurysulfát sodný, kyselina fumarová, kyselina stearová alebo stearát zinočnatý a mastenec).

Ako antioxidanty sa príkladne uvádzajú akékoľvek zlúčeniny zo súboru zahrňajúceho kyselinu askorbovú, askorbylpalmitát, fumarovú kyselinu, propylgalát, askorbát sodný a metabisulfit sodný, alfa-tokoferol, maleínovú kyselinu, butylovaný hydroxytoluén (BHT) a butylovaný hydroxyanizol (BHA).

Ako výhodné namáčačlá sa príkladne uvádzajú:

- dokuzát sodný a laurysulfát sodný, ktoré sú aniónové povrchove účinné látky,
- benzalkóniumchlorid, benzetóniumchlorid a cetrimid, ktoré sú kationové povrchovo účinné látky;
- polyvinylalkohol a sorbitány, ktoré sú neiónové povrchovo účinné látky.

Ako výhodné činidlá upravujúce hodnotu pH sa príkladne uvádzajú kyseliny, ako je kyselina citrónová, chlorovodíková, mliečna, vínna a alkalické činidlá ako monoetanolamín, dietanolamín a trietanolamín, citrát draselný, hydrogenuhličitan sodný, dihydrát citrátu sodného.

Príkladmi adsorbentov sú bentonit, bezvodý koloidný oxid kremičitý, kaolín a kremičitan hlinitý a horečnatý, mikrokryštalická celulóza a celulóza.

Ako chelatačné a sekvestračné činidlá sa príkladne uvádzajú monohydrát citrónovej kyseliny, endetová kyselina, fosforečnan sodný, monosódiumfosfát, citrát draselný, kyselina vínna a dihydrát citrátu sodného.

Množstvo týchto aditív sa v odbore zvyčajne používa. Všeobecne môžu spojivá obsahovať 0,5 až 25 %, alebo ešte lepšie 2 až 5 % hmotnosti tablety.

Mazadlá sa do tabliet začleňujú v hmotnostnom množstve 0,01 až 10 %.

Množstvo gastrorezistentných filmotvorných excipientov je zvyčajne 0,5 až 9 %, vzťahnuté na hmotnosť tablety.

Tieto tablety môžu byť nepotiahnuté, s výhodou sú však potiahnuté filmovým povlakom. Tento filmový povlak umožňuje odstrániť nepríjemné chuti tým, že chuť maskuje. Môže sa podieľať na modifikácii uvoľňovania účinnej látky a/alebo podporujúceho činidla. Gastrorezistentný filmový povlak umožňuje zabrániť akémukoľvek uvoľňovaniu v žalúdku; filmový povlak, ktorý je viac hydrofóbny a necitlivý na kolísanie hodnoty pH, prispieva viac k predĺženiu kinetiky rozpúšťania. Podľa toho, čo sa má filmovým povlakom dosiahnuť volia pracovníci v odbore filmotvorné činidlo z nasledujúcich kategórií: deriváty celulózy, ako je hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC), etylcelulóza, acetoftalát celulózy, acetopropionát celulózy, trimelliát celulózy, polyméry a kopolyméry metakrylovej kyseliny a ich deriváty. Filmotvorné činidlo môže byť doplnené o:

- zmäkčovadlá (ako sú polyoxyetylénglykoly s vysokou molekulovou hmotnosťou, estery polykyselín, ako je kyselina citrónová a ftalová;

- plnidlá (ako sú mastenec, oxidy kovov ako je oxid tita-
ničitý),
- farbivá používané a schválené pre farmaceutické a potra-
vinové účely.

Tablety podľa vynálezu sa zvyčajne pripravujú spôsobmi zahrňajúcimi granuláciu nasledovanú lisovaním. Spôsob výroby podľa vynálezu sa skladá z nasledujúcich stupňov:

- a) príprava granúl účinnej látky z práškovitej zmesi účinnej látky, do ktorej môže byť pridané činidlo podporujúce absorpciu, s výhodou v tekutej forme, činidlo modifikujúce kinetiku rozpúšťania, spojivo a ktorýkoľvek ďalší excipient, ktorý pracovníci v odbore považujú za potrebný. Vytvorené granuly sa nazývajú vnútorné fázy;
- b) prípadne príprava práškovitej zmesi nazývanej vonkajšia fáza, obsahujúca napríklad kohézne činidlá, klzné látky a mazadlá;
- c) kombinácia vonkajšej a vnútornej fázy zmiešaním, pričom sa pripomína, že všetky zložky vonkajšej fázy môžu byť pridané a zmiešané s excipientmi vnútornej fázy počas prípravy granúl na lisovanie.
- d) vytvorenie tablety zlisovaním zmesi.

Stupeň (a) zahrňa granuláciu práškov amorfných a kryštalických častíc. Táto granulácia sa vykonáva známym spôsobom a napríklad spôsobom mokrej granulácie.

Spôsob granulácie zahrňa päť zásadných krokov: (i) zmiešanie rôznych látok za sucha, (ii) navlhčenie, (iii) vlastnú granuláciu, (iv) vysušenie a (v) dodanie rozmerov.

Miešanie za sucha spočíva v miesení práškovitých excipientov vstupujúcich do zloženia granúl.

Namáčanie spočíva v pridávaní do práškovitej zmesi rôznych zložiek namáčania kvapaliny, ktorou môže byť voda alebo vodný alebo organický roztok spojiva alebo alkohol. Používa sa hnetáč planétového, valčekového, výčnelkového alebo vírivého typu alebo miesičového granulátoru rýchleho typu.

V stupni (a) je vhodnou namáčacou kvapalinou voda alebo alkohol, alebo vodný alebo organický roztok spojiva, ako je v odbore všeobecne odporúčané. Podľa osobitne výhodného rozpracovania sa ako namáčacia kvapalina na granuláciu používa absorpciu podporujúce činidlo.

Suší sa v peci alebo v sušičke s fluidizovanou vrstvou, alebo mikrovlnou.

Podľa výhodného rozpracovania vynálezu sa veľkosť určuje priechodom sita s veľkosťou oka 0,5 až 1,5 mm, s výhodou 0,8 až 1,5 mm. Výhodnou veľkosťou oka je 1,25 mm.

Vynález nie je však obmedzený na granuláciu za mokra. Pracovníci v odbore sú schopní použiť aj iných spôsobov granulácie, ako je granulácia za sucha.

Posledným stupňom (d) je lisovanie tabliet na rotačnom alebo podávacom stroji.

Galenické formy podľa vynálezu môžu byť tiež v podobe želatínových kapsúl alebo z akéhokoľvek iného náhradného materiálu, ktorý môže byť monolitický, monofázový alebo polyfázový. Obsahom želatínovej kapsuly je matrica polotuhého typu. V tejto matrici môže byť účinná zložka obsiahnutá v rozpustenom stave alebo ako suspenzia. Matrica sa skladá z hore opísaného činidla podporujúceho absorpciu účinnej látky a prípadne z jedného alebo z niekoľkých ďalej opísaných excipientov na dodanie potrebných vlastností na predchádzanie nedostatkom spojeným s procesom prípravy želatínových kapsúl.

Prídavné excipienty, ktoré môžu byť začlenené do polopevnej matrice v kombinácii so zmesou činidiel podporujúcich absorpciu, sú z týchto kategórií:

- namáčajú ku ktorým patria fosfolipidy ako deriváty fosfatidylcholínu alebo fosfatidyletanolamínu, známejšie ako prírodné alebo čistené lecitíny,
- aniónové povrchovo aktívne činidlá, ako alkylsulfonáty sodné (napríklad laurysulfát sodný alebo dokuzát sodný), kationová povrchovo účinná činidlá napríklad kvartérne amóniové zlúčeniny (napríklad benzalkóniumchlorid alebo bezetóniumchlorid alebo cetrimid)
- zahusťovadlá lipidového typu, napríklad rastlinné oleje (z bavlníkových semien, sezamový olej a olej z podzemnice olejnej) a deriváty týchto olejov (hydrogenované oleje, ako je hydrogenovaný ricínový olej, gylcerolbehanát)
- zahusťovadlá voskového typu, ako je prírodný karnaubsky vosk alebo prírodný včelí vosk, syntetické vosky, ako sú cetyl-esterové vosky
- zahusťovadlá amfifilového typu, napríklad polyméry etylénoxidu (polyoxyetyléglykol s vysokou molekulovou hmotnosťou 4000 až 100000) alebo kopolyméry propylénoxidu a etylénoxidu (poloxaméry)
- zahusťovadlá celulózoového typu (polosyntetické deriváty celulózy, hydroxypropylmetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxymetylcelulóza s vysokou molekulovou hmotnosťou a vysokou viskozitou, živica) alebo akýkoľvek iný polysacharid ako kyselina algínová
- zahusťovadlá polymérového typu, ako polyméry akrylovej kyseliny (ako karboméry)
- zahusťovadlá minerálneho typu, ako koloidný oxid kremičitý, bentonit
- antioxidanty ako kyselina askorbová, askorbylpalmitát, fumarová kyselina, askorbát sodný, metabisulfit sodný.

Zahusťovadlá sa môžu pridávať do zmesi podporných činidiel v množstve 0,1 na 1 až 10 na 1. Pomer, ktorý zmesi podporných činidiel a zmesi zahusťovadiel určuje priamo pre rovnakú účinnú látku kinetiku jej rozpúšťania.

Monolitické želatínové kapsuly podľa vynálezu sa zvyčajne pripravujú spôsobom zahrňajúcim prípravu polopevnej matrice, nasledovanou vliatím do želatínovej kapsuly. Polopevná matrica sa pripravuje dispergáciou miešaním účinnej látky v zmesi s rôznymi excipientmi. Použitie pomocného ohrevu kontajneru zmesi môže byť nutné na zachovanie tejto zmesi excipientov v tekutom alebo polopastovom stave pred naliatím do želatínovej kapsuly.

Okrem toho môže prichádzať do úvahy naliatie následne do rovnakej želatínovej kapsuly niekoľkých polotuhých matric, líšiacich sa navzájom účinnou zložkou a/alebo zložením excipientov, čím je umožnené nastaviť okamžité alebo oneskorené uvoľňovanie podľa farmakokinetických kritérií.

Nakoniec môže byť spôsob výroby kapsúl prípadne doplnený utesnením želatínovej kapsuly akýmkoľvek vhodným spôsobom.

Forma želatínovej kapsuly môže byť nahradená formou mäkkej želatínovej kapsuly alebo iným vhodným materiálom. Všetky hore uvedené informácie pre želatínové kapsuly, vrátane zloženia a prípravy polotuhej matrice, zostávajú platné aj v tomto prípade.

Galenické formy podľa vynálezu môžu mať podobu mikrogranúl, ktoré môžu byť balené v jednotkovej dávke ako je želatínová kapsula, tobolka alebo vrečko alebo ako liekovka. V takom prípade sa mikrogranuly získajú kombináciou účinnej látky a činidla podporujúceho absorpciu s jedným alebo s niekoľkými excipientmi volenými z nasledujúcich kategórií:

- riedidlá ako uhličitan vápenatý, dihydrát síranu vápenatého, sacharóza, sacharóza, laktóza, dextráty, dextrín, dextróza,

- dihydrát dikalciumfosfátu, kaolín, uhličitan horečnatý, oxid horečnatý, maltodextrín, mikrokryštalická celulóza, sorbitol, mannitol, škroby, mastenec, trikalciumfosfát,
- zahusťovadlá lipidového typu, ako rastlinné oleje (z bavlníkových semien, sezamový olej a olej z podzemnice olejnej) a deriváty týchto olejov (hydrogenované oleje ako je hydrogenovaný ricínový olej, gylcerolbehanát),
 - zahusťovadlá voskového typu, ako prírodný karnaubsky vosk alebo prírodný včelí vosk, syntetické vosky, ako cetylestérové vosky,
 - zahusťovadlá amfifilického typu, ako polyméry etylénoxidu (polyoxyetylénglykol s vysokou molekulovou hmotnosťou 4000 až 100000) alebo kopolyméry propylénoxidu a etylénoxidu (poloxaméry),
 - zahusťovadlá celulózového typu (polosyntetické deriváty celulózy, hydroxypropylmetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxymetylcelulóza s vysokou molekulovou hmotnosťou a vysokou viskozitou, živica) alebo akýkoľvek iný polysacharid ako kyselina algínová,
 - zahusťovadlá polymérového typu, ako polyméry akrylovej kyseliny (ako karboméry),
 - zahusťovadlá minerálneho typu, ako koloidný oxid kremičitý, bentonit,
 - antioxidanty ako kyselina askorbová, askorbylpalmitát, fumarová kyselina, askorbát sodný, metabisulfit sodný,
 - šumivé zmesi sú niektorými z činidiel schopných začlenenia do mikrogranúl; tieto zmesi sú zložené jednak z uhličitanov alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín alebo z glycínuhličitanu sodného, jednak z organických kyselín, ako je kyselina citrónová a vínna; kombinácia môže obsahovať polyméry celulózového typu (hydroxypropylmetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxymetylcelulóza s vysokou molekulovou hmotnosťou a s vysokou viskozitou), alebo tiež iné polysacharidy, ako je kyselina algínová, alebo polyakryloveho typu (karboméry). Táto kombinácia umožňuje získať mikrogranuly s dobrou tekutosťou v biologickom prostredí.

Mikrogranuly môžu byť nepotiahnuté, avšak s výhodou sú potiahnuté filmovým povlakom. Filmový povlak umožňuje zabrániť nepríjemnej chuti tým, že chuť maskuje. Môže sa podieľať na modifikácii uvoľňovania účinnej látky a/alebo podporného činidla. Gastrorezistentný filmový povlak umožňuje zabrániť akémukolvek uvoľňovaniu v žalúdku; filmový povlak, ktorý je viac hydrofóbny a necitlivý na kolísanie hodnoty pH, prispieva viac k predĺženiu kinetiky rozpúšťania. Podľa požadovaného účinku filmového povlaku sú pracovníci v odbore schopní zvoliť filmotvorné činidlo z nasledujúcich kategórií: deriváty celulózy, ako je hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC), etylcelulóza, acetoftalát celulózy, acetopropionát celulózy, trimelliát celulózy, polyméry a kopolyméry metakrylovej kyseliny a ich deriváty. Filmotvorné činidlo môže byť doplnené o:

- zmäkčovadlá (ako sú polyoxyetylén glykoly s vysokou molekulovou hmotnosťou, estery polykyselín, ako je kyselina citrónová a ftalová;
- plnidlá (ako je mastenec, oxidy kovov napríklad oxid titaničitý),
- farbivá používané a schválené pre farmaceutické a potravinové účely.

Na filmový povlak môže pripadať 2 až 25 % hmotnosti nepotiahnutých mikrogranúl, s výhodou 4 až 20 % a výhodnejšie 5 až 20 %.

Okrem toho môže pripadať do úvahy plnenie rovnakej želatínovej kapsuly mikrogranulami rôznych typov, líšiacich sa navzájom účinnou zložkou a/alebo činidlom podporujúcim absorpciu a/alebo zložením excipientov, alebo dokonca kombinácia nepotiahnutej a filmom potiahnutej mikrogranuly na úprave kinetiky uvoľňovania účinnej látky.

Mikrogranuly sa pripravujú zvyčajne spôsobom zahrňajúcim začlenením zmesi absorpciu podporujúceho činidla s práškovitou

zmesou ostatných excipientov a účinnej látky (látok) v rýchlostnom miesiči, následnú nukleáciu, napúčanie a sféronizáciu.

Filmotvorná fáza sa nanáša zvyčajne nastriekaním suspenzie filmotvorného činidla a aditív na hmotu pohybujúcich sa mikrogranúl v turbíne alebo výhodnejšie v zariadení s fluidizovanou vrstvou.

Mikrogranuly alebo ich zmes sa vnášajú do želatínových kapsúl obvyklým spôsobom pri použití plniaceho zariadenia. Pre ďalšie operácie môže byť nutné začlenenie aditív, ako sú klzné činidlá, mazadlá a tiež riedidlá. Pracovníci v odbore zvolia niektoré z hore uvedených excipientov.

Mikrogranuly môžu mať veľkosť 0,1 až 3 mm, s výhodou 0,2 až 2 mm a výhodnejšie 0,3 až 1,5 mm.

Z mikrogranúl sa môžu vyrábať tablety. V takom prípade je možné súdržnosť tabliet zaručiť prísadou iných mikrogranúl alebo granúl pripravených bežným spôsobom so zvyčajne používanými excipientmi na tento účel.

Na ľahké riadenie kinetiky uvoľňovania účinnej látky je žiadúce začleniť do galenickej formy podľa vynálezu jednu z nasledujúcich látok:

- glycerolpalmitostearát
- hydrogenovaný ricínový olej
- glycerolbehanát alebo
- kyselinu stearovú.

Na tento účel pripadajú do úvahy tiež deriváty polymérov. Ako vhodné polymérne látky sa uvádzajú polosyntetické celulózy s vysokou molekulovou hmotnosťou, karboméry ako polyakrylové kyseliny, polyméry a kopolyméry metakrylovej kyseliny a ich deriváty.

Vynález objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického uskutočnenia a obr. 1 až 9. Pre jednoduchosť majú všetky ďalej opísané formulácie dávku 500 mg účinnej látky. Percentá a diely v nasledujúcich príkladoch sa rozumejú ako hmotnostné, pokiaľ to nie je uvedené inak.

V nasledujúcich príkladoch je účinnou zložkou acamprosát vápenatý (alebo acetylhomotaurinát vápenatý) označovaný v nasledujúcom texte ako ACA. Precirol^R a Precirol AT05^R sú glycerolpalmitostearáty (obchodné produkty spoločnosti Gattefosse). Compritol^R je glacerolbehanát (obchodný produkt spoločnosti Gattefosse). Metocel K15M^R je hydroxpropylcelulóza (obchodný produkt spoločnosti Colorcon). Eudragit RS 30D^R je kopolymér esteru akrylovej a metakrylovej kyseliny s malým obsahom amóniových skupín (obchodný produkt spoločnosti Rohm).

Zoznam obrázkov na výkresoch

Na obr. 1 je profil rozpúšťania želatínovej kapsuly podľa príkladu 1 získaný vynesením do krivky vyrátaných množstiev účinnej látky (vyjadrené v percentách jednotkovej dávky) v závislosti od času. Na ose x je čas v hodinách, na ose y hmotnostné množstvo rozpusteného produktu v percentách.

Na obr. 2 sú profily rozpúšťania želatínových kapsúl podľa príkladu 5 získané ako podľa príkladu 2. Na ose x je čas v hodinách, na ose y hmotnostné množstvo rozpusteného produktu v percentách.

Čara s hviezdíčkom platí pre želatínovú kapsulu 5.1.

Čara s kosoštvorčekom platí pre želatínovú kapsulu 5.2.

Čara s trojuholníčkom platí pre želatínovú kapsulu 5.3.

Čara s štvorčekom platí pre želatínovú kapsulu 5.4.

Čara s kolieskom platí pre želatínovú kapsulu 5.5.

Na obr. 3 je profil rozpúšťania želatínovej kapsuly 7.2 získaný ako podľa príkladu 2. Na ose x je čas v hodinách, na ose y hmotnostné množstvo rozpusteného produktu v percentách.

Na obr. 4 je profil rozpúšťania želatínovej kapsuly podľa príkladu 9, získaný ako podľa príkladu 2. Na ose x je čas v hodinách, na ose y hmotnostné množstvo rozpusteného produktu v percentách.

Na obr. 4 je profil rozpúšťania želatínovej kapsuly podľa príkladu 9 získaný pomocou analytických spôsobov ako podľa príkladu 2.

Na obr. 5 sú profily rozpúšťania želatínových kapsúl podľa príkladu 10, získané ako podľa príkladu 2. Na ose x je čas v hodinách, na ose y hmotnostné množstvo rozpusteného produktu v percentách.

Čara s kolieskom platí pre želatínovú kapsulu 10.1.

Čara s štvorčekom platí pre želatínovú kapsulu 10.2.

Čara s trojuholníčkom platí pre želatínovú kapsulu 10.3.

Na obr. 6 sú profily rozpúšťania želatínových kapsúl podľa príkladu 13, získané ako podľa príkladu 2. Na ose x je čas v hodinách, na ose y hmotnostné množstvo rozpusteného produktu v percentách.

Čara s kosoštvorčekom platí pre želatínovú kapsulu 13.1.

Čara s I platí pre želatínovú kapsulu 13.2.

Čara s trojuholníčkom platí pre želatínovú kapsulu 13.3.

Na obr. 7 je profil rozpúšťania želatínovej kapsuly podľa príkladu 14 získaný ako podľa príkladu 2. Na ose x je čas v hodinách, na ose y hmotnostné množstvo rozpusteného produktu v percentách.

Na obr. 8 sú profily rozpúšťania želatínových kapsúl podľa príkladu 15, získané ako podľa príkladu 2. Na ose x je čas

v hodinách, na ose y hmotnostné množstvo rozpusteného produktu v percentách.

Čara s hviezdíčkom platí pre želatínovú kapsulu 15.1.

Čara s kosoštvorčekom platí pre želatínovú kapsulu 15.2.

Čara s štvorčekom platí pre želatínovú kapsulu 15.4.

Čara s trojuholníčkom platí pre želatínovú kapsulu 15.3.

Na obr. 9 je profil rozpúšťania želatínovej kapsuly podľa príkladu 17, získaný ako podľa príkladu 2. Na ose x je čas v hodinách, na ose y hmotnostné množstvo rozpusteného produktu v percentách.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Želatínová kapsula obsahujúca polotuhú maticu zaistujúcu okamžité uvoľnenie účinnej látky

Polotuhá matrica s okamžitým uvoľňovaním má nasledujúce zloženie:

- ACA	54 %
- Gélucire 44/14 ^R	45 %
- lecitín zo sójových bobov	1 %

Zložky sa roztopia pri teplote vyššej ako je ich teplota topenia, tavenina sa homogenizuje a pridá sa účinná látka. Zmes sa naleje do želatínových kapsúl s veľkosťou 00 v dostatočnom množstve.

Príklad 2

Rozpúšťací profil želatínových kapsúl vyrobených podľa príkladu 1

Rozpúšťacie profily želatínových kapsúl pripravených podľa predchádzajúceho príkladu sa stanovia vysoko výkonnou kvapalinovou chromatografiou.

Testované želatínové kapsuly sa vnesú do reaktorov vopred naplnených destilovanou vodou s teplotou 37°C, opatrených regulátorom teploty a účinným miešacím systémom. Počas celého pokusu prebieha miešanie v reaktore pri teplote 37°C.

V pravidelných časových úsekoch t sa vzorky z reaktoru odoberajú a sfiltrujú sa na filtri 0,45 μm (Miller HA v acetáte celulózy) a analyzujú sa vysoko výkonnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) s detekciou UV spektrometriou. Podmienky chromatografickej analýzy:

- stípec s dĺžkou 10 cm a s vnútorným priemerom 4,6 mm naplnený 5 μm časticami oktadecylsilylovaného oxidu kremičitého,
- mobilná fáza: roztok tetrabutylamóniumperchlorátu 341,9 mg v 1000 ml zmesi voda/acetonitril: 95/5
- detekcia UV spektrometriou pri 200 nm.

Množstvá q účinnej látky, obsiahnutej vo vzorke, sa stanovujú porovnaním s plochou piky získaného za rovnakých podmienok s referenčným roztokom známej koncentrácie. Jednoduchým výpočtom sa získa celkové množstvo účinnej látky, uvoľnenej v reaktore v čase t .

Profil rozpúšťania želatínovej kapsuly sa získa vynesением do krivky vyrátaných množstiev účinnej látky (vyjadrené v percentách jednotkovej dávky) v závislosti od času. (Obr. 1).

Príklad 3

Želatínové kapsuly obsahujúce polotuhú maticu zaručujúcu okamžité uvoľňovanie účinnej látky

V nasledujúcej tabuľke je uvedený percentuálny obsah jednotlivých zložiek v želatínovej kapsule 3.1, v želatínovej kapsule 3.2, v želatínovej kapsule 3.3, v želatínovej kapsule 3.4, v želatínovej kapsule 3,5 a v želatínovej kapsule 3,6.

Zloženie	Ž e l a t í n o v á k a p s u l a					
	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6
ACA	47	47	51	52	51	50
Gélucire 44/14 ^R	39	39	30	28	25	30
Labrasol ^R	13	-	18	20	23	18
PEG 400	-	13	-	-	-	-
sorbitántrioleát	-	-	-	-	-	2
sójový lecitín	1	1	1	1	1	-
HLB	14	14	14	14	14	13,5

Postupuje sa rovnako ako podľa príkladu 1.

Príklad 4

Želatínové kapsuly obsahujúce polotuhú maticu zaisťujúcu predĺžené uvoľňovanie účinnej látky

Percentuálne zloženie každej želatínovej kapsuly je uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Zloženie	Želatínová kapsula	
	4.1	4.2
ACA	54,0	54,0
Gélucire 44/14 ^R	32,0	22,5
Précirol ^R	13,0	22,5
sójový lecitín	1,0	1,0

Postupuje sa rovnako ako podľa príkladu 1.

Príklad 5

Želatínové kapsuly obsahujúce polotuhú matricu zaisťujúcu predĺžené uvoľňovanie účinnej látky

V nasledujúcej tabuľke je uvedený percentuálny obsah jednotlivých zložiek v želatínovej kapsule 5.1, v želatínovej kapsule 5.2, v želatínovej kapsule 5.3, v želatínovej kapsule 5.4 a v želatínovej kapsule 5,5.

Zloženie	Ž e l a t í n o v á k a p s u l a				
	5.1	5.2	5.3	5.4	5.5
ACA	54	54	54	54	54
Gélucire 44/14 ^R	38	36	34	32	39
Précirol ^R	7	9	11	13	16
sójový lecitín	1	1	1	1	1

Postupuje sa rovnako ako podľa príkladu 1.

Profily rozpúšťania, získané pre tieto želatínové kapsuly pomocou analytických spôsobov ako podľa príkladu 2, sú na obr. 2.

Príklad 6

Želatínové kapsuly obsahujúce polotuhú matricu zaisťujúcu predĺžené uvoľňovanie účinnej látky

Želatínové kapsuly boli naplnené jednak matricou podľa príkladu 1, jednak matricou podľa príkladu 4 želatínovej kapsuly 4,5. Hmotnostný pomer matrice podľa príkladu 1 k matrici podľa príkladu 4 je 1:2.

Príklad 7

Želatínové kapsuly naplnené mikrogranulami na okamžité uvoľnenie účinnej látky

V nasledujúcej tabuľke je uvedený percentuálny obsah jednotlivých zložiek v želatínovej kapsule 7.1, v želatínovej kapsule 7.2 a v želatínovej kapsule 7.3.

Zloženie	Ž e l a t í n o v á k a p s u l a		
	5.1	5.2	5.3
ACA	50	75	85
Gélucire 44/14 ^R	16	14	15
laktóza	34	11	-

Práškovitá účinná zložka a excipient sa vnesú do mixéru rýchleho typu. Po roztopení excipientu a nukleácii nasledovanej napúčaním granúl sa granuly sféronizujú.

Profil rozpúšťania, získaný pre želatínovú kapsulu 7.2 pomocou analytických spôsobov ako podľa príkladu 2, je na obr. 2.

Príklad 8

Želatínové kapsuly naplnené mikrogranulami na okamžité uvoľnenie účinnej látky

Percentuálny obsah jednotlivých zložiek na prípravu mikrogranúl na okamžité uvoľnenie je nasledujúci:

- ACA	85 %
- Gélucire 50/13 ^R	15 %

Mikrogranuly sa pripravujú spôsobom opísaným v príklade 7.

Príklad 9

Želatínové kapsuly naplnené mikrogranulami na predĺžené uvoľňovanie účinnej látky

Percentuálny obsah jednotlivých zložiek na prípravu mikrogranúl na okamžité uvoľnenie je nasledujúci:

- ACA	25 %
- Préciorol ^R	18 %
- laktóza	57 %

Mikrogranuly sa pripravujú rovnako spôsobom opísaným v príklade 7. Profil rozpúšťania tejto želatínovej kapsuly, analyzovanej spôsobom podľa príkladu 2, je na obr. 4.

Príklad 10

Želatínové kapsuly naplnené mikrogranulami na predĺžené uvoľňovanie účinnej látky

V nasledujúcej tabuľke je uvedený percentuálny obsah jednotlivých zložiek v želatínovej kapsule 10.1, v želatínovej kapsule 10.2 a v želatínovej kapsule 10.3.

Zložení	Ž e l a t í n o v á k a p s u l a		
	10.1	10.2	10.3
ACA	75,0	75,0	75,0
Gélucire 50/13 ^R	7,0	3,5	1,0
Compritol ^R	7,0	10,5	13,0
laktóza	11,0	11,0	11,0

Mikrogranuly sa pripravujú rovnako spôsobom opísaným v príklade 7. Profil rozpúšťania tejto želatínovej kapsuly, analyzovanej spôsobom podľa príkladu 2, je na obr. 5.

Príklad 11

Želatínové kapsuly naplnené mikrogranulami s vysokou tekutosťou

Percentuálny obsah jednotlivých zložiek na prípravu týchto mikrogranúl je nasledujúci:

- ACA	50 %
- Gélucire 44/14 ^R	9 %
- Précírol ATO 5 ^R	9 %
- Methocel K15 M ^R	15 %
- citrónová kyselina	4 %
- Na bikarbonát	8 %
- laktóza	5 %

Mikrogranuly sa pripravujú rovnako spôsobom opísaným v príklade 7.

Príklad 12

Želatínové kapsuly naplnené mikrogranulami na predĺžené uvoľňovanie účinnej látky

Percentuálny obsah jednotlivých zložiek na prípravu týchto mikrogranúl na predĺžené uvoľňovanie je nasledujúci:

- ACA	74 %
- Gélucire 44/14 ^R	13 %
- Eudragit RS 30D ^R	9 %
- mastenec	3 %
- trietylcitrát	1 %

Príprava môže byť rozdelená do dvoch stupňov. Mikrogranuly, získané podľa príkladu 7.3, sa potiahnu filmom pri použití suspenzie filmotvorného činidla

- suspensia Eudragitu RS 30D ^R	250,00 g
- mastenec	22,50 g
- trietylcitrát	11,25 g
- destilovaná voda	260,00 g

Potáhovanie filmom sa vykonáva vo fluidizovanej vrstve.

Príklad 13

Želatínové kapsuly naplnené mikrogranulami na predĺžené uvoľňovanie účinnej látky

V nasledujúcej tabuľke je uvedený percentuálny obsah jednotlivých zložiek v želatínovej kapsule 13.1, v želatínovej kapsule 13.2 a v želatínovej kapsule 13.3.

Zloženie	Ž e l a t í n o v á k a p s u l a		
	13.1	13.2	13.3
ACA	80	74	66
Gélucire 44/14 ^R	14	13	12
etylcelulóza	6	13	22

Výroba môže byť rozdelená do dvoch stupňov: Mikrokapsuly získané podľa príkladu 7.3 sa potiahnu filmom pri použití nasledujúcej suspenzie filmotvorných činidiel:

- Surelease ^R (vodná suspenzia etylcelulózy)	300 g
- destilovaná voda	200 g

Potáhovanie filmom sa vykoná v zariadení so vzduchom fluidizovanou vrstvou. Profily rozpúšťania, získané pre tieto želatínové kapsuly pomocou analytických spôsobov podľa príkladu 2, sú na obr. 6.

Príklad 14

Želatínové kapsuly naplnené dvoma typmi mikrogranúl na okamžité a na predĺžené uvoľnenie účinnej látky

Percentuálny obsah jednotlivých zložiek na prípravu týchto mikrogranúl na okamžité a na predĺžené uvoľňovanie je nasledujúce:

ACA	78 %
Gélucire 44/14 ^R	14 %
etylcelulóza	8 %

Želatínové kapsuly sa pripravujú naplnením zmesou nepotiahnutých mikrogranúl (získaných podľa príkladu 7.3) a filmom potiahnutých mikrogranúl (získaných podľa príkladu 13.2). Hmotnostný pomer mikrogranúl podľa príkladu 7.3 k mikrogranulám podľa príkladu 13.2 je 40:60. Profil rozpúšťania, získaný pre túto želatínovú kapsulu pomocou analytických spôsobov podľa príkladu 2, je na obr. 7.

Príklad 15

Tablety na okamžité a predĺžené uvoľnenie účinnej látky

Percentuálny obsah jednotlivých zložiek na prípravu týchto tabliet na okamžité a predĺžené uvoľňovanie je nasledujúci:

Zloženie	Ž e l a t í n o v á k a p s u l a			
	15.1	15.2	15.3	15.4
ACA	50	50	50	50
Gélucire 44/14 ^R	10	10	10	10
Compritol ^R	20	20	10	10
mikrokryštalická celulóza	9	14	19	24
povidón	10	5	10	5
stearát horečnatý	1	1	1	1

Účinná látka sa zavedie do rýchleho mixéru-granulátoru a za miešania sa pridá roztopený Gélucire. Do tejto práškovej zmesi sa pridajú Compritol^R, povidón a mikrokryštalická celulóza za stáleho miešania. Namáčacia kvapalina, čistená voda, sa potom pridáva až do získania dobre tvarovaných granúl a aglomerátov. Celok sa suší (v peci alebo vo fluidizovanej vrstve) a preseje sa sitom s veľkosťou oka 1,25 mm. Suché granuly sa vnesú do rýchleho mixéru-granulátoru a pridá sa stearát horečnatý. Mazané granuly sa vylisujú na rotačnom strojnom zariadení, napríklad s podlhovastými zápustkami.

Profily rozpúšťania, získané pre tieto tablety pomocou analytických spôsobov príkladu 2, sú na obr. 8.

Príklad 16

Tablety na okamžité a na predĺžené uvoľnenie účinnej látky

Percentuálny obsah jednotlivých zložiek na prípravu týchto tabliet je nasledujúci:

nepotiahnuté jadro:

ACA	50 %
Gélucire 44/14 ^R	10 %
Compritol ^R	10 %
mikrokryštalická celulóza	19 %
povidón	10 %
Mg stearát	1 %
filmový povlak:	
HPMC	64 %
PEG 4000	15 %
mastenec	21 %

Príprava je rozdelená do dvoch stupňov. Nepotiahnuté jadrá sa pripravujú spôsobom podľa príkladu 15 a poťahujú sa filmom nastriekaním v turbíne.

Príklad 17

Tablety na okamžité a na predĺžené uvoľnenie účinnej látky

Percentuálny obsah jednotlivých zložiek na prípravu týchto tabliet je nasledujúci:

nepotiahnuté jadro:

ACA	47,5 %
Gélucire 44/14 ^R	9,5 %
Compritol ^R	9,5 %
mikrokryštalická celulóza	18,0 %
povidón	9,5 %
Mg stearát	1,0 %
mastenec	5,0 %
filmový povlak:	
HPMC	64,0 %
PEG 4000	15,0 %
mastenec	21,0 %

Príprava je rozdelená do dvoch stupňov. Nepotiahnuté jadrá sa pripravujú spôsobom podľa príkladu 15 a poťahujú sa filmom nastriekaním v turbíne.

Profil rozpúšťania, získaný pre tieto tablety pomocou analytických spôsobov príkladu 2, sú na obr. 9.

Príklad 18

Pôsobenie rôznych podporných činidiel alebo zmesí podporných činidiel na permeabilitu acetylhomotaurinátu vápenatého v bunkovom modele Caco-2

Roztok acamprosátu značeného uhlíkom 14 so známou koncentráciou sa vnesie do apikálneho oddielu difúznej komory typu Grass-Sweetana, ktorá má druhý, tak zvaný bazolaterálny oddiel, oddelený od prvého oddielu vložkou nesúcou monobunkovú spojenú kultúru epitelových buniek endotelia adenokarcinómu ľudského hrubého čreva línie Caco-2.

Vzorky sa odoberajú v pravidelných intervaloch z druhého bazolaterálneho oddielu. Koncentrácia acamprosátu sa stanoví scintigraficky. Jednoduchým výpočtom sa získa súčiniteľ zdanlivej permeability (Papp). Roztok acamprosátu sa dopĺňa rôznymi podpornými činidlami alebo zmesami podporných činidiel za rôznych podmienok. Merí sa vplyv týchto činidiel na súčiniteľ zdanlivej permeability (Papp). Výsledky skúšok sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke, kde sú hodnoty súčinitele zdanlivej permeability (Papp) vyjadrené v cm/s.

Pôsobenie činidiel podporujúcich absorpciu: Súčiniteľ zdanlivej permeability																
Katégoria činidla podporujúceho absorpciu	žiadny	Gélucire					PEG		Mastná kyselina		Labrafil		Glykocholát sodný	Polysorbát		
typ		44/14			37/02		4000		kaprí- nová	kapró- nová	1944 cs			80		
konc. (% m/v)		0,10	1,0	5,0	1	5	1	5	0,25	0,25	1,0	5,0	0,2	0,05	0,50	5,0
Papp (10 ⁻⁷ cm/s)																
stred (n=6)	24,0	152,0	618,6	1030	47,0	55,8	58,5	12,3	63,6	94,3	61,1	206,0	114,0	27,6	186,0	409,0
smerodajná odchýlka	1,1	12,9	21,1	216,0	9,2	9,4	30,7	1,2	11,0	17,6	28,4	33,1	11,9	1,8	56,5	106,0

Príklad 19

Zvýšenie biologickej dostupnosti acetylhomotaurinátu vápenatého u psov beagle pomocou orálnej formy s okamžitým uvoľňovaním

Relatívna biologická dostupnosť acetylhomotaurinátu vápenatého sa zisťuje po podaní rôznych orálnych prostriedkov s okamžitým uvoľňovaním a v porovnaní s referenčným prostriedkom, ktorým je gastrorezistentná tableta s 333 mg.

Na skúšku sa použije päť psov rasy beagle. V deň podaní dostávali psi po jednodennom postení postupne počas jedného týždňa orálnou cestou nasledujúce galenické formy:

Prostriedok	Dávka acamprosátu na jednotku (mg)	Počet podaných jednotiek
referenčný (1)	333	2
referenčná tableta doplnená 100 mg glykocholátu sodného (2)	333	2
želatínová kapsula s polotuhou matricou podľa príkladu 1	500	1
plávajúca tableta s 500 mg (3)	500	1
želatínová kapsula s okamžitým uvoľňovaním s mikrogranulami podľa príkladu 7.1	500	1

(1) Jednotkové zloženie referenčnej tablety 1

Jadrá

- acamprosát	333 mg
- crospovidón	10 mg
- mikrokryštalická celulóza	100 mg
- kremičitan horečnatý	30 mg
- glykolát škrobu	10 mg
- koloidný oxid kremičitý	3 mg
- stearát horečnatý	7 mg

Filmový povlak

- Eudragit L 30D	27,9 mg
- mastenec	6,5 mg
- propylénglykol	4,2 mg

(2) Jednotkové zloženie tabliet doplnených glykocholátom sodným 2

Jadrá

- acamprosát	333 mg
- glykolát sodný	100 mg
- crospovidón	10 mg
- mikrokryštalická celulóza	100 mg
- kremičitan horečnatý	30 mg
- glykolát škrobu	10 mg
- koloidný oxid kremičitý	3 mg
- stearát horečnatý	7 mg

Filmový povlak

- Eudragit L 30D	27,9 mg
- mastenec	6,5 mg
- propylénglykol	4,2 mg

(3) Jednotkové zloženie voľných tabliet s 500 mg

- acamprosát	500 mg
- hydroxypropylmetylcelulóza	550 mg
- povidón	80 mg
- mikrokryštalická celulóza	80 mg
- hydrogenuhličitan sodný	250 mg

- mastenec 7 mg
- stearát horečnatý 6 mg

Vzorky krvi sa odoberali tesne pred podaním a potom po 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 a 24 hodinách po podaní. Pomocou týchto vzoriek sa skúmal acamprosát v plazme plynovou chromatografiou/hmotovou spektroskopiou (GC/MS). Pre každú formu podania sa stanovia farmakokinetické parametre:

Stanovuje sa maximálna hodnota acamprosátu v plazme (C_{max}), plocha pod krivkou koncentrácií v plazme (AUC), relatívna biologická dostupnosť pre skúšanú orálnu formu (F) podľa rovnice

$$F = \frac{\text{dávka (referenčná)} \times \text{AUC (skúšaná)}}{\text{dávka (skúšaná)} \times \text{AUC (referenčná)}}$$

Stredné farmakokinetické parametre, pozorované pre každú testovanú formu, sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Tabuľka I

Stredné farmakokinetické parametre pre acamprosát u psov beagle po jedinom orálnom podaní rôznych galenických foriem s okamžitým uvoľňovaním v porovnaní s referenčnou formou

Formulácia	C_{max} (ng/ml)	F(ref) 666 mg)%
referenčný prostriedok 2 tablety po 333 mg	17,593	100
2 tablety po 333 mg doplnené 100 mg glyko- cholátu sodného	7921	68

želatínové kapsuly s polo- tekutou matricou z príkladu 1	16,935	138
---	--------	-----

plávajúca tableta s 500 mg	15,072	138
----------------------------	--------	-----

želatínová kapsula s okamžitým uvoľňovaním s mikrogranulami príkladu 7.1	19,543	146
---	--------	-----

Závery:

Želatínová kapsula, obsahujúca polotuhú matricu podľa príkladu 1, a želatínová kapsula s okamžitým uvoľňovaním, plnená mikrogranulami podľa príkladu 7.1, umožňuje približne 40% nárast relatívnej biologickej dostupnosti acetylhomotaurinátu vápenatého.

Príklad 20

Nárast biologickej dostupnosti acetylhomotaurinátu vápenatého u psov beagle pomocou orálnej formy s predĺženým uvoľňovaním

Relatívna biologická dostupnosť acetylhomotaurinátu vápenatého sa stanovuje po podaní rôznych orálnych prostriedkov s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s dvoma referenčnými prostriedkami, ktorými sú gastrointestinálne tablety s 500 mg a prostriedok vo forme želatínových kapsúl s okamžitým uvoľňovaním (príklad 1). Okrem toho sa porovnáva hladina v plazme po 6 a 24 hodinách pri všetkých testovaných formách.

Na skúšku sa použije šesť psov rasy beagle. V deň podania dostávali psi po jednodennom postení postupne počas jedného týždňa orálnou cestou nasledujúce galenické formy:

Prostriedok	Dávka na jednotku (mg)	Počet podaných jednotiek
referenčný 1: gastro-rezistentná tableta (1)	500	2
referenčný 2: želatínová kapsula s polotuhou matricou príkladu 1	500	1
tableta s predĺženým uvoľňovaním príklad 15.3	500	1
želatínová kapsula s predĺženým uvoľňovaním príklad 4.1	500	1
želatínová kapsula s predĺženým uvoľňovaním s polotuhou matricou príklad 4.2	500	1
želatínová kapsula s mikrogranulami, príklad 14	500	1

(1) Jednotkové zložení gastrorezistentných 500 mg tabliet

Jadrá

- acamprosát	500,0 mg
- crospovidón	15,0 mg
- mikrokryštalická celulóza	150,0 mg
- kremičitan horečnatý	45,0 mg
- glykolát škrobu	15,0 mg
- koloidný oxid kremičitý	4,5 mg
- stearát horečnatý	10,5 mg

Filmový povlak

- Eudragit L 30D	31,1 mg
- mastenec	7,2 mg
- propylénglykol	4,5 mg

Vzorky krvi sa odoberali tesne pred podaním a potom po 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 a 24 hodinách po podaní. Pomocou týchto vzoriek sa skúma acamprosát spôsobom LC/MS. Stanovujú sa farmakokinetické parametre pre každú formu podania:

Stanovuje sa maximálna hodnota acamprosátu v plazme (C_{max}), hladina v plazme po 6 hodinách ($C_{(6h)}$) a po 24 hodinách ($C_{(24h)}$), plocha pod krivkou koncentrácií v plazme (AUC), relatívna biologická dostupnosť pre skúšanú orálnu formu (F), podľa rovnice

$$F = \frac{\text{dávka (referenčná)} \times \text{AUC (skúšaná)}}{\text{dávka (skúšaná)} \times \text{AUC (referenčná)}}$$

Výsledok:

Stredné farmakokinetické parametre pozorované pri každej skúšanej forme sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Tabuľka II

Stredné farmakokinetické parametre pre acamprosát u psov beagle po jedinom orálnom podaní rôznych galenických foriem s modifikovaným uvoľňovaním v porovnaní s okamžitou formou

Stred	C_{max} (ng/ml)	Frel. (%)	$C_{(6h)}$	$C_{(24h)}$
referenčná 2: želatínová kapsula s okamžitým uvoľňovaním s polotuhou matricou príkladu 1	20,868	100	3433	69

želatínová kapsula s mikro- granulami, príkladu 14	12,448	67	2448	32
---	--------	----	------	----

matricová tableta s pre- dĺženým uvoľňovaním, podľa príkladu 15.3	20,753	99	3916	261
---	--------	----	------	-----

želatínová kapsula s pre- dĺženým uvoľňovaním s polo- tuhou matricou podľa prí- kladu 4.1	19,175	111	4471	82
--	--------	-----	------	----

želatínová kapsula s pre- dĺženým uvoľňovaním s polo- tuhou matricou príkladu 4.2	9363	64	3470	99
---	------	----	------	----

Záver:

Forma matričnej tablety (príklad 15.3) a forma kapsuly s polotuhou matricou (príklad 4.1) umožňujú udržať alebo dokonca zvýšiť relatívnu biologickú dostupnosť pozorovanú po 6 a 24 hodinách, vyššiu ako je pozorovaná pri referenčnej želatínovej kapsule: príklad 1.

Príklad 21

Vyhodnotenie relatívnej biologickej dostupnosti, farmakokinetických parametrov a tolerancie dvoch foriem acamprosátu v porovnaní s referenčnou formou (2x500 mg) po jedinom podaní orálnou cestou. Otvorené a krížové štúdie 18 mužských dobrovoľníkov.

Relatívna biologická dostupnosť dvoch galenických foriem obsahujúcich 500 mg acetylhomotaurinátu vápenatého sa hodnotí

u ľudí v porovnaní s referenčným prostriedkom obsahujúcom rovnako 500 mg, avšak pri podaní dvoch jednotkových dávok.

Súhrn štúdie:

Nasledujúce produkty boli podané náhodile 218 zdravým jedincom mužského pohlavia kaukazského pôvodu vo veku 18 až 45 rokov.

- referenčný produkt R: 2 gastrorezistentné tablety s okamžitým uvoľňovaním obsahujúce 500 mg dávky (do prázdneho žalúdka)
- takzvaná "plávajúca" tableta F obsahujúca 500 mg dávku (nie do prázdneho žalúdka)
- želatínová kapsula G s polotuhou matricou obsahujúca dávku 500 mg príkladu 1 (do prázdneho žalúdka).

Jednotkové zloženie 500 mg gastrorezistentných tabliet R:

Jadrá

- acamprosát	500,0 mg
- crospovidon	15,0 mg
- mikrokryštalická celulóza	150,0 mg
- kremičitan horečnatý	450,0 mg
- glykolát škrobu	15,0 mg
- koloidný oxid kremičitý	4,5 mg
- stearát horečnatý	10,5 mg

Filmový povlak

- Eudragit L 30D	31,1 mg
- mastenec	7,2 mg
- propylénglykol	4,5 mg

Jednotkové zloženie 500 mg plávajúcich tabliet F:

- acamprosát	500,0 mg
- hydroxypropylmetylcelulóza	550,0 mg
- povidón	80,0 mg
- mikrokryštalická celulóza	80,0 mg

- hydrogenuhličitan sodný	250,0 mg
- kyselina citrónová	100,0 mg
- mastenec	7,0 mg
- koloidný oxid kremičitý	3,2 mg
- stearát horečnatý	6,0 mg

Vzorky krvi sa odoberali v týchto časoch: 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 24; 36; 48 a 72 hodín. Vzorky sa skúšajú spôsobom plynnej kvapalinovej chromatografie spojenej s hmotovou spektroskopiou s detekciou hmotovou fragmentometriou.

Na základe hodnôt získaných z plazmy sa vyrátali nasledujúce hodnoty:

- plocha pod krivkou (AUC)
- maximálna koncentrácia v plazme (C_{max})
- čas (T_{max}) na dosiahnutie maximálnej koncentrácie acamprosátu v plazme
- relatívna biologická dostupnosť (F) vyrátaná pri použití rovnice:

$$F = \frac{\text{dávka (referenčná)} \times \text{AUC (skúšaná)}}{\text{dávka (skúšaná)} \times \text{AUC (referenčná)}}$$

Výsledky:

Všetky pozorované farmakokinetické parametre pre stredné kinetické hodnoty sú uvedené v tabuľke III.

Tabuľka III

Stredné farmakokinetické parametre pozorované po jedinom orálnom podaní rôznych foriem s okamžitým uvoľňovaním acamprosátu 16 mladým dobrovoľníkom

Stred CV%	Dávka (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	F (%)
referenčný R	1000	4,3	248	60	100
plávajúca tableta F	500	3,4	278	28	121
želatínová kapsula G	500	1,1	1725	29	274

Závery:

Želatínová kapsula s polotuhou matricou umožňuje získať veľké plazmové piky, čo indikuje mocnosť absorpcie a nárast biologickej dostupnosti o 2,74 násobok v porovnaní s prostriedkom vo forme bežných gastrorezistentných tabliet.

Priemyselná využiteľnosť

Zmes na výrobu galenickej formy na orálne podávanie s okamžitým a s predĺženým uvoľňovaním, obsahujúca činidlo podporujúce absorpciu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Galenická forma na orálne podávanie umožňujúca zlepšenú absorpciu transmembránovou alebo paracelulárnou cestou v gastrointestinálnom trakte účinných látok, ktoré sú hydrofilné alebo ionizovateľné vo fyziologickom prostredí, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu účinnú látku, činidlo podporujúce absorpciu s hodnotou hydrofilne lipofilnej rovnováhy vyššou ako 8, pričom absorpciu podporujúcim činidlom je jedna alebo niekoľko lipidových látok volených zo súboru zahŕňajúceho polysorbáty; étery polyoxyetylénu a alkyly; estery polyoxyetylénu a mastných kyselín; mastné kyseliny; mastné alkoholy; žlčové kyseliny a ich soli s farmaceuticky prijateľnými kationmi; estery alkanolu s 1 až 6 atómami uhlíka s mastnými kyselinami; estery polyolu s mastnými kyselinami, pričom polyol obsahuje 2 až 6 hydroxylových funkčných skupín a polyglykolyzované glyceridy, spolu s jedným alebo s niekoľkými farmaceuticky prijateľnými excipientmi za vylúčenia farmaceutických dávkovacích foriem obsahujúcich captopril.

2. Galenická forma podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že účinná látka, ktorá je hydrofilná alebo ionizovateľná vo fyziologickom prostredí, obsahuje aspoň jednu funkčnú skupinu volenú zo súboru zahŕňajúceho funkčnú skupinu kyseliny karboxylovej, sulfónovej, fosfónovej, fosforečnej, fosfínovej a fenolu vo voľnej forme alebo v ionizovanej forme s farmakologicky prijateľnými kationmi.

3. Galenická forma podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že účinná látka, ktorá je hydrofilná alebo ionizovateľná vo fyziologickom prostredí, obsahuje aspoň jednu funkčnú skupinu volenú zo súboru zahŕňajúceho funkčnú skupinu sulfónovej, fosforečnej, fosfónovej a fosfínovej kyseliny vo voľnej forme alebo v ionizovanej forme s farmakologicky prijateľnými kationmi.

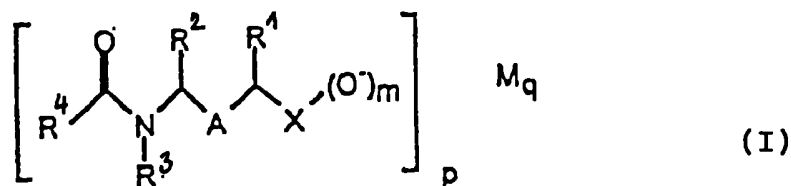
4. Galenická forma podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje účinnú látku vo forme vápenatej soli.

5. Galenická forma podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že účinnou látkou, ktorá je hydrofilná alebo ionizovateľná vo fyziologickom prostredí, je guanidín alebo guanylguanidín.

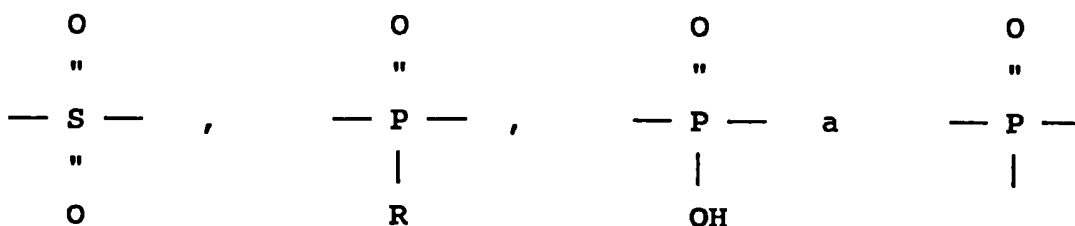
6. Galenická forma podľa nároku 1 až 5, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že účinná látka, voľná alebo v ionizovanej forme s kationmi alebo s aniónmi vo fyziologickom prostredí, má rozpustnosť väčšiu ako 100 g/l, s výhodou väčšiu ako 250 g/l.

7. Galenická forma podľa nároku 1 až 5, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že účinná látka, voľná alebo v ionizovanej forme s kationmi alebo s aniónmi vo fyziologickom prostredí, má rozdeľovací koeficient D (oktanol/voda) zodpovedajúci vzťahu $\log_{10}D < -0,5$, výhodnejšie $\log_{10}D < -20$.

8. Galenická forma podľa nároku 1 až 3, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že účinnou látkou je zlúčenina všeobecného vzorca (I)



kde X je volený zo súboru zahŕňajúceho

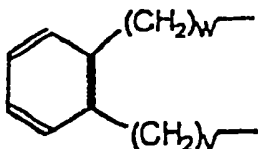


kde znamená

R skupinu alkylovú s 1 až 7 atómami uhlíka,

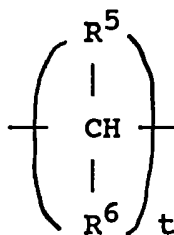
R¹, R², a R³ atóm vodíka a alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka a

A skupinu všeobecného vzorca:



kde znamená v a w 0, 1 alebo 2

alebo skupinu všeobecného vzorca



kde znamená

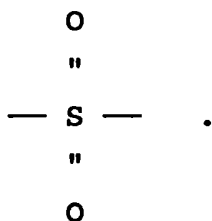
R⁵, R⁶ od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 14 atómami uhlíka a heteroarylovú skupinu volenú zo súboru zahŕňajúceho skupinu furylovú, tienylovú a tiazolylovú, pričom skupina arylová a heteroarylová má prípadne jeden až tri substituenty volené zo súboru zahŕňajúceho alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, atóm halogénu a trifluórmetylovú skupinu a t 1 až 3, R⁴ atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, skupinu trifluórmetylovú, arylovú skupinu s 6 až 14 atómami uhlíka a heteroarylovú skupinu volenú zo súboru zahŕňajúceho skupinu furylovú, tienylovú a tiazolylovú, pričom arylová a heteroarylová skupina má prípadne jeden až tri substituenty volené zo súboru zahŕňajúceho alkylovú skupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, atóm halogénu a trifluórmetylovú skupinu,

M jednomocný kov (sodík, draslík, lítium) alebo dvojmocný kov (vápnik, horčík, stroncium, zinok),

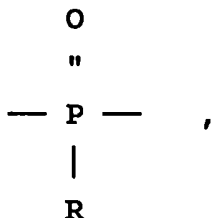
m 1 alebo 2,

p = 1 až 2 a q = 1 až 2, pričom p a q sú toho druhu, že je zaručená elektrická neutralita soli.

9. Galenická forma podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že ako účinnú látku obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I), kde znamená X skupinu



10. Galenická forma podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že ako účinnú látku obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I), kde znamená X skupinu



kde R má v nároku 8 uvedený význam.

11. Galenická forma podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že účinnou látkou, ktorá je hydrofilná alebo ionizovateľná vo fyziologickom prostredí je acamprosát vápenatý.

12. Galenická forma podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že účinnou látkou, ktorá je hydrofilná alebo ionizovateľná vo fyziologickom prostredí je metformín alebo jeho farmaceuticky vhodná soľ, najmä jeho hydrochlorid.

13. Galenická forma podľa nároku 1 až 12, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m , že absorpciu podporujúce činidlo má hodnotu hydrofilne/lipofilnej rovnováhy väčšiu ako 10 a s výhodou 12 až 16.

14. Galenická forma podľa nároku 1 až 13, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m , že polyolestery s mastnými kyselinami sú volené zo súboru zahrňajúceho estery glykolov, estery polyglycerolov a estery sorbitolu a ich anhydridy.

15. Galenická forma podľa nároku 1 až 14, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m , že absorpciu podporujúcim činidlom je aspoň jeden polyglykolizovaný glycerid, s výhodou polyglykolizovaný glycerid s hodnotou hydrofilne/lipofilnej rovnováhy 12 až 16.

16. Galenická forma podľa nároku 1 až 15, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m , že absorpciu podporujúcim činidlom je aspoň jeden polyglykolizovaný glycerid a všeobecne sorbitán-ester s jednou alebo s niekoľkými mastnými kyselinami.

17. Galenická forma podľa nároku 16, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že absorpciu podporujúcim činidlom je zmes aspoň jedného polyglykolizovaného glyceridu a všeobecne sorbitán-esteru s nasýtenou alebo s nenasýtenou mastnou kyselinou s 8 až 22 atómami uhlíka s výhodou s 10 až 14 atómami uhlíka.

18. Galenická forma podľa nároku 1 až 17, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m , že hmotnostný pomer účinnej látky k absorpciu podporujúcemu činidlu je 0,001 až 10.

19. Galenická forma podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že hmotnostný pomer účinnej látky k absorpciu podporujúcemu činidlu je 1 až 10.

20. Galenická forma podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že hmotnostný pomer účinnej látky k absorpciu podporujúcemu činidlu je 0,1 až 2.

21. Galenická forma podľa nároku 1 až 20, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že prídavne obsahuje činidlo umožňujúce riadiť kinetiku uvoľovania účinnej látky, pričom je toto činidlo volené zo súboru zahŕňajúceho glycerolpalmitostearáty, glycerolbehenáty, hydrogenované ricínové oleje a ich zmesi.

22. Použitie absorpciu podporujúceho činidla podľa nároku 2 až 16 pri príprave orálne podávanej galenickej formy na zlepšenie absorpcie účinných látok transmembránovou alebo paracelulárnou cestou v gastrointestinálnom trakte, pričom účinné látky sú hydrofilné alebo ionizovateľné vo fyziologickom prostredí.

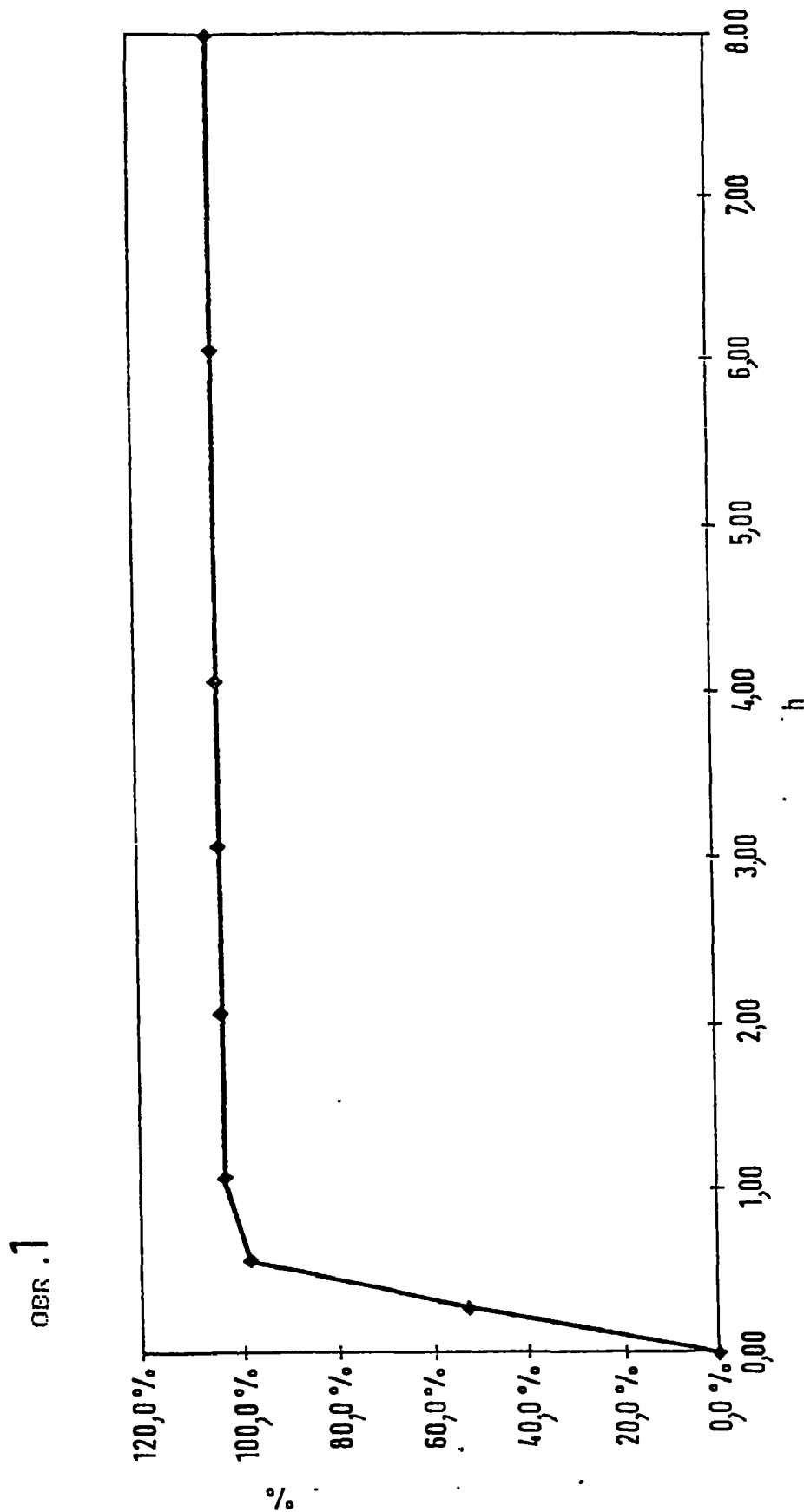
23. Použitie podľa nároku 22 pre účinnú látku podľa nároku 2 až 11, ktorá je hydrofilná alebo ionizovateľná vo fyziologickom prostredí.

24. Použitie podľa nároku 22 a 23, pričom hmotnostný pomer účinnej látky k absorpciu podporujúcemu činidlu je 0,01 až 10.

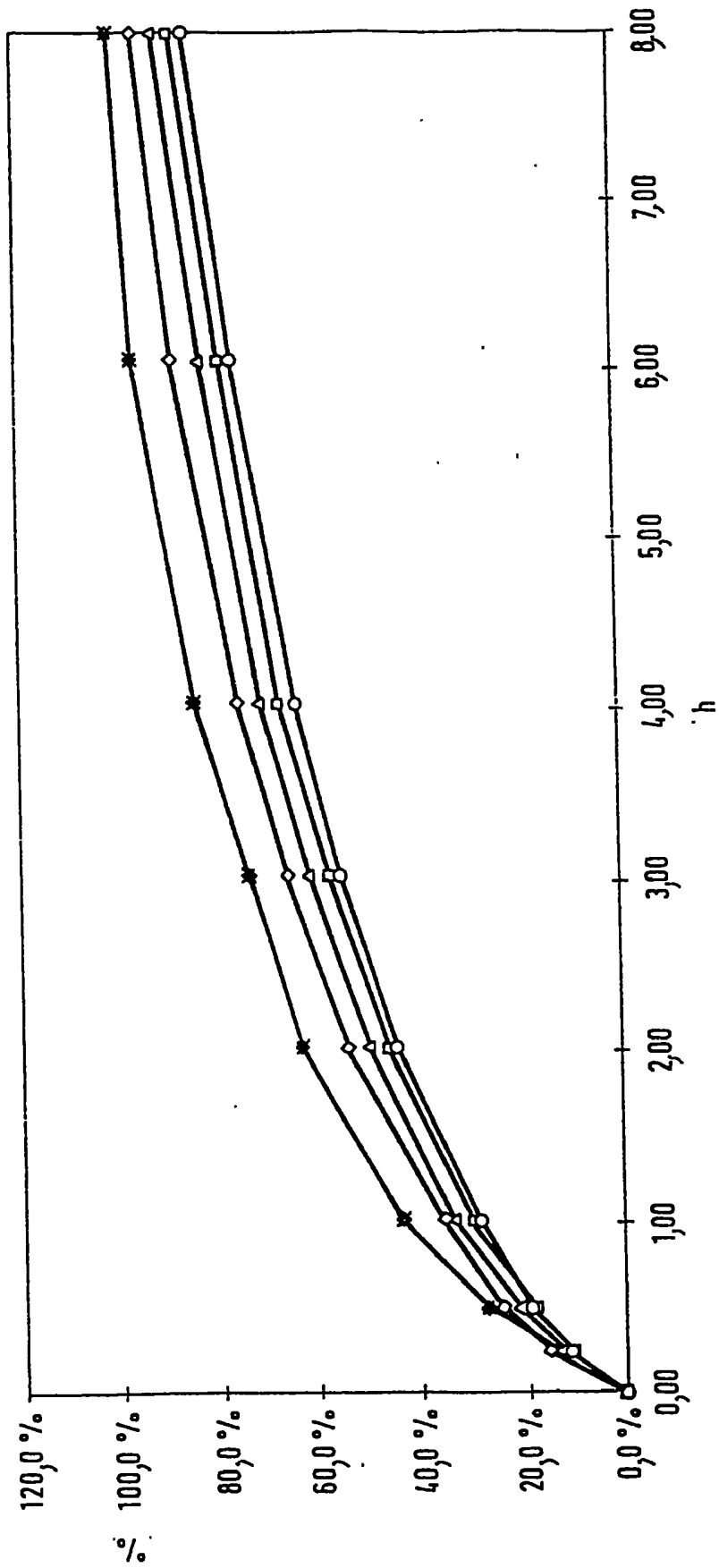
25. Spôsob prípravy galenickej formy podľa nároku 1 až 19 a 2 vo forme tablety, pričom

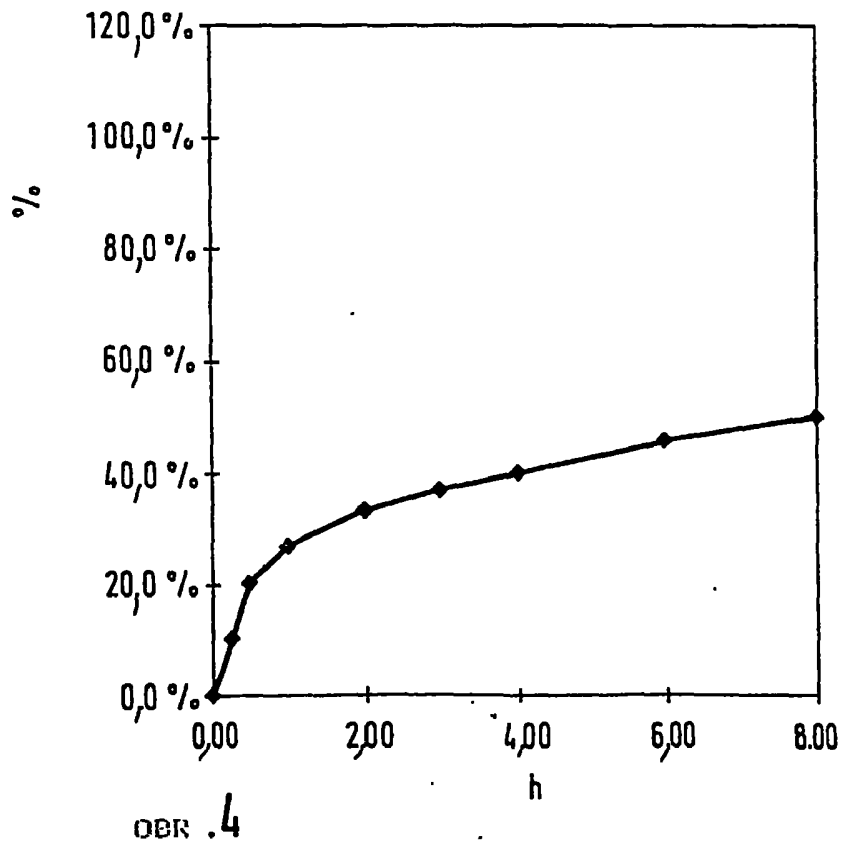
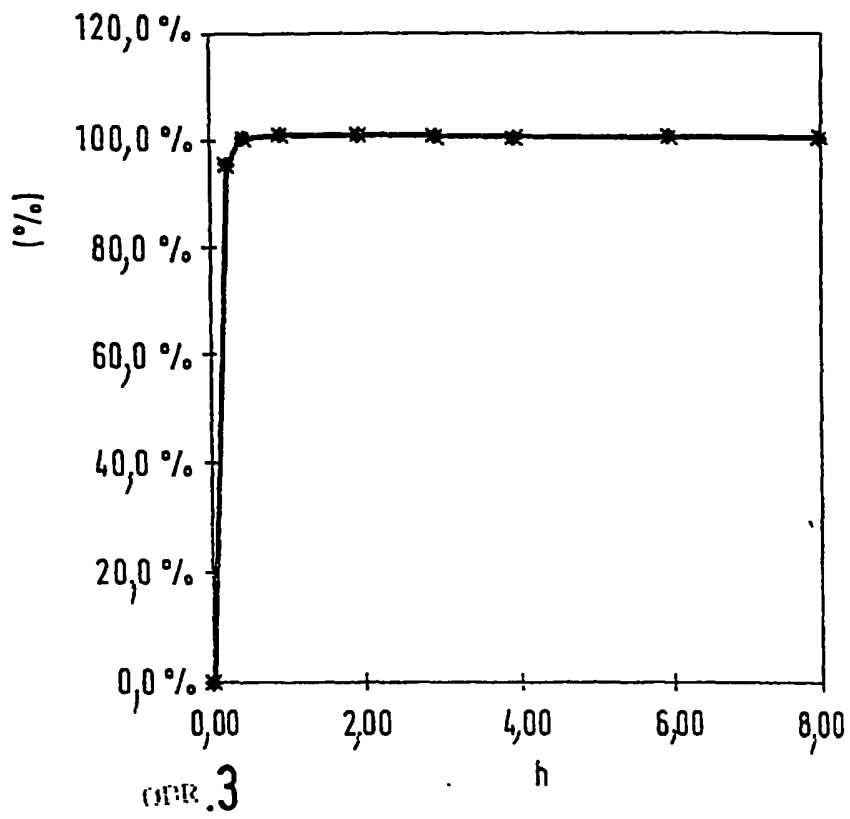
- i) sa v prvom stupni na mokrej ceste pripravujú granuly účinnej látky z práškovej zmesi účinnej látky a rôznych excipientov a
- ii) v druhom stupni sa zmes zlisuje,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že absorpciu podporujúce činidlo v stupni (i) sa používa ako namáčacia kvapalina.

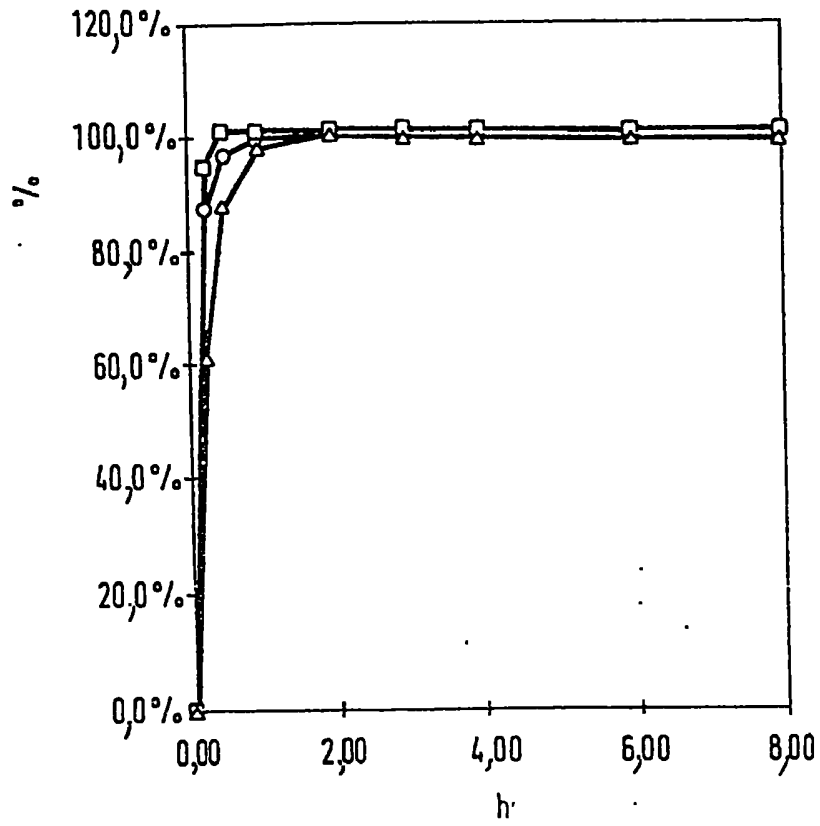


ODR .2

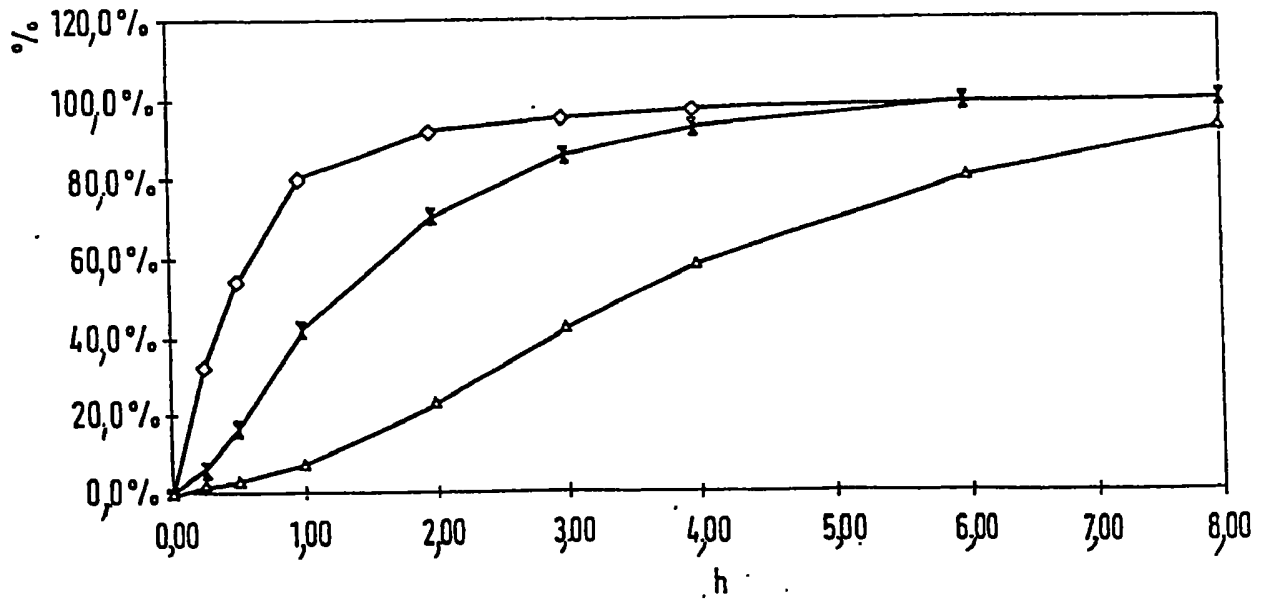




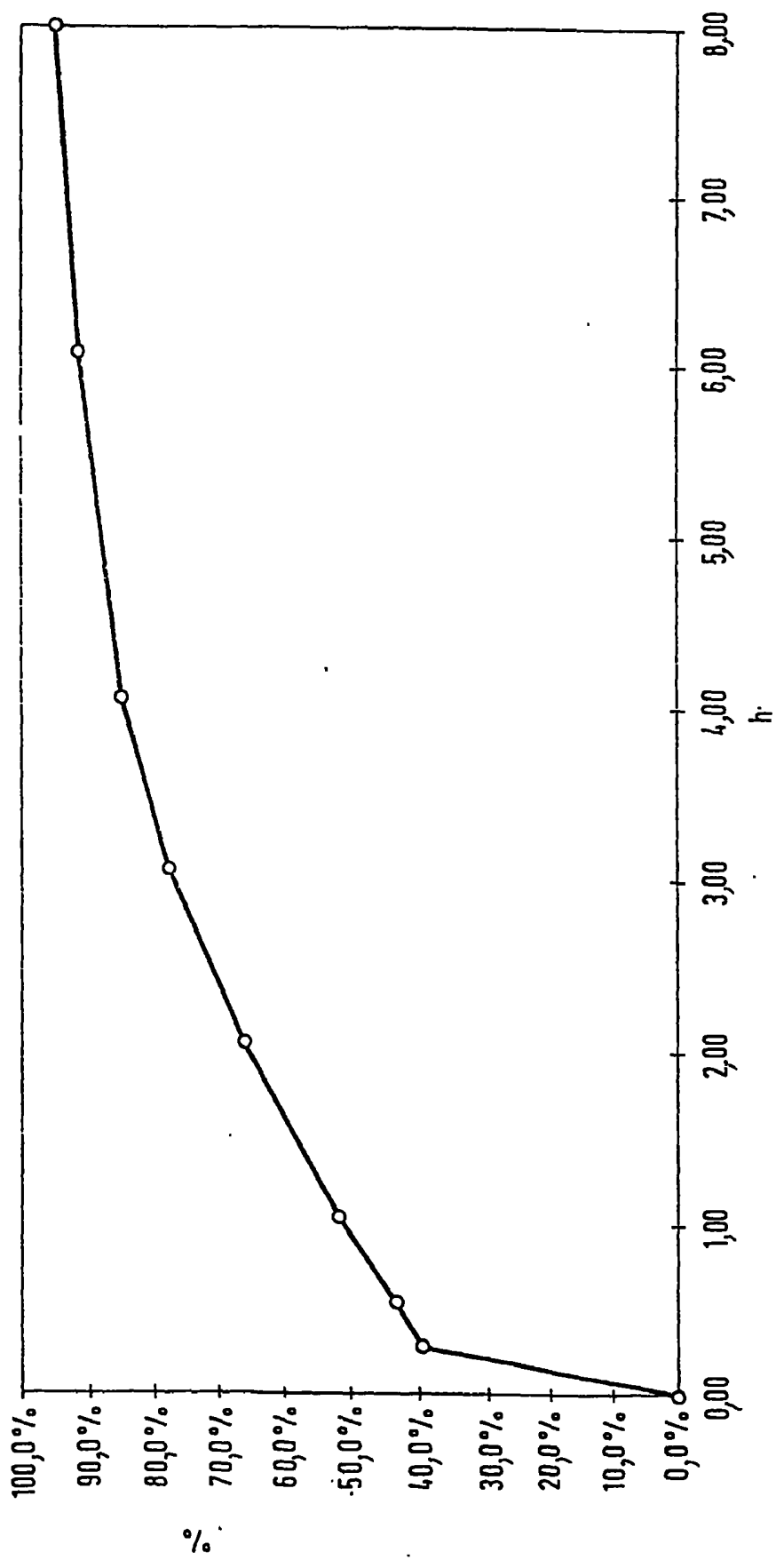
OBR. 5



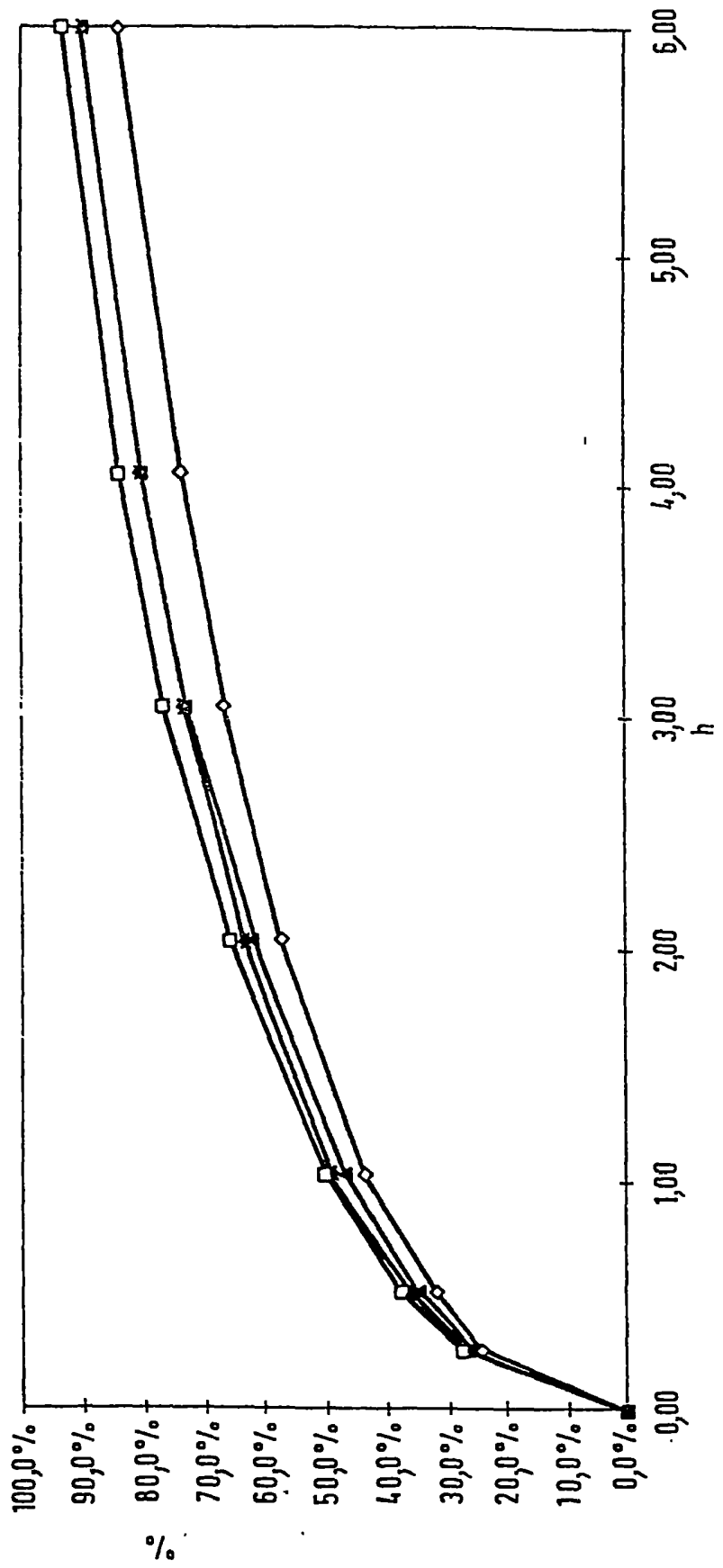
OBR. 6



ODR .7



OBR. 8



OBR. 9

