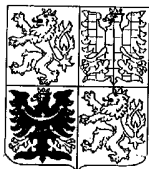


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.07.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/899121**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.06.2000**
(Věstník č. 6/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/15096**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/04764**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 181

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/20

A 61 K 9/70

A 61 K 9/22

A 61 K 9/127

A 61 K 9/52

A 61 K 9/51

(71) Přihlašovatel:

**PERIO PRODUCTS LTD., Or Akiva,
IL;**

(72) Původce:

**Lerner Itzhak E., Petah Tikva, IL;
Rosenberger Vered, Givataim, IL;
Flashner Moshe, Petah-Tikva, IL;**

(74) Zástupce:

**Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
170 00;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Kompozice kyselina třísllová-polymer pro
kontrolované uvolňování farmaceutických
činidel, zejména v ústní dutině**

(57) Anotace:

Řešení se týká komposic s kontrolovaným nebo trvalým uvolňováním, pro uvolňování jednoho nebo více farmak nebo jiných činidel. Podstatné složky komposic podle předkládaného řešení zahrnují jeden nebo více polymerů a kyselinu třísllovou nebo tanin. Uvolňování farmaka nebo jiného činidla se děje v předem stanoveném časovém údobí a při předem stanovené koncentraci. Místo působení činidla je topické, lokální nebo systémové. Polymery jsou celulosové nebo peptidové.

**Kompozice kyselina tříslová-polymer pro kontrolované uvolňování
farmaceutických činidel zejména v ústní dutině**

Oblast techniky

Vynález se týká komposic s kontrolovaným nebo trvalým uvolňováním, pro uvolňování jednoho nebo více farmak nebo jiných činidel. Podstatné složky komposic podle předkládaného vynálezu zahrnují jeden nebo více polymerů a kyselinu tříslovou nebo tanin. Uvolňování požadovaného činidla může být upraveno na předem určenou časovou periodu a pro předem určenou koncentraci. Místo působení činidla může být topické, lokální nebo systémové. Polymery jsou celulosové nebo proteinové.

Dosavadní stav techniky

Produkty s kontrolovaným uvolňováním jsou na poli farmacie obecně známé a používají se pro udržování požadované úrovně medikamentu po požadovanou časovou periodu, když snížení počtu aplikací nutných k tomu, aby byla dosažena požadovaná úroveň, pacientovi více vyhovuje.

Kompozice obsahující polymery a kyselinu tříslovou nebo tanin

Calderon a spol., *J. Agr. Food Chem.* 16: 479 (1968) srovnávali koprecipitaci kyseliny tříslové a kebračového taninu se želatinou při vzniku precipitátů želatina / tanin. Calderon zjistil, že se proteiny tak rozdílné jako vaječný albumin a želatina, ochotně spojují s taniny a tvoří precipitáty. Calderon řešil problém tvorby precipitátů mezi proteiny a taniny v přírodních nápojích jako ovocných šťávách, vínech a pivu a zkoumal dále možnost, že přidávání proteinu, jako je želatina, k zakalenému roztoku může zachycovat zakalující částice a snížit v nápoji tanin. Calderon nebyl zaměřen na jakékoliv využití precipitátů a dále je necharakterisoval.

U. S. patent č. 3,255,018 popisuje adhesivní žvýkáci gumu obsahující kyselinu tříslovou a želatinový komplex. Tento komplex byl přidán, aby se base žvýkáci gumy stala k zubům neadhesivní.

U. S. patent č. 3,679,792 popisuje kompozici žvýkáci gummy, která je účinná proti zubnímu kazu. Žvýkáci guma obsahuje adukt želatina-kyselina tříslová používaný jako adhesivum, aby působil proti tendenci komposic žvýkáci gummy lepit se na zuby a zejména na určité typy zubních náhrad a umělých zubů.

U. S. patent č. 4,274,410 popisuje intravaginální prostředek proti početí a tampon pro uvolňování medikamentu. Spis uvádí kašovitou směs kolagenu a činidla pro vyčiňování, aby se kolagen zesíl'oval.

U. S. patent č. 5,223,029 popisuje vytvrzovací materiál pro medicinské a dentální použití. Hlavní komponenty představuje trikalcium fosfát nebo tetrakalcium fosfát a přípravek upravující vytvrzování, který může obsahovat tanin a kolagen. Spis navrhuje použití rozštěpené želatiny (ve vodě rozpustná želatina, nebo želatina 21, produkty fy Nitta Gelatin Inc.). Kolagen může být použit tak, že se nezávisle na roztoku taninu připraví roztok, jeho rozpuštěním v roztoku taninu, nebo se použije v práškovém stavu. Není udáno nic než prostředek upravující vytvrzování a nejsou udány fyzikální charakteristiky kombinace taninu s kolagenem. Dokument popisuje dále použití komplexu pro pomalé uvolňování kyseliny tříslové pro tvůrbu zubního cementu a ne jako flexibilního adhesiva. Dále není naznačeno, že by byl tento komplex používán pro uvolňování léku nebo byl pro tento účel vhodný.

Rodu a spol., *J. Oral Pathol.* 17: 324 (1988) zjišť'ovali *in vitro* virocidní aktivitu rozpustných komponent medikamentu ZilactinTM, tvořícího topické filmy. ZilactinTM je filmotvorným medikamentem na bázi hydroxypropylcelulose. Jiné aktivní ingredience zahrnují tříslovou kyselinu, salicylovou kyselinu a kyselinu boritou, o nichž se zjistilo, že jsou nezbytné pro jedinečné adherentní filmotvorné vlastnosti medikamentu.

Rodu a spol., *J. Oral Pathol.* 17: 564 (1988) popsali bioadhesivní přípravek ZilactinTM jako mukosální bioadhesivum, které je založeno na hydroxypropylcelulose a je komplexováno třemi organickými kyselinami. O ZilactinuTM je uvedeno, že tvoří adherentní a rozpustný film, jehož výsledkem je výrazná úleva od bolesti a ochrana vředů před dráždidly několik hodin. Medikace byla mezi jinými provedeními skutečně kombinací hydroxypropylcelulose a kyseliny tříslové rozpuštěné v SD 40 alkoholu testováním s matečnou sloučeninou ZilactinemTM pro srovnání. Fyzikální vlastnosti tohoto binárního komplexu nebyly zkoumány a použití tohoto komplexu pro uvolňování léčiv nebylo popsáno nebo navrženo.

U. S. patent č. 5,081,157 popisuje filmotvornou kompozici pro topickou aplikaci léčiv na tělesné tkáni. Filmotvorná kompozice obsahuje hydroxy-

propylcelulosu pro ošetřování kožních mukosálních tkání a jiných vlhkých tkání vytvořením adherentního filmu. Podstatnou složkou filmu je esterifikační činidlo. Slabá karboxylová kyselina jako kyselina třísllová je navrhována jako specifická složka esterifikačního činidla. Celulosová sloučenina reaguje se slabou karboxylovou sloučeninou za vytvoření filmu.

Gamiz Gracia a spol., *J. Pharm. Biomed. Anal.* 15: 447 (1997) uvádí metodu proudové injekční analýzy pro stanovení tanátu albuminu v tabletách. Tanát albuminu je sloučenina třísllové kyseliny (taninu) s albuminem (50 %), která se pro své adstringentní vlastnosti používá při léčení průjmu. Tento dokument popisuje tanát albuminu jako léčivo a nikoliv jako nosič léku. Fysikální vlastnosti této sloučeniny nejsou uvedeny.

U. S. patent č. 4,524,824 popisuje zubní cement, ve kterém se uvádí derivát kyseliny třísllové tvořený kombinací třísllové kyseliny a proteinu. Navržené proteiny zahrnují albumin a želatinu. Z třísllové kyseliny a proteinu se tvoří precipitáty. Precipitáty se používají k pomalému uvolňování kyseliny třísllové pro tvorbu cementu a nikoliv pro vytvoření flexibilního adhesiva. Kromě toho zde není ani popis ani návrh pro použití takového komplexu jako léčiva. Žádné fyzikální charakteristiky komplexu nejsou poskytovány.

WO 93/10827 popisuje povlak vodících spojů používajících ^{proteinový} povlak, který byl před tím ošetřen přidáním slabých organických kyselin, např. kyseliny třísllové. Navržené proteiny zahrnují želatinu, kolagen a albumin. Žádné fyzikální charakteristiky povlaku nejsou poskytovány. Dále není popis nebo návrh pro uvolňování farmaka z povlaku.

Systémy pro orální uvolňování

Aplikační systémy pro kontrolované uvolňování v ústech by ideálně měly být adaptovány tak, aby rychlosti a profily uvolňování mohly být řízeny podle fyziologických a chronoterapeutických požadavků. V praxi se popisují tři způsoby, jako pod jazyk ukládané tablety, pastilky a bonbony. Vedle neuplatňovaných forem stálého nebo kontrolovaného uvolňování, jsou navrhovány jiné formy pro přilnutí k ústní sliznici a uvolnění účinného farmaceutického činidla buď přímo do ústní sliznice nebo do slin. Byly použity také masti a jiné lepivě ulpívající kompozice. Aktivní ingredience ve všech těchto formách může působit lokálně nebo systémově.

U. S. patent č. 4,829,056 popisuje ústní pastilku sestávající z etorpinu, nejméně jednoho monosacharidu, disacharidu nebo jejich směsí a směsi xanthanové klovatiny a klovatiny lusků rohovníku (svatojanského chleba) v hmotnostním poměru 3 : 1 až 1 : 1, při čemž celková hmotnost mono- a/nebo disacharidů ve vztahu ke xanthanové klovatině a klovatině svatojanského chleba je v poměru 20 : 1 až 3 : 1. Ústní pastilka je zamýšlena pro umístění mezi povrch dásně spodní čelisti a ústní sliznici, kde zgelovatí a vytvoří měkkou hydratovanou tabletu, která může být udržována na místě tak, aby poskytovala uvolňování etorpinu až po dvě hodiny. Uvádí se, že ústní pastilka vykazuje zlepšenou biovyužitelnost.

U. S. patent č. 4,948,580 popisuje bioadhesivní kompozici, která může být používána jako systém pro orální uvolňování léčiv a obsahuje směs lyofilisovaných polymerů, tvořenou z kopolymeru poly(methyl-vinylether) / maleinanhydrid a želatiny, dispergovanou v základu masti. Uvádí se, že kompozice je užitečná pro podávání do ústní sliznice takových ingrediencí jako jsou steroidy, antifungální přípravky a antibakteriální prostředky.

U. S. patent č. 4,597,959 popisuje kosmetickou směs pro osvěžování dechu ve formě oplátek, o níž se uvádí, že má vlastnosti pomalého uvolňování. Směs obsahuje mnohočetné mikroenkapsulované kapalné kapičky aromatického materiálu uložené v adhesivní bazi.

U. S. patent č. 5,077,051 popisuje bioadhesivní mikrokapsle, které obsahují xanthanovou klovatinu, klovatinu svatojanského chleba, objem zvyšující prostředek a aktivní činidlo. Uvádí se, že mikrokapsle jsou vzhledem k prevenci zubního kazu užitečné pro podávání pH regulujících činidel do ústní dutiny. Mikrokapsle se připravují tak, že se připraví horký vodný roztok nebo suspence aktivního činidla, přidá xanthanová klovatina, klovatina svatojanského chleba a objem zvyšující prostředek, aby se vytvořil viskózní roztok. Potom se (a) viskózní roztok ochladí a pak usuší, aby se získal tuhý materiál, který se potom zformuje do mikrokapslí, nebo (b) se viskózní roztok vysuší ve spreji, aby se získaly mikrokapsle.

U. S. patent č. 4,915,948 popisuje tabletu, o které se uvádí, že má zlepšenou adhesi ke sliznicím. Tableta obsahuje ve vodě rozpustný biopolymer zvolený z xanthanové klovatiny, pektinu a jejich směsí a tuhého polyolu, který má při teplotě místnosti ve vodě větší rozpustnost než kolem 20 g / 100 g roztoku.

U. S. patenty č. 4,994,276, 5,128,143 a 5,135,757 popisují přípravek pro kontrolované uvolňování, složený ze synergických heterodispersních polysacharidů (

např. heteropolysacharidů jako je xanthanová klovatina v kombinaci s polysacharidickou klovatinou schopnou zesíťovat s heteropolysacharidem jako je klovatina svatojanského chleba), který je způsobilý pro zpracování do tuhých orálních dávkovacích forem za použití buď přímého stlačení následujícího po přidání léčiva a lubrikačního prášku, konvenční granulaci za mokra nebo kombinaci obou. Uvádí se, že uvolňování medikamentu probíhá podle mechanismů nultého nebo prvního řádu.

U. S. patent č. 4,059,686 popisuje farmaceutický přípravek pro ošetřování ústní dutiny charakterisovaný tím, že v konvenční formě dávky je směs farmakologicky účinné látky, farmaceutického nosiče a polyakrylátu sodného. Silně lpí na místě působení a postupně se rozpouští v prodlouženém časovém úseku za uvolňování vhodných množství aktivní látky. Přípravek je zamýšlen pro adhesi na sliznicích.

U. S. patent č. 4,876,092 popisuje adhesivní přípravek ve formě folie, který po určité době může ulpívat v ústní dutině a uvolňovat účinnou látku, tvořený adhesivní vrstvou obsahující jako hlavní složky karboxyvinylový polymer, ve vodě nerozpustný methakrylový kopolymer, vícesytný alkohol a farmaceuticky aktivní látku a pro vodu neprostupnou a ve vodě nerozpustnou nosnou vrstvu, obsahující jako hlavní složky farmaceuticky aktivní, ve vodě nerozpustnou, filmotvornou sloučeninu o vysoké molekulární hmotnosti a změkčovadlo. Přípravek je určen k tomu, aby ulpíval na sliznici.

U. S. patent č. 3,972,995 popisuje pro ústní administraci formu dávkování léčiva, která je přímo aplikovatelná na vnitřní povrch úst. Forma dávky léčiva je tvořena z nosného členu, který je ve vodě nerozpustný, pro vodu neprostupný a flexibilní, z vlhkostí aktivovaného adhesivního prekursoru, aplikovaného na jeden povrch nosného členu a aktivní ingredience, aplikované na střední část nosného členu buď přímo nebo dispergované v matrici. Dávková forma se aplikuje přímo na vnitřní povrch úst. Kontakt se slinami aktivuje adhesivum a způsobí, že nosná součást přilne k vnitřnímu povrchu úst, čímž vystaví aktivní ingredienci do omezeného úseku ústní sliznice, zatímco od zbývajících ústního okolí aktivní ingredienci izoluje.

U. S. patent č. 5,330,751 popisuje bioadhesivní tabletu s kontrolovaným uvolňováním, která obsahuje lokálně aktivní činidlo, heterodispersní klovatinovou matrici a farmaceuticky přijatelné rozpouštědlo. Finální produkt ulpívá na sliznicích a uvolňuje lokálně účinné činidlo po požadovanou dobu.

Nagai T., a spol. [*J. Cont. Rel.* 6: 353 (1987)] popisuje tabletu s trvalým uvolňováním schopnou těsně se přilepovat k lidským dásním a ne ke sliznici tváře. Dále je popsána samostatná náplast s podložkou (filmem) pro vodu nepropustnou.

U. S. patent č. 4,772,470 uvádí orální bandáž obsahující měkký adhesivní film obsahující směs polykarboxylové kyseliny a/nebo anhydridu polykarboxylové kyseliny a vinylacetátový polymer v kompatibilním stavu a orální přípravek obsahující takovou orální bandáž, ve které je inkorporováno topické léčivo. O orální bandáži nebo přípravku je uvedeno, že vyvíjí silnou, dlouho trvající adhesi, když se aplikuje na ústní sliznici nebo zuby. Smyslem tohoto patentu je poskytnout kompozici pro topickou administraci farmaceuticky aktivních činidel. Prvotně je koncipován na použití anestetických komposic, může ale také obsahovat i jiná činidla. Kompozice obsahuje aktivní činidlo ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle a v příměsi obsahuje také bioadhesivum.

U. S. patent č. 4,900,554 popisuje adhesivní přípravek pro aplikaci na tělesné tkáně, který má adhesivní vrstvu a vrstvu podložky umístěnou z jedné strany adhesivní vrstvy. Adhesivní vrstvu tvoří jeden nebo více polymerů akrylové kyseliny, které mají adhesivní vlastnosti po rozpuštění nebo nabobtnání ve vodě a nejméně jeden ve vodě nerozpustný celulosový derivát. Podložka je ve vodě nerozpustná nebo ve vodě málo rozpustná. Tento patent uvádí kompozici obsahující aktivní látku v příměsi, která obsahuje také bioadhesivum. Dále pak obsahuje podložku, takže adhesivum neulpívá na přilehlých oblastech.

U. S. patent č. 5,446,070 se týká komposic a metod pro topickou administraci farmaceuticky aktivních látek a specificky pak anestetických sloučenin pro topickou administraci. Vynálezem je flexibilní, bioadhesivní kompozice pro topickou administraci. Vynálezem je flexibilní, bioadhesivní kompozice pro topickou administraci obsahující farmaceuticky aktivní látku, rozpouštědlo jako plastifikátor s příměsí polysacharidového bioadhesivního nosiče, při čemž kompozice je v podstatě prostá vody, v podstatě nerozpustná a farmaceuticky aktivní látka je při tom přítomna v nekystalické formě. Patent uvádí, že nosič může být plněn vyjimečně vysokým přídávkem anestetických činidel, aniž by se ztrácely adhesivní vlastnosti, takže může docházet k rychlejšímu poskytování anestetického činidla do tkáně, aniž by docházelo k podstatné krystalisaci činidla. Spis uvádí, že se kompozice používá k topické administraci na tvrdou tkáň jako jsou zuby.

Evropská patentová přihláška 223 245 uvádí komposici obsahující methakrylátové monomery a iniciátor polymerisace pro aplikaci na zuby, jejíž vlastností je polymerisace *in situ* za vytvoření tvrdé výplně. Spis uvádí používání takového plniva v kombinaci s aktivní látkou, takže se aktivní látka uvolňuje z vytvrzeného plniva.

Kromě toho každý ze shora citovaných odkazů dále diskutuje komposice komposice pro stálé uvolňování, ze kterých mnohé mohou být použity pro uvolňování farmaceuticky aktivní látky v ústní dutině.

S formulacemi s kontrolovaným nebo trvalým uvolňováním v ústní dutině jsou spojeny některé problémy.

Hlavním problémem při prodlouženém uvolňování je zajistit účinné koncentrace. Na příklad fungální infekce začínající v ústech a nastupující pak v jiných částech těla, jsou životu nebezpečné pro pacienty s ohroženou imunitou. Je proto žádoucí uvolňování houbomorného činidla nepřetržitým způsobem. Toho se však velice těžce dosahuje.

Ústní pastilky a sublingvální pastilky jsou farmaceutické přípravky zamýšlené původně pro systémový účinek. Tyto pastilky se umísťují mezi tvář a dásně nebo pod jazyk a nechávají se pomalu rozplynout. Léčiva absorbovaná ústní sliznicí nastupují přímo, nikoliv cirkulací vrátnicovou, nýbrž systémovou cirkulací. Výhoda těchto pastilek je v účinné absorpci léku, protože lék není rozkládán játry. Jestliže však je rozpad a rozpívání pastilky příliš rychlé, cíle tohoto způsobu administrace se nedosáhne.

Problém s těmito přípravky pro trvalé uvolňování leží v oblasti pohodlí. Pacienti často tyto přípravky pro trvalé uvolňování odmítají, protože mají "cizorodý" pocit. Výsledkem je, že pacient často tyto přípravky vytlačí.

V současné době byla vyvinuta tableta pro stomatitidu, která je aplikovatelná přímo na zasaženou oblast. Avšak tento přípravek je také tvrdý a má určitou tloušťku a osoby, které jej používají, si jeho přítomnost uvědomují. Tableta může tedy být jazykem vypuzena a během jídla a pití polknuta. Proto je nesnadné udržet ji v ústní dutině dlouhý čas.

Známé přípravky kromě toho jsou obvykle složeny z komponent, které jsou v ústech rozpustné nebo rozložitelné. Farmaceuticky účinné látky obsažené v přípravcích jsou tedy často spolknuty, aniž by byly absorbovány sliznicí v ústní

dutině. Tak nejsou tyto přípravky jako preparáty s trvalým nebo kontrolovaným uvolňováním úplně uspokojující.

Aby se u shora zmíněných přípravků oddálil rozpad, byly bez úspěšných výsledků jako preparátu pro ústní dutinu, provedeny následující pokusy:

1. přidávat větší množství pojidla, aniž by bylo použito desintegrační činidlo jako je škrob;
2. přidávat větší množství hydrofobního lubrikantu jako je magnesium stearát;
3. potahovat tabletu vodu odpuzující látkou jako je vosk nebo parafin.

Masti nejsou pro administraci do ústní dutiny uspokojující vzhledem k nedostatečné adhesi a spíše vysoké rozpustnosti.

Mukosální náplasti, které vykazují dobrou adhesi po prodlouženou časovou periodu způsobují nepříznivé reakce jako svědění a podráždění sliznice v místě náplasti a v několika případech i nekrosu. [*Contact-Dermatitis* 25(4): 230-6 (1991); *Maturitas* 13(2): 151-4 (1991)]. Kromě zdravotních komplikací může vést profil vedlejších účinků produktu k dalším terapeutickým výdajům vyžadujícím ošetření lékařem nebo návštěvy ošetřoven první pomoci.

Jiným problémem je lokalisované uvolňování na zuby. Aplikace prostředků, které jsou určeny pro uvolňování na zuby, na příklad činidla pro bělení a znecitlivění, jsou totiž neúčelné, protože uvolňování probíhá z největší části v celé ústní dutině a ne lokálně na zubu.

Jiným problémem je nesnáz s aplikací přípravku pro trvalé uvolňování v ústní dutině.

Zvláštní problém představuje potíž dosáhnout prodlouženého uvolňování vysoce rozpustných léčiv, když je přípravek pro uvolňování ve vodném prostředí jako existuje v ústní dutině. Hydrogelové systémy uvolňují léčivo příliš rychle. Erosivní prostředky, jako na příklad systémy užívající polymer EudragitTM, poskytují uvolňování, které je rovněž nežádoucně rychlé.

Proto tedy existuje potřeba farmaceutického orálního přípravku pro kontrolované uvolňování s následujícími charakteristikami. Uvolňování může být udržováno při požadovaných koncentracích po vyžadovanou časovou periodu a zejména u vysoce rozpustných léčiv, když je prostředek pro uvolňování ve vodném prostředí jako existuje v ústní dutině. Zabrání se nekrose. Uvolňování může být lokalisováno na zuby. Aplikace je snadná a nekomplikovaná. Je zajištěno pacientovo pohodlí. Přípravek nemá vytvářet v ústní dutině "cizorodý" pocit. Přípravek

usnadňuje absorpci v ústech a jejím výsledkem je rychlé systémové podávání uvolňované látky. Přípravek může umožňovat také lokalisované ošetření ústní sliznice.

Podstata vynálezu

Vynález je obecně zaměřen na kapalnou kompozici obsahující polymer a tříslovou kyselinu nebo tanin, kterážto kompozice buď vysychá na tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaka, nebo tvoří precipitát, který je způsobitelný být vysušen na tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaka.

Ve vysoce výhodném provedení je vynález zaměřen na kapalnou kompozici obsahující polymer a tříslovou kyselinu nebo tanin, kde kapalná kompozice vysychá na adhesivní tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaka, nebo tvoří precipitát, který může vysychat na adhesivní tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaka.

Vynález dále zahrnuje kapalnou kompozici obsahující polymer a tříslovou kyselinu nebo tanin a farmaceutické činidlo, kde kapalná kompozice vysychá na tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaceutického činidla, nebo tvoří precipitát, který je způsobitelný vysychat na tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaceutického činidla.

Ve vysoce výhodných provedeních je vynález zaměřen na kapalnou kompozici obsahující polymer a tříslovou kyselinu nebo tanin a farmaceutické činidlo, kde se kapalná kompozice vysychá na adhesivní tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaceutického činidla, nebo tvoří precipitát, který vysychá na adhesivní tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaceutického činidla.

Vynález dále zahrnuje kapalnou kompozici obsahující polymer a tříslovou kyselinu nebo tanin a farmaceutické činidlo, kde je farmaceutické činidlo zachyceno v liposomech nebo mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách, a kde kapalná kompozice vysychá na tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaceutického činidla, nebo tvoří precipitát, který schopen vysušení na tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaceutického činidla.

Ve vysoce výhodných provedeních je vynález zaměřen na kapalnou kompozici obsahující polymer a tříslovou kyselinu nebo tanin a farmaceutické činidlo, kde je farmaceutické činidlo zachyceno v liposomech nebo mikrokapslích, mikrokuličkách,

nanokapslích nebo nanokuličkách, a kde kapalná kompozice vysychá na adhesivní tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaceutického činidla, nebo tvoří precipitát, který schopen vysušení na adhesivní tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaceutického činidla.

Vynález přirozeně zahrnuje tuhé kompozice obsahující polymer, kyselinu tříslovou nebo tanin a farmaceutické činidlo, kde je tuhá kompozice schopná kontrolovaného uvolňování farmaceutického činidla.

U preferovaných provedení je vynález zaměřen na tuhou adhesivní kompozici obsahující polymer, kyselinu tříslovou nebo tanin a farmaceutický přípravek, kde je tuhá kompozice způsobila pro kontrolované uvolňování farmaceutického činidla.

U preferovaných provedení je polymerem protein. Preferované proteiny zahrnují želatinu, hydrolyzovanou želatinu, albumin a kolagen, ale nejsou omezeny jen na ně.

Při alternativních provedeních je polymerem celulosový polymer. Preferované polymery představuje hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a hydroxypropylmethylelulosa, ale nejsou omezeny jen na ně.

Vynález je také zaměřen na způsoby přípravy každé ze zde uváděných kompozic.

Vynález je také zaměřen na použití tuhých kompozic při léčení různých stavů nebo případů, u nichž je žádoucí kontrolované uvolňování činidla.

Ve výhodných provedeních je vynález zaměřen na kompozici pro trvalé uvolňování farmaka v ústní dutině.

Ve vysoce výhodné formě je vynález ve formě farmaceutické orální náplasti, která může být připevněna na povrch zubu nebo jiné tvrdé zubní struktury, kde může uvolňovat činidlo pro topické, systémové nebo lokální ošetření.

Podrobný popis výhodných provedení

Vynález se je široce zaměřen na kapalnou kompozici obsahující polymer a tříslovou kyselinu nebo tanin, kterážto kompozice buď vysychá na tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaka, nebo tvoří precipitát, který

je způsobilý být vysušen tak, aby vytvořil tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaka.

U preferovaných provedení je polymerem protein. Preferované proteiny zahrnují, želatinu, hydrolyzovanou želatinu, albumin a kolagen, ale nejsou omezeny jen na ně.

Při alternativních provedeních je polymerem celulosový polymer. Preferované polymery představuje hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, ale nejsou omezeny jen na ně.

U preferovaných provedení vynálezu obsahuje kapalná kompozice směs polymeru a kyseliny tříslivé nebo taninu.

Minimálními esenciálními komponentami kapalně kompozice může být polymer a kyselina tříslivá nebo tanin. Rozumí se však, že kompozice může obsahovat více než jeden polymer. Kompozice tak může obsahovat více než jeden protein, více než jeden celulosový polymer a kombinace obou.

Takto může kompozice sestávat v podstatě z jakéhokoliv ze zde uvedených proteinů nebo celulosových polymerů, právě tak jako jiných vhodných proteinů a celulosových polymerů a kyseliny tříslivé nebo taninu.

Případné složky představují změkčovadla jako glycerol, polyethylenglykoly a estery citronové kyseliny; když je polymerem hydrolyzovaná želatina, je zvláště preferovaným změkčovadlem glycerol.

Avšak glycerol může být jako změkčovadlo používán i s jinými, zde uvedenými proteiny nebo v obecných provedeních, ve kterých je užíván protein v kombinaci s kyselinou tříslivou nebo taninem.

Případně mohou být přidávány i emulsifikátory.

U vysoce preferovaných provedení se vynález týká kapalně kompozice obsahující polymer a tříslivou kyselinu nebo tanin a farmaceutický přípravek, kde se kapalná kompozice vysuší, aby vytvořila adhesivní tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaka, nebo tvoří precipitát, který se suší, aby vytvořil adhesivní tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaka.

U preferovaných provedení je polymerem protein. Preferované proteiny zahrnují, želatinu, hydrolyzovanou želatinu, kolagen a albumin, ale nejsou omezeny jen na ně.

Při alternativních provedeních je polymerem celulosový polymer. Preferované celulosové polymery představuje hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a hydroxypropyl-methylcelulosa, ale nejsou omezeny jen na ně.

U preferovaných provedení vynálezu obsahuje kapalná kompozice směs polymeru a kyseliny tříslové nebo taninu.

Minimálními podstatnými komponentami kapalné kompozice může být polymer a kyselina tříslová nebo tanin. Rozumí se však, že kompozice může obsahovat více než jeden polymer. Kompozice tak může obsahovat více než jeden protein, více než jeden celulosový polymer a kombinace obou.

Takto může kompozice sestávat v podstatě z jakéhokoliv ze zde uvedených proteinů nebo celulosových polymerů, právě tak jako jiných vhodných proteinů a celulosových polymerů a kyseliny tříslové nebo taninu.

Případně mohou být obsaženy jiné složky. Ty představují změkčovadla jako glycerol, polyethylenglykoly a citráty; když je polymerem hydrolyzovaná želatina, je zvláště preferovaným změkčovadlem glycerol.

Případně mohou být přidávány i emulsifikátory.

Vynález dále zahrnuje kapalnou kompozici obsahující polymer a tříslovou kyselinu nebo tanin a farmaceutický přípravek, kde se kapalná kompozice vysuší, aby vytvořila adhesivní tuhounou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaka, nebo tvoří precipitát, který se suší, aby vytvořil adhesivní tuhounou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaka.

U preferovaných provedení je polymerem protein. Preferované proteiny zahrnují, želatinu, hydrolyzovanou želatinu, kolagen a albumin, ale nejsou omezeny jen na ně.

Při alternativních provedeních je polymerem celulosový polymer. Preferované celulosové polymery představuje hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, ale nejsou omezeny jen na ně.

U preferovaných provedení vynálezu obsahuje kapalná kompozice směs polymeru a kyseliny tříslové nebo taninu a farmaka.

Minimálními podstatnými komponentami kapalné kompozice může být polymer a kyselina tříslová nebo tanin a farmaceutické činidlo. Rozumí se však, že kompozice může obsahovat více než jeden polymer. To znamená, že kompozice může obsahovat více než jeden protein, více než jeden celulosový polymer a kombinace obou.

Takto může komposice sestávat v podstatě z jakéhokoliv ze zde uvedených proteinů nebo celulosových polymerů, právě tak jako jiných vhodných proteinů a celulosových polymerů a kyseliny tříslové nebo taninu a farmaka.

Případná činidla představují změkčovačla jako glycerol, polyethylenglykoly a estery citronové kyseliny; když je polymerem hydrolyzovaná želatina, je zvláště preferovaným změkčovačlem glycerol.

Případně mohou být přidávány i emulsifikátory.

U vysoce preferovaných provedení se vynález týká kapalně komposice obsahující polymer a tříslovou kyselinu nebo tanin a farmaceutický přípravek, kde se kapalná komposice vysuší, aby utvořila adhesivní tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaka, nebo tvoří precipitát, který se suší, aby vytvořil adhesivní tuhou kompozici umožňující kontrolované uvolňování farmaka.

U preferovaných provedení je polymerem protein. Preferované proteiny zahrnují, želatinu, hydrolyzovanou želatinu, kolagen a albumin, ale nejsou omezeny jen na ně.

Alternativně je polymerem celulosový polymer. Preferované celulosové polymery představuje hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, ale nejsou omezeny jen na ně.

U preferovaných provedení vynálezu obsahuje kapalná komposice směs polymeru a kyseliny tříslové nebo taninu a farmaceutického přípravku.

Minimálními podstatnými komponentami pro vytvoření adhesivní tuhé komposice může být polymer a kyselina tříslová nebo tanin a farmaceutický přípravek. Rozumí se však, že kapalná komposice může obsahovat více než jeden polymer nebo typ polymeru. Komposice tak zahrnuje směsi různých proteinů, celulosových polymerů a jejich kombinace.

Takto může komposice sestávat v podstatě z jakéhokoliv ze zde uvedených proteinů nebo celulosových polymerů, právě tak jako jiných vhodných proteinů a celulosových polymerů a kyseliny tříslové nebo taninu a farmaceutického přípravku.

Případné složky představují změkčovačla jako glycerol, polyethylenglykoly a citráty; když je polymerem hydrolyzovaná želatina, je zvláště preferovaným změkčovačlem glycerol.

Případně mohou být přidávány i emulsifikátory.

Vynález dále zahrnuje kapalně komposice obsahující polymer a tříslovou kyselinu nebo tanin a farmaceutický přípravek, kde je farmaceutické činidlo

zachyceno v liposomech nebo mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách, a kde se kapalná kompozice vysuší, aby se vytvořila tuhá kompozice umožňující kontrolované uvolňování farmaceutického činidla, nebo tvoří precipitát, který schopen vysušení, aby se vytvořila tuhá kompozice umožňující kontrolované uvolňování farmaka.

Také z tohoto hlediska vynálezu, ve kterém je farmaceutické činidlo zachyceno v liposomech nebo mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách, je v preferovaných provedeních polymerem protein. Preferované proteiny zahrnují želatinu, hydrolyzovanou želatinu, kolagen a albumin, ale nejsou omezeny jen na ně.

Liposomem může být multilamelární váček nebo unilamelární váček. Liposomy se skládají z fosfolipidů a/nebo sfingolipidů a případně z lipidů jako cholesterolu a fosfatidové kyseliny a antioxidantů. Upřednostňovanými fosfolipidy jsou sojový lecitin, vaječný lecitin, sojový fosfatidylcholin, vaječný fosfatidylcholin, syntetický fosfatidylcholin, fosfatidylserin, fosfatidylinositol, fosfatidylglycerol, fosfatidylethanolamin buď samotné nebo ve směsích. Preferovaným sfingolipidem je sfingomyelin. Vysoce preferované liposomy obsahují fosfatidylcholin, fosfatidylethanolamin, cholesterol a antioxidant.

Mikrokapsle, mikrokuličky, nanokapsle nebo nanokuličky obsahují polymery a případně změkčovadla a emulsifikátory. Preferované polymery obsažené v mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách jsou polyalkylmethakryláty jako polymethylmethakrylát, polyalkylkyanoakryláty jako polymethylkyanomethakrylát, polyestery jako kyselina polymléčná a kopolymery kyselina polymléčná / kyselina glykolová, celulosové deriváty jako ethylcelulosa a acetát celulosy a proteiny jako albumin, želatina a hydrolyzovaná želatina a polysacharidy jako alginát sodný, pektin, chitosan, guarová klovatina a xanthanová klovatina.

V alternativních provedeních kapalně kompozice podle vynálezu je polymerem celulosový polymer. Preferované celulosové polymery představují hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, ale neomezuje se jen na ně.

V takových preferovaných provedeních obsahuje kompozice směs polymeru, tříslivé kyseliny nebo taninu a farmaka zachyceného v liposomech nebo v mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách.

Minimálními podstatnými komponentami kapalné komposice může proto být polymer a kyselina třísllová nebo tanin a farmaceutický přípravek v mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách. Rozumí se však, že může být obsažen více než jeden polymer nebo typ polymeru. To jest, že jsou obsaženy více než jeden protein, více než jeden celulosový polymer a kombinace obou. Rozumí se dále, že může být také obsažen více než jeden liposom nebo mikrokapsle, mikrokuličky, nanokapsle nebo nanokuličky anebo kombinace kteréhokoliv z nich.

Takto může komposice sestávat v podstatě z jakéhokoliv ze zde uvedených proteinů nebo celulosových polymerů, právě tak jako jiných vhodných proteinů a celulosových polymerů a kyseliny třísllové nebo taninu a farmaceutického přípravku zachycených v liposomech nebo v mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách.

Případné složky představují změkčovadla jako glycerol, polyethylenglykoly a citráty; když je polymerem protein a zejména hydrolyzovaná želatina, je zvláště preferovaným změkčovadlem glycerol.

Případně mohou být přidávány i emulsifikátory.

Ve vysoce preferovaných provedeních i z tohoto dalšího hlediska vynálezu, při kterém je farmaceutické činidlo zachyceno v liposomech nebo v mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách, se vynález týká kapalné komposice obsahující polymer a třísllovou kyselinu nebo tanin a farmaceutický přípravek, kde je farmaceutické činidlo zachyceno v liposomech nebo mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách, a kde se kapalná komposice vysuší, aby se utvořila tuhá komposicie způsobila pro kontrolované uvolňování farmaceutického činidla, nebo tvoří precipitát, který schopen vysušení, aby se utvořila tuhá komposice umožňující kontrolované uvolňování farmaka.

U preferovaných provedení je polymerem protein. Preferované proteiny zahrnují želatinu, hydrolyzovanou želatinu, kolagen a albumin, ale nejsou omezeny jen na ně.

Liposomy mohou být multilamelární váček nebo unilamelární váček. Liposomy se skládají z fosfolipidů a/nebo sfingolipidů a případně z lipidů jako cholesterolu a fosfatidové kyseliny a antioxidantů. Upřednostňovanými fosfolipidy jsou sojový lecitin, vaječný lecitin, sojový fosfatidylcholin, vaječný fosfatidylcholin, syntetický fosfatidylcholin, fosfatidylserin, fosfatidylinositol, fosfatidylglycerol, fosfatidylethanolamin buď samotné nebo ve směsích. Preferovaným sfingolipidem je

fosfatidylethanolamin buď samotné nebo ve směsích. Preferovaným sfingolipidem je sfingomyelin. Vysoce preferované liposomy obsahují fosfatidylcholin, fosfatidylethanolamin, cholesterol a antioxidant.

Mikrokapsle, mikrokuličky, nanokapsle nebo nanokuličky obsahují polymery a případně změkčovadla a emulsifikátory. Preferované polymery obsažené v těchto mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách jsou polyalkylmethakryláty jako polymethylmethakrylát, polyalkylkyanoakryláty jako polymethylkyanomethakrylát, polyestery jako kyselina polymléčná a kopolymery kyselina polymléčná / kyselina glykolová, celulosové deriváty jako ethylcelulosa a acetát celulosy a proteiny jako albumin, želatina a hydrolyzovaná želatina a polysacharidy jako alginát sodný, pektin, chitosan, guarová klovatina a xanthanová klovatina.

V takových preferovaných provedeních obsahuje kompozice směs polymeru, tříslivé kyseliny nebo taninu a farmaka zachyceného v liposomech nebo v mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách.

Minimálními podstatnými komponentami kapalně kompozice může proto být polymer a kyselina tříslivá nebo tanin a farmaceutický přípravek v mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách. Rozumí se však, že může být obsažen více než jeden polymer nebo typ polymeru. To jest, že jsou obsaženy více než jeden protein, více než jeden celulosový polymer a kombinace obou. Rozumí se dále, že může být také obsažen více než jeden liposom nebo mikrokapsle, mikrokuličky, nanokapsle nebo nanokuličky anebo kombinace kteréhokoliv z nich.

Takto může kompozice sestávat v podstatě z jakéhokoliv ze zde uvedených proteinů nebo celulosových polymerů, právě tak jako jiných vhodných proteinů a celulosových polymerů a kyseliny tříslivé nebo taninu a farmaceutického přípravku zachycených v liposomech nebo v mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách, jak je zde uvedeno.

Případné složky představují změkčovadla jako glycerol, polyethylenglykoly a citráty; když je polymerem protein a zejména hydrolyzovaná želatina, je zvláště preferovaným změkčovadlem glycerol.

Případně mohou být přidávány i emulsifikátory.

Vynález samozřejmě zahrnuje tuhé kompozice obsahující polymer, kyselinu tříslivou nebo tanin a farmaceutický přípravek, kde je tuhá kompozice způsobila pro kontrolované uvolňování farmaka.

U preferovaných provedení je polymerem protein. Preferované proteiny zahrnují, želatinu, hydrolyzovanou želatinu, albumin a kolagen, ale nejsou omezeny jen na ně.

Alternativně je polymerem celulosový polymer. Preferované polymery představuje hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, ale nejsou omezeny jen na ně.

Poněvadž kapalná komposice může obsahovat směs polymeru, kyseliny tříslivé nebo taninu a farmaceutického přípravku, obsahuje podle toho tuhá komposice směs polymeru, kyseliny tříslivé nebo taninu a farmaceutického přípravku.

Tak farmaceutický přípravek je dispergován nebo zakotven ve vysušené matrici polymer-kyselina tříslivá / tanin.

Minimální esenciální komponenty v tuhé komposici mohou zahrnovat polymer, kyselinu tříslivou nebo tanin a farmaceutický přípravek. Avšak je třeba si uvědomit, že tuhá komposice může obsahovat více než jeden vhodný polymer. Tak zahrnuje komposice více než jeden protein, více než jeden celulosový protein a kombinace obou.

Tuhá komposice takto může v podstatě sestávat z jakéhokoliv ze zde uvedených proteinů nebo celulosových esterů stejně tak jako z jiných vhodných proteinů a celulosových esterů a kyseliny tříslivé nebo taninu a farmaceutického přípravku.

Pokud je to vhodné, může být tuhá komposice podle tohoto vynálezu potažena vhodným farmaceutickým povlakem.

U preferovaných provedení se vynález týká tuhé adhesivní komposice obsahující polymer, kyselinu tříslivou nebo tanin a farmaceutický přípravek, kde je tuhá komposice způsobilá pro kontrolované uvolňování farmaka.

U preferovaných provedení je polymerem protein. Preferované proteiny zahrnují, želatinu, hydrolyzovanou želatinu, albumin a kolagen, ale nejsou omezeny jen na ně.

Alternativně je polymerem celulosový polymer. Preferované celulosové polymery představuje hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, ale nejsou omezeny jen na ně.

Tuhá adhesivní komposice obsahuje směs polymeru, kyseliny tříslivé nebo tanin a farmaceutický přípravek.

Tak farmaceutický přípravek je dispergován nebo zakotven ve vysušené adhesivní matrici polymer-kyselina tříslová / tanin.

Minimálními esenciálními komponentami v tuhé adhesivní kompozici mohou být polymer, kyselina tříslová nebo tanin a farmaceutický přípravek. Avšak je třeba si uvědomit, že tuhá kompozice může obsahovat více než jeden polymer. Takto zahrnuje kompozice více než jeden protein, více než jeden celulosový protein a kombinace obou.

Tuhá kompozice takto může v podstatě sestávat z jakéhokoliv ze zde uvedených proteinů nebo celulosových esterů, jejich kombinace, stejně tak jako z jiných vhodných proteinů a celulosových esterů a kyseliny tříslové nebo taninu a farmaceutického přípravku.

Zde popisované tuhé kompozice zahrnují biodegradabilní formulace.

I když se hořejší popis vztahuje specificky na uvolňování farmak, je třeba pochopit, že ze zde popisovaných tuhých komposic mohou být uvolňovány i jiné látky. Příklady takových látek představují kosmetické přípravky, vitaminy, minerály, aromatické látky, toxiny jako pesticidy, vonidla a podobné.

Pro kontrolu uvolňování farmaka nebo jiné látky ze zde uvedených tuhých komposic, může být činidlo zachyceno v matrici polymer-kyselina tříslová. Rozsah takového zachycení a tím i rozsah trvalého uvolňování se řídí volbou polymeru.

Rozpouštědla užívaná k přípravě polymer-taninového komplexu mohou být užitečná jako činidla k adjustaci uvolňování, protože, jak je zde v příkladech provedení vynálezu ukázáno, mohou silně ovlivňovat rychlost uvolňování.

Jak je uvedeno v příkladech provedení vynálezu je vnější polymerní matrice ve formě uvolňování upravujícího činidla, protože přispívá ke kontrole uvolňování léku. Může být formulována buď s nebo bez vlastních uvolňování upravujících činidel, aby zpomalovala uvolňování z vnitřku matrice v různých množstvích.

Uvolňování farmaka může být také kontrolováno přidavkem pH upravujících činidel, uvolňování upravujících činidel, rozpustnost upravujících činidel a jejich kombinací k roztoku nebo suspensi polymeru přidávaného k vysušenému precipitátu.

Vynález se také týká způsobů přípravy každé ze zde popisovaných komposic.

Při nejrozšířenějším provedení se polymer a tříslová kyselina nebo tanin smísí v rozpouštědle a směs se potom vysuší, aby utvořila tuhou kompozici.

Alternativně může být polymer nejprve rozpuštěn v rozpouštědle a tříslová kyselina nebo tanin rozpuštěn odděleně v rozpouštědle před smísením.

Polymer může nebo nemusí tvořit precipitát, když je mísen s tříslovou kyselinou nebo taninem. Při provedeních, ve kterých kyselina tříslová nebo tanin tvoří s polymerem precipitát, se komposice připraví takto:

- (1) polymer se rozpustí v rozpouštědle,
- (2) do rozpouštědla se přidá tříslová kyselina nebo tanin,
- (3) nechá se vzniknout precipitát,
- (4) precipitát se vysuší, aby vytvořil tuhou komposici.

Farmaceutický/é přípravek/přípravky může/mohou být přidáván/y k roztoku polymeru nebo k roztoku kyseliny tříslové. Když je/jsou přidáván/y k roztoku polymeru, který bude tvořit precipitát, je pak farmaceutický přípravek vmíchán do precipitátu, který se utvořil, takže když se precipitát vysuší je farmaceutický přípravek usazen nebo dispergován v tuhé komposici, která se z precipitátu vytvořila.

Avšak při alternativních provedeních může být tuhá komposice vytvořena jako v krocích 1-4 a potom může být přidáno jedno nebo více farmak k tomuto precipitátu, který se dále zpracuje pro kontrolované uvolňování farmaka/farmak z vysušeného precipitátu. Farmaceutický přípravek může být přidáván k vysušenému preparátu v roztoku a potom následně vysušen nebo může být s precipitátem smísen v práškové formě. To pak může být slisováno nebo jiným způsobem dohromady zformováno způsoby, které jsou v praxi běžné.

Preferovaná rozpouštědla pro polymer představuje voda, ethanol a směsi vody a ethanolu, isopropylalkohol a směsi vody a isopropylalkoholu, n-propanol a směsi vody a n-propanolu, ale nejsou omezeny jen na ně.

Preferovaná rozpouštědla pro kyselinu tříslovou nebo tanin představuje voda, ethanol a směsi vody a ethanolu, isopropylalkohol a směsi vody a isopropylalkoholu, n-propanol a směsi vody a n-propanolu, ale nejsou omezeny jen na ně.

Je-li polymerem protein jsou preferovaná rozpouštědla voda, ethanol a směsi vody a ethanolu, isopropylalkohol a směsi vody a isopropylalkoholu, n-propanol a směsi vody a n-propanolu, ale nejsou omezeny jen na ně.

Je-li polymerem celulosový polymer jsou preferovaná rozpouštědla voda, ethanol a směsi vody a ethanolu, isopropylalkohol a směsi vody a isopropylalkoholu, n-propanol a směsi vody a n-propanolu, ale nejsou omezeny jen na ně.

Jestliže jsou polymer a kyselina tříslová rozpouštěny ve stejném rozpouštědle, patří mezi preferovaná rozpouštědla voda, ethanol a směsi vody a ethanolu,

isopropylalkohol a směsi vody a isopropylalkoholu, n-propanol a směsi vody a n-propanolu, ale nejsou omezeny se jen na ně.

Při alternativních provedeních je ze shora popsán vysušený precipitát rozemlet na prášek a tento prášek se pak smísí s dalším polymerem v rozpouštědle a tato směs se potom vysuší na finální tuhou kompozici. Tento druhý polymer takto vytváří vnější matrici nad komplexem.

Preferované polymery pro mísení s precipitátem polymer - tříslová kyselina / tanin zahrnují jakýkoliv polymer, který fyzikálně váže prášek dohromady a dovoluje, aby prášek jako hmota ulpěl na zubu. Je nutné, aby byl polymer flexibilní, a proto je nezbytné změkčovaadlo. Polymer by měl být degradabilní a/nebo umožňovat, aby jím mohly difundovat sliny a umožňovat uvolňování léku z prášku. Polymer by měl být buď rozpustný nebo dispergovatelný v rozpouštědle, ve kterém je prášek nerozpustný tak, aby se prášek znovu nerozpustil, když se polymer přidává.

Tento druhý polymer může být případně formulován s činidly upravujícími uvolňování, činidly upravujícími pH, emulsifikátory a činidly upravujícími rozpustnost.

Preferovaným druhým polymerem je akrylátový polymer a zejména polymer Eudragit™.

Preferovanými polymery, které mohou být používány jako druhé polymery, když je prvním polymerem protein nebo celulosový polymer jsou Eudragit™ L-100, Eudragit™ L30D-55, Eudragit™ S-100, Eudragit™ NE-100, Eudragit™ NE-30, Eudragit™ RL, Eudragit™ RS, hydroxypropylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, pektin, kalcium pektinát, algová kyselina, alginát vápenatý, acetát-ftalát celulosy, karbopol, guarová klovatina, tragant, akaciová klovatina, jiné rostlinné klovatiny a chitosan, ale neomezuje se to jen na ně.

Druhý polymer slouží jako matrice pro prášek taninového-polymerního komplexu (precipitátu). Váže prášek dohromady pro snadnou aplikaci a kontrolu dávkování. To značí, že při jedné jednotlivé aplikaci může být aplikováno předem odměřené množství farmaceutického/farmaceutických činidla/činidel přesněji než při opakovaných aplikacích (například jako lak nanesený na zuby).

Dále může pomoci kontrolovat stupeň uvolňování léku kontrolováním nebo zeslabováním schopnosti slin interagovat s precipitátem. Degradace polymeru a permeabilita pro sliny odměřuje uvolňování prášku do slin a tím i uvolňování farmaka.

Při preferovaných provedeních se kompozice připraví takto: (1) protein a farmaceutický přípravek se rozpustí v rozpouštědle obsahujícím ethanol a vodu; (2)

přidá se tříslová kyselina nebo tanin v rozpouštědle obsahujícím ethanol a vodu; (3) nechá se vytvořit precipitát; (4) precipitát se vysuší, aby vytvořil tuhou kompozici.

Při vysoce preferovaných provedeních se provedou první čtyři ze shora uvedené kroky, ale potom se provedou další dodatečné kroky: (5) vysušený precipitát je rozemlet do prášku; (6) prášek se smísí s EudragitTM polymerem a změkčovadlem v rozpouštědle obsahujícím ethanol a vodu nebo jako latexová suspence ve vodě; (7) směs se usuší.

Při vysoce preferovaných provedeních vynálezu je proteinem hydrolyzovaná želatina a druhým polymerem EudragitTM L-100.

Preferovaná farmaka představují nikotin, soli nikotinu, komplexy nikotinu a polymeru, lidokain, piroxikam, flurbiprofen, dihydroergotamin mesylát, ergotamin tartarát, sumatriptan sukcinát, isosorbid dinitrát, isosorbid mononitrát, nifedipin, ondansetron hydrochlorid a peptidová léčiva, avšak neomezuje se to jen na ně. Vysoce nebo výrazně ve vodě rozpustná farmaka jsou zejména vhodná pro uvolňování v případech, kdy byl vytvořen precipitát protein-tříslová kyselina / tanin. Pro uvolňování takových farmak jsou zvláště vhodné příklady obsahující druhý polymer.

Při určitých provedeních vynálezu může být do roztoku druhého polymeru přidáván tentýž nebo odlišný farmaceutický přípravek a z něho může být uvolňován (po ztuhnutí).

Vynález se také týká používání tuhých komposic při ošetřování různých stavů. Komposice mohou být používány jako prášek nebo mikrokapsle v kapslích při orální aplikaci do gastrointestinálního traktu, slisovány do tablet samotné nebo s typickými excipienty pro orální aplikaci do gastrointestinálního traktu, jako pastilka pro lokální aplikaci v ústní dutině nebo pro aplikaci do gastrointestinálního traktu, jako čípky pro rektální podávání, jako vaginální tablety nebo čípky nebo jako mast pro topické použití.

Podle toho může být v závislosti na způsobu použití komposic upravována fyzikální forma komposice. Komposice může být používána na příklad jako film, nanočástice, mikročástice nebo perlička. Komposice by mohly být také používány jako prášek nebo mikrokapsle v kapslích, slisovány do tablet samotné nebo s typickými excipienty, jako pastilka, jako čípky, jako vaginální tablety nebo čípky nebo jako mast. Pokud je to vhodné může být komposice podle vynálezu potažena vhodným farmaceutickým povlakem.

U preferovaných provedení se vynález týká komposice pro trvalé uvolňování farmaceutického přípravku v ústní dutině. U nejvíce preferovaného způsobu je vynález ve formě farmaceutické orální náplasti, která může být připevněna na povrch zubu, zubní náhrady nebo jiných tvrdých zubních struktur.

Způsob zajišťuje v ústech absorpci aktivní látky, jejímž výsledkem je rychlé systémové podávání požadovaných množství aktivní látky po požadovanou časovou periodu.

Způsob zajišťuje také podávání aktivní látky omezené na oblast zubů a zabraňuje uvolňování někde jinde v ústní dutině.

Způsob také dovoluje lokalisované ošetření postižených míst v ústní dutině nebo v oblasti hrdla.

Vynález také zde tuhou adhesivně ulpívající látkou popsanými komposicemi, poskytuje pacientovi komposici s trvalým uvolňováním na tvrdém povrchu pacientových úst, na příklad zubů nebo zubních náhrad.

Jako farmaceutická orální náplast může být tuhá komposice modifikována do jakéhokoliv tvaru a velikosti v závislosti na cílech uvolňování léčiva. A tak mají-li být u komposice s trvalým uvolňováním uvolňována velká množství léčiva spolu se zvyšováním koncentrace léčiva, může mít tuhá forma větší velikost a/nebo silnější tloušťku.

Důležitým požadavkem na tvar a velikost je, aby náplast při aplikaci u pacienta nevyvolávala neobvyklý pocit a mohla účinným způsobem uvolňovat požadovaný farmaceuticky účinný prostředek v požadované úrovni a v požadované době trvání. Pro rychlé uvolňování malého množství léčiva může vyžadována tenká vrstva, v níž je léčivo dispergováno.

Pro volbu místa aplikace jsou důležité následující požadavky: (1) proudění slin kolem místa; (2) přístupnost pro aplikaci; (3) pohodlí pacienta.

Komponenty náplasti jsou vhodné k tomu, aby zůstaly v ústní dutině po delší dobu. Při vhodném provedení zůstává náplast v ústní dutině mezi 6 až 8 hodinami. Při jiných provedeních může vydržet různé požadované doby.

Vynález se také týká způsobu přípravy komposic s trvalým uvolňováním tak, že stupeň uvolňování může být upraven ve finální tuhé formě.

Vynález se také týká způsobů používání komposic podle předkládaného vynálezu pro uvolňování příslušných farmaceutických prostředků v ústní dutině. Potenciálně může být uvolňován jakýkoliv farmaceutický prostředek, i když, jak bylo

zmíněno, výhodnými prostředky jsou ty, které jsou rozpustné nebo velmi rozpustné ve vodě.

Kromě toho může být pomocí uvolňování farmaka z náplasti ošetřován potenciálně jakýkoliv stav. Takové stavy jsou podrobněji popsány níže.

Preferovanými místy aplikace jsou horní zuby, ale neomezuje se to jen na ně.

Místa pro působení farmaceuticky účinných prostředků zahrnují ústní sliznici, hrdlo a jícen *per se*, systémové uvolňování cestou ústní sliznice nebo lokalisované uvolňování na jeden nebo více zubů.

Množství účinného prostředku obsaženého ve finálním produktu pro kontrolované uvolňování může být odborníkem určeno bez nepatřičného experimentování a je obvykle od kolem 0,1 % do kolem 35 % hmotnosti finálního produktu. Konkrétní množství obsaženého účinného prostředku bude ovšem záležet na jednotlivém prostředku a jeho zamýšleném použití.

Předkládaný vynález může zahrnovat jiná lokálně účinná činidla jako aromatická činidla a sladidla. Aromatická činidla mohou být přírodní nebo syntetická. Aromatickým činidlem je běžná aromatická látka, kam patří silice libavky, silice mát, menthol, ovocné vůně, vanilka, skořice, různé koření a další látky v praxi známé. Obecně mohou být používány jakékoliv aromatické látky nebo aditiva do potravin jako jsou ty, které jsou popisovány v *Chemical Used in Food Processing*, publikace č. 1274, National Academy of Sciences, str. 63-258. Množství použité aromatické látky podléhá obvykle preferenci takových faktorů jako je druh aroma, individuální aroma a požadovaná síla. Konečný produkt obsahuje aromatickou látku obvykle od kolem 0,1 % do kolem 5 % hmotnostních.

Sladidla užitečná podle předkládaného vynálezu představuje sacharosa a aspartam. Pokud jsou sladidla obsažena, tvoří v konečném produktu obvykle množství od kolem 0,001 % do kolem 5,0 % hmotnostních.

Účinná množství barvicích činidel (např. oxid titaničitý, F. D. & C. a D. & C. barviva; viz Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, sv. 5, str. 857-884); zvláčňovadla, stabilizátory, pojidla, činidla upravující vůni a conservační prostředky mohou být v náplasti obsaženy rovněž, pokud nezhoršují adhesivitu nebo nebrání farmakologickým účinkům.

Termínem "terapeuticky účinné množství" je míněno množství farmaceuticky účinného prostředku, které je dostatečné pro vyvolání požadovaného efektu, když je uvolňováno ze zde popisované dentální náplasti. Taková množství jsou v praxi

známá nebo mohou být určena metodami v oboru běžnými. Množství záleží na zvolených činidlech a zda je místem působení zub *per se*, ústní sliznice (a úsek ústní sliznice), nebo zda je působení systémové.

Horní hranice množství léčiva v kompozici závisí na vlastnostech polymerní matrice a na chemické interakci léčiva s polymerní matricí.

Množství účinného prostředku v kompozici, potřebné pro poskytnutí požadovaných množství a koncentrace v ústní dutině, může být určeno známými metodami. Pro dosažení požadovaného účinku, může být nezávisle měněna koncentrace a kvantita účinného prostředku na jednotku obsahu náplasti (t.j. čtvereční nebo kubický milimetr). Vyšší koncentrace prostředku obsaženého v dávkové formě se zmenšenou tloušťkou, budou mít výsledek v prostředku s rychlým nástupem a krátkým trváním. Vysoké koncentrace prostředku obsaženého v dávkové formě se zvětšenou tloušťkou (více miligramů prostředku na čtvereční nebo kubický milimetr), budou mít výsledek v silném účinku s rychlým nástupem a dlouhým trváním. Nízké koncentrace prostředku v dávkové formě se zmenšenou tloušťkou, budou mít výsledek v mírném účinku s delším nástupem a krátkým trváním. Nízké koncentrace prostředku v dávkové formě se zvětšenou tloušťkou, budou mít mírný účinek s delším nástupem a delším trváním. Jak je uvedeno v hořejším výkladu, tomu, kdo praktikuje vynález, umožňuje schopnost tenkého nebo tlustého pokrývání, možnost měnit dávkování systému jak je zapotřebí pro konkrétní anatomická místa zájmu a podle specifity léčiva. Termínem "nástup" je myšleno, že znamená čas potřebný k dosažení požadované hladiny koncentrace farmaceutického přípravku. Je používán podle svého normálního a v praxi uznávaného významu.

Zde používaným termínem "trvání" se míní doba, během které je poskytována požadovaná koncentrace farmaceutického prostředku. Tento termín je používán podle svého normálního a v praxi uznávaného významu.

Zde používaným termínem "adhesivní" je myšleno adhesivum, které upevňuje a nejlépe silně přilepuje vrstvu pro uvolňování na zuby nebo v ústech na jiné tvrdé struktury jako jsou zubní náhrady. K tomu, aby se substance kvalifikovala jako adhesivum, musí být schopná udržovat adhezi ve vlhkých nebo mokřích prostředích ústní dutiny. Může být také "samolepící" tak, že se přilepuje na místo zájmu, aniž by bylo zapotřebí zesilovat její přilepení pomocí jiného adhesiva. A tak je termín "adhesivní" používán podle svého normálního a v praxi uznávaného významu.

Adhesi je možné kvantifikovat pouze s ohledem na specifický typ testu nebo použití. Není o sobě základní fyzikální vlastností, jako je volná energie povrchu nebo tloušťka filmu, jejichž měření mohou být uskutečněna řadou způsobů. "Adhesní chování" musí být proto definováno a měřeno v kontextu zamýšlené aplikace. Zda je dané adhesivum účinné v ústní dutině může být určeno loupacím testem v umělých slinách.

Jak je uvedeno v U. S. patentu č. 4,615,697 může být síla adherence měřena standardními testy pro měření síly, na příklad v dyn na čtvereční centimetr.

Termínem "subjekt" nebo "pacient" jsou myšleni všichni savci především lidé.

Termínem "náplast" jak je zde používán se myslí, že znamená trojrozměrnou tuhou kompozici, která může být přilepena k zubům, nebo jiným tvrdým strukturám v ústech, jako jsou zubní náhrady, která může obsahovat farmaceuticky účinný prostředek, a která ze svého místa upevnění v ústní dutině může uvolňovat farmaceuticky účinný prostředek po požadovanou dobu.

"Farmaceuticky účinným prostředkem" je míněna jakákoliv chemikálie nebo biochemikálie, která může být uvolňována ze zubní náplasti, aby zamezovala, léčila nebo zlepšovala nežádoucí fyziologický stav (viz níže). Zaměnitelně je zde užíván termín "léčivo". Tyto termíny jsou používány podle svých normálních a v praxi uznávaných významů.

Třebaže v závislosti na účelu terapie může být použit jakýkoliv prostředek, následující slouží jako příklady:

1. protizánětlivé a analgetické prostředky: obsah 0,1-5 %
2. steroidní protizánětlivé prostředky: obsah 0,002-0,5 %
3. antihistaminika: 0,1-2 %
4. lokální anestetika: 0,05-2 %
5. baktericida a desinficiencia: 0,01-10 %
6. vazokonstriktory: 0,01-1 %
7. hemostatika: 0,05-1 %
8. chemoterapeutika: 0,05-1 %
9. antibiotika: 0,001-10 %
10. kosmetické přípravky
11. zub znecitlivující přípravky: 0,1-10 %
12. antifungální prostředky: 0,1-10 %
13. vazodilatátory: 0,1-10 %

14. antihypertensiva: 0,1-10 %
15. antiemetika: 0,1-10 %
16. prostředky proti migréně: 0,1-10 %
17. antiarytmika: 0,1-10 %
18. antiastmatika: 0,1-10 %
19. antidepresanty: 0,1-10 %
20. vakciny: 0,1-1 %
21. peptidy: 0,1-1 %
22. hormony: 0,1-1 %
23. antiprotonová čerpadla nebo blokátory H receptorů: 0,1-10 %
24. prostředky pro odvyknutí kouření: 1-5 %

Příklady protizánětlivých a analgetických prostředků zahrnují acetaminophen, methylsalicylát, monoglykol-salicylát, aspirin, mefenamovou kyselinu, flufenamovou kyselinu, indomethacin, diclofenac, aclofenac, diclofenac sodnou sůl, ibuprofen, flubiprofen, fentizac, bufexamac, piroxicam, fenylbutazon, oxyfenbutazon, clofezon, pentazocin, mepirizole a hydrochlorid tiaramidu.

Příklady steroidních protizánětlivých prostředků zahrnují hydrokortizon, prednisolon, dexamethason, triamcinolon acetonid, fluocinolon acetonid, hydrokortizon acetát, prednisolon acetát, methylprednisolon, dexamethason acetát, betamethason, betamethason valerát, flumethason, fluorometholon, beclomethason dipropionát a budesonid.

Příklady antihistaminik zahrnují difenhydramin hydrochlorid, difenhydramin salicylát, difenhydramin, chlorfeniramin hydrochlorid, chlorfeniramin maleinát, isothipendyl hydrochlorid, tripelenamin hydrochlorid, promethazin hydrochlorid a methdilazin hydrochlorid.

Příklady lokálních anestetik zahrnují dibukain hydrochlorid, dibukain, lidokain hydrochlorid, lidokain, benzokain, hydrochlorid 2-(diethylaminoethyl)esteru kyseliny p-butylaminobenzoové, prokain hydrochlorid, tetrakain hydrochlorid, chlorprokain hydrochlorid, oxyprokain hydrochlorid, mepivakain, kokain hydrochlorid a piperokain hydrochlorid.

Příklady baktericid a desinficiens zahrnují thimerosol, fenol, thymol, benzalkonium chlorid, benzethonium chlorid, chlorhexidin, providon jodid, cetylpyridinium chlorid, eugenol a trimethylamonium bromid.

Příklady vasokonstriktorů zahrnují nafatazolin nitrát, tetrahydrozolin hydrochlorid, oxymetazolin hydrochlorid, fenylefrin hydrochlorid a tramazolin hydrochlorid.

Příklady hemostatik zahrnují thrombin, fytonadion, protamin sulfát, aminokapronovou kyselinu, tranexamovou kyselinu, karbazochrom, karbaxochrom-sulfát sodný, rutin a hesperidin.

Příklady chemoterapeutických léčiv zahrnují vinblastin, cis-platinu, 5-fluoruracil (5FU), methotrexát (MTX), 6-merkaptopurin (6MP), 1- β -D-arabinofuranosylcytosin (ara-C), mechlorethamin, chlorambucil, melfalan oxazafosporiny, karboplatinu, JM40, spiroplatinu, tetraplatinu, JM216 a taxol.

Příklady antibiotik zahrnují penicilin, meticilin, oxycilin, cefalotin, cefaloridin, erythromycin, lincomycin, tetracyklin, chlortetracyklin, oxytetracyklin, metacyklin, chloramfenikol, kanamycin, streptomycin, gentamicin, bacitracin a cykloserin.

Příklady antifungálních prostředků zahrnují amfotericin, klotrimazol, ekonazol nitrát, fluokoazol, grisofulvin, itraconazol, ketokonazol, mikonazol, nystatin, terbinafin hydrochlorid, undecenovou kyselinu a undeconoát zinečnatý.

Příklady vasodilatačních léků zahrnují buflomedil hydrochlorid, buchenein hydrochlorid, naftidrofury oxalát, oxpentifylin, glycerol trinitrát, isosorbid trinitrát, isosorbid dinitrát, isosorbid mononitrát a pentaerythritol tetranitrát.

Příklady antihypertenzivních léků zahrnují amlodipin, benazepril hydrochlorid, kaptopril, klonidin hydrochlorid, diazoxid, diltiazem hydrochlorid, enalapril maleinát, enalaprilat, felodipin, isradipin, nikardipin hydrochlorid, nifedipin, atenolol, metoprolol tartarát, oxpenolol hydrochlorid, propranolol hydrochlorid a verapamil hydrochlorid.

Příklady léků proti arytmií zahrnují chinidin, soli chinidinu, prokainamid hydrochlorid, lidokain a mexiletin hydrochlorid.

Příklady antiemetických léků zahrnují metoclopramid hydrochlorid, nabilon a ondansetron hydrochlorid.

Příklady antiprotonových čerpadel nebo blokátorů H receptorů zahrnují omeprazol, ranitidin a cimetidin.

Příklady léků proti migréně zahrnují dihydroergotamin mesylát, ergotamin tartarát, sumatriptan sukcinát a jiná triptanová léčiva.

Příklady peptidových nebo proteinových léčiv zahrnují insulin, buserelin acetát, goserlin acetát, leuprorelin acetát, kalcitonin, cyklosporin, gonadorelin, somastatin, vasopresin, oxytocin, interferon a lidský růstový hormon.

Příklady léků proti depresi zahrnují fluoxetin hydrochlorid, imipramin, maprotilin hydrochlorid a fenelzin sulfát.

Příklady antiastmatik zahrnují salbutamol a terbutalin sulfát.

Příklady prostředků pro odvyknutí kouření zahrnují nikotin, soli nikotinu, polymerní komplexy nikotinu a kotinin.

Příklady kosmetických prostředků zahrnují osvěžovače dechu a zubní bělidla.

Jestliže je činidlo lokalizováno na zubech, preferované látky zahrnují prostředky pro bělení zubů jako je karbamid peroxid a zuby znecitlivující činidla jako je dusičnan draselný a chlorid strontnatý.

Stavy, na něž se dá aplikovat ošetřování zde popisovanou náplastí, představují orální infekce, poranění, nízký nebo vysoký krevní tlak, infekce *Helicobacterem*, bolest, kašel, migréna, zvracení, žaludeční nevolnost, zánět, zástava dechu ve spánku, chrápání, zpětný tok do hltanu a jícnu. Preferovanými stavy jsou infekce kvasinkami, choroby ozubice, chrápání, ústní vředy nebo jiná poranění.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1: *In vitro* uvolňování nikotinu z náplastí obsahujících nikotin zachycený v liposomech ve srovnání s náplastmi obsahujícími nikotin, který v liposomech zachycen není. Obrázek 1 ukazuje průměr uvolňování nikotinu z náplastí č. 285-23A (I, II), 285-23B (III, IV), 285-28 (V) obsahujících centrifugované liposomy typu MLV a srovnání s uvolňováním nikotinu z náplasti č. 49A00 (VI, VIII), kde nikotin v liposomech zachycen není. Plný kotouček je I-II, plný čtvereček je III-IV; prázdný trojúhelník je V a plný trojúhelník je VI-VIII.

Obrázek 2: *In vivo* uvolňování nikotinu z náplastí obsahujících nikotin zachycený v liposomech ve srovnání s náplastmi obsahujícími nikotin, který v liposomech zachycen není. Obrázek 2 ukazuje uvolňování nikotinu z náplasti č. 285-28 obsahující centrifugované liposomy typu MLV a srovnání s uvolňováním nikotinu z náplasti č. 158-64, kde nikotin v liposomech zachycen není. Plný kotouček je č. 285-28, plný čtvereček je č. 158-64.

Obrázek 3: *In vitro* uvolňování flubiprofenu z náplasti.

Nyní bude vynález podrobněji ilustrován s odkazem na následující příklady, avšak je třeba chápat, že tyto příklady nejsou myšleny jako omezení vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Prolongované trvalé uvolňování vysoce rozpustných léčiv

Materiály a metody

Hydrolysovaná želatina byla zakoupena u fy Croda.

Tříslová kyselina USP byla zakoupena u fy Merck.

Nicotin byl zakoupen u The Nicobrand Company.

Pilokarpin byl zakoupen u fy Laob.

Preparace formulací

Hydrolysovaná želatina a droga (nikotin nebo pilokarpin) byly rozpuštěny ve směsi ethanolu a vody (nebo vody samotné). Byl přidán roztok kyseliny tříslové ve vodě a ethanolu (nebo vodě samotné). Precipitát, který se vytvořil, byl vysušen do konstantní hmotnosti a rozemlet na prášek.

Experimenty uvolňování *in vitro*

Prášek (0,5 g) byl vložen do dialysačních vaků, které byly míchány ve 100 ml fosfátového pufru (0,01 M, pH 7,4) při teplotě místnosti.

Výsledky

Byly připraveny formulace nikotinu a pilokarpinu, které oba jsou vysoce rozpustné drogy. Tyto formulace, použité k ilustraci kontrolovaného uvolňování vysoce rozpustných drog, jsou uvedeny v Tabulkách 1-2.

Tabulka 1 : Kapalná formulace 245-49 (nikotin)	
Ingredience	Hmotnost %
Hydrolysovaná želatina	10
1 N HCl	6
Nicotin	1
Ethanol	40
Voda	33
Kyselina třísllová	10

Tabulka 2 : Kapalná formulace 245-43C (pilokarpin)	
Ingredience	Hmotnost %
Pilokarpin	0,3
Hydrolysovaná želatina	9
Kyselina třísllová	9
Voda	81,7

Bylo testováno *in vitro* uvolňování aktivních ingrediencí z prášků získaných z těchto formulací. Výsledky jsou sumarizovány v Tabulkách 3-4.

Tabulka 3: <i>In vitro</i> uvolňování nikotinu z formulace 245-49		
Čas (h)	% kumul. uvolňování	% kumul. uvolňování
0,25	1,99	3,50
0,5	3,19	5,45
1	5,18	7,39
2	8,76	10,50
3	12,35	16,34
4	17,93	23,35
5	21,91	26,85
6	25,10	30,74
7	27,09	35,80

Tabulka 4: <i>In vitro</i> uvolňování pilokarpinu z formulace 245-43C	
Čas (h)	Rel. % kumul.
0,25	2,77
0,5	5,03
1	7,28
2	14,22
3	19,77
4	25,33
5	31,56
6	37,46
7	42,66
8	47,86

Výsledky ukazují, že u těchto formulací je možné kontrolovat uvolňování vysoce rozpustných drog. Uvolňování může probíhat po mnoho hodin s méně než polovinou drogy uvolněné v osmi hodinách.

Příklad 2

Kontrola stupně uvolňování léčiva při prolongovaném kontrolovaném uvolňování vysoce rozpustného léčiva: I

Materiály a metody

Hydrolysovaná želatina byla zakoupena u fy Croda.

Tříslová kyselina USP byla zakoupena u fy Merck.

Salicylát sodný byl zakoupen u fy Merck.

Preparace formulace

Prášek želatina-tříslová kyselina byl formulován s vysoce rozpustným léčivem, salicylátem sodným a připraven za použití dvou různých poměrů ethanolu a vody. U

formulace 245-66A byl hmotnostní poměr rozpouštědel 3:1 (ethanol: voda) a u formulace 245-68A byl 1:1.

Výsledky

Použité formulace jsou popsány v Tabulkách 5-6.

Tabulka 5 : Kapalná formulace 245-66A	
Ingredience	Hmotnost %
Hydrolysovaná želatina	10
Salicylát sodný	1
Voda	19
Ethanol	60
Kyselina třísllová	10

Tabulka 6 : Kapalná formulace 245-68A	
Ingredience	Hmotnost %
Hydrolysovaná želatina	10
Salicylát sodný	1
Voda	39,5
Kyselina třísllová	10
Ethanol	39,5

Jako v příkladu 1 byly s prášky získanými z těchto formulací provedeny studie uvolňování *in vitro*.

Výsledky studií uvolňování *in vitro* jsou sumarisovány v Tabulkách 7 a 8.

Tabulka 7: *In vitro* uvolňování salicylátu sodného z formulace 245-66A

Čas (h)	% kumul. uvolňování	% kumul. uvolňování
0,25	15	24
0,5	21	34
1	29	45
2	40	57
3	45	66
4	52	70
5	59	78
6	68	83
7	74	86

Tabulka 8: *In vitro* uvolňování salicylátu sodného z formulace 245-68A

Čas (h)	% kumul. uvolňování	% kumul. uvolňování
0,25	9	14
0,5	15	20
1	22	29
2	32	39
3	39	47
4	44	52
5	49	56
6	52	60
7	55	64

Lze vidět, že vysoký podíl vody ve směsi rozpouštědel snižuje stupeň uvolňování aktivní ingredience, zatímco vyšší obsah ethanolu zvyšuje stupeň uvolňování. V obou případech má každý prolongované uvolňování vysoce rozpustné substance, salicylátu sodného, z matrice.

Příklad 3

Kontrola stupně uvolňování léčiva při prolongovaném kontrolovaném uvolňování vysoce rozpustného léčiva: II**Materiály**

Hydrolysovaná želatina byla zakoupena u fy Croda.

Tříslová kyselina USP byla zakoupena u fy Merck.

Nikotin byl zakoupen u fy The Nicobrand Company.

Preparace formulace

Prášek želatina-tříslová kyselina byl formulován s vysoce rozpustnou drogou, nikotinem a připraven za použití dvou různých poměrů ethanolu a vody. U formulace 245-70 byl hmotnostní poměr rozpouštědel 3:1 (ethanol: voda) a u formulace 245-49 byl 1:1.

Výsledky

Formulace jsou popsány v Tabulkách 9 a 10.

Tabulka 9 : Kapalná formulace 245-70	
Ingredience	Hmotnost %
Hydrolysovaná želatina	10
1 N HCl	5
Nicotin	1
Voda	17
Ethanol	57
Kyselina tříslová	10

3	13	11
4	15	14
5	17	16
6	19	18
7	20	19

Jak bylo ukázáno pro salicylát sodný, byl efekt směsi rozpouštědel dosažen také s nikotinem. Výsledkem zvýšeného množství vody ve směsi rozpouštědel během preparace formulace je pomalejší uvolňování.

Příklad 4

Prolongované trvalé uvolňování nikotinu z farmaceutické orální náplasti

Materiály

Hydrolysovaná želatina byla zakoupena u fy Croda.

Tříslová kyselina USP byla zakoupena u fy Merck.

Eudragit L-100, Eudragit 30D-55 a triethyl citrát NF byly zakoupeny u Rhöm Pharma.

Nicotin byl zakoupen u The Nicobrand Company.

Preparace formulací

Náplast byla vytvořena smísením prášku vzniklého ve formulaci 245-70 (Tabulka 9) s ethanolovým roztokem Eudragitu L-100 a změkčovačla.

Směs byla přenesena do plastických forem a vysušena tak, že vytvořila adhesivní farmaceutickou orální náplast.

Uvolňování *in vitro*

Suché náplasti (300 mg) byly při teplotě místnosti míchány ve 100 ml pufru (fosfát, 0,01 M, pH 7,4). Vzorky roztoku (0,5 ml) byly analyzovány.

Tabulka 10 : Kapalná formulace 245-70	
Ingredience	Hmotnost %
Hydrolysovaná želatina	10
1 N HCl	6
Nicotin	1
Voda	34
Ethanol	39
Kyselina třísllová	10

Jako v příkladu 1 byly s prášky získanými z těchto formulací provedeny studie uvolňování *in vitro*.

Typické příklady uvolňování nikotinu z formulací 245-70 a 241-49 jsou ilustrovány v Tabulkách 11 a 12.

Tabulka 11: Uvolňování nikotinu z formulace 245-70		
Čas (h)	% kumul. uvolňování	% kumul. uvolňování
0,25	15	12
0,5	20	17
1	28	25
2	38	35
3	43	42
4	45	46
5	46	52
6	49	55
7	49	56

Tabulka 12: Uvolňování nikotinu z formulace 245-49		
Čas (h)	% kumul. uvolňování	% kumul. uvolňování
0,25	4,5	4
0,5	6	5
1	7	7
2	11	10

Výsledky

Byly provedeny experimenty uvolňování *in vitro* a výsledky jsou sumarisovány v Tabulce 13.

Tabulka 13: <i>In vitro</i> uvolňování nikotinu z farmaceutické orální náplasti		
Čas (h)	% kumul. uvolňování	% kumul. uvolňování
0,25	2	3,5
0,5	3,2	5,5
1	5,2	7,4
2	8,8	10,5
3	12,4	16,3
4	17,9	23,4
5	21,9	26,9
6	25,1	30,7
7	27,1	35,8

Příklad 5

Prolongované trvalé uvolňování pilokarpinu z farmaceutické orální náplasti

Materiály

Hydrolysovaná želatina byla zakoupena u fy Croda.

Tříslová kyselina USP byla zakoupena u fy Merck.

Eudragit L-100, Eudragit 30D-55 a triethyl citrát NF byly zakoupeny u Rhöm Pharma.

Pilokarpin byl zakoupen u fy Laob.

Preparace formulací

Náplast byla vytvořena smísením prášku vzniklého ve formulaci 245-43C (Tabulka 2) s vodnou suspensí Eudragitu L 30D-55.

Směs byla přenesena do plastických forem a vysušena tak, že vytvořila farmaceutickou orální náplast.

Uvolňování *in vitro*

Suché náplasti (300 mg) byly při teplotě místnosti míchány ve 100 ml pufru (fosfát, 0,01 M, pH 7,4). Vzorky roztoku (0,5 ml) byly analyzovány.

Výsledky

Byly provedeny experimenty uvolňování *in vitro* a výsledky jsou sumarizovány v Tabulce 14.

Tabulka 14: <i>In vitro</i> uvolňování pilokarpinu z farmaceutické orální náplasti		
Čas (h)	% kumul. uvolňování	% kumul. uvolňování
0,25	7,9	4,3
0,5	11,6	6,2
1	16,1	8,5
2	21	12
3	27	15,1
4	31,1	17,8
5	32,6	21,6

Výsledky ukazují, že lze po několik hodin kontrolovat uvolňování rozpustných léčiv z farmaceutické orální náplasti.

Příklad 6

In vivo uvolňování nikotinu z adhesivní farmaceutické orální náplasti

Materiály

Hydrolysovaná želatina byla zakoupena u fy Croda.

Tříslová kyselina USP byla zakoupena u fy Merck.

Eudragit L-100 a triethyl citrát NF byly zakoupeny u Rhöm Pharma.

Nicotin byl zakoupen u The Nicobrand Company.

Preparace formulací

Náplast byla vytvořena smísením prášku vzniklého z kapalné formulace 158-72 (Tabulka 15) s ethanolovým roztokem Eudragitu L 100 a změkčovadla.

Směs byla přenesena do plastických forem a vysušena tak, že vytvořila farmaceutickou orální náplast.

Tabulka 15 : Kapalná formulace 158-72	
Ingredience	Hmotnost %
Hydrolysovaná želatina	28
37 % HCl	0,5
Nikotin	1
Voda	47,5
Ethanol	3
Kyselina tříslová	20

Experiment uvolňování *in vivo*

Farmaceutická orální náplast (190 mg) obsahující 2 mg nikotinu byla vlastní adhesí připevněna na lícní stranu horní stoličky.

V daných časových intervalech byly vyplivovány vzorky slin a testovány na obsah nikotinu.

Výsledky

Jeden dobrovolník nosil farmaceutickou orální náplast po dobu čtyř hodin. Náplast byla přizpůsobena obrysům zubů a pohodlně se nosila. Vzorky slin byly

shromažďovány a chromatograficky analyzovány. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 16.

Tabulka 16: <i>In vivo</i> uvolňování nikotinu z farmaceutické orální náplasti	
Čas (min)	Koncentrace (ppm)
0	0,3
15	13,4
30	25,1
60	23,8
90	51,6
120	20,1
180	26,3
240	18,1

Výsledky naznačují že klinicky významné koncentrace nikotinu jako příkladu rozpustné drogy, mohou v ústní dutině vytrvat po několik hodin. Farmaceutická orální náplast ulpívala na zubu vlastní adhezí po celou dobu experimentu.

Příklad 7

In vivo uvolňování nikotinu z druhé adhesivní farmaceutické orální náplasti

Materiály

Hydrolysovaná želatina byla zakoupena u fy Croda.

Tříslová kyselina USP byla zakoupena u fy Merck.

Eudragit L-100 a triethyl citrát NF byly zakoupeny u Rhöm Pharma.

Nicotin byl zakoupen u The Nicobrand Company.

Preparace formulací

Náplast byla vytvořena smísením prášku vzniklého z kapalné formulace 41B001SL (Tabulka 17) s vodnou suspensí Eudragitu L 30D-55 a změkčovadla.

Směs byla přenesena do plastických forem a vysušena tak, že vytvořila farmaceutickou orální náplast.

Tabulka 17 : Kapalná formulace 41B001SL	
Ingredience	Hmotnost %
Hydrolysovaná želatina	27,5
37 % HCL	1
Nicotin	1,6
Voda	46,5
Ethanol	3,2
Kyselina třísllová	20,1

Experiment uvolňování *in vivo*

Farmaceutická orální náplast (115 mg) obsahující 2 mg nikotinu byla vlastní adhesí připevněna na lícní stranu horní stoličky.

V daných časových intervalech byly vyplivovány vzorky slin a testovány na obsah nikotinu.

Výsledky

Jeden dobrovolník nosil farmaceutickou orální náplast po dobu čtyř hodin. Náplast byla přizpůsobena obrysům zubů a pohodlně se nosila. Vzorky slin byly shromažďovány a chromatograficky analyzovány. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 18.

Tabulka 18: <i>In vivo</i> uvolňování nikotinu z farmaceutické orální náplasti	
Čas (min)	Koncentrace (ppm)
0	0,3
30	2,7
60	5,6
120	11,3

180	28,6
240	0,7

Výsledky naznačují, že klinicky významné koncentrace nikotinu mohou v ústní dutině vytrvat po několik hodin. Farmaceutická orální náplast ulpívala na zubu vlastní adhezí po celou dobu experimentu.

Příklad 8

Uvolňování v liposomech enkapsulovaného nikotinu z farmaceutické orální náplasti

Nikotin byl zachycen v liposomech jak typu multilamelárního váčku (MLV) tak typu malého unilamelárního váčku (SUV). Formulace použité k vytvoření liposomů jsou udány v Tabulce 19.

Tabulka 19: Ingredience MLV a SUV liposomů			
Typ	Materiály	Hmotnost (g)	mol %
Nikotin Liposomy MLV	Vaječný fosfatidylcholin (PC) 99%	1	60,9
	Syntetický fosfatidylethanolamin (PE) 99%	0,1	6,6
	Cholesterol 95%	0,275	32,5
Nikotin Liposomy SUV	Sojový fosfatidylcholin (PC)	1,2	62,8
	Syntetický fosfatidylethanolamin (PE) 99%	0,12	6,8
	Cholesterol 95%	0,3	30,4

Fosfolipidy a lipidy byly rozpuštěny v 25 ml směsi chloroform : methanol (2 : 1) ve 100 - 1000 ml baňce s kulatým dnem. Roztok lipidu byl 2 hodiny pomocí rotační odparky sušen, aby na stěnách baňky vytvořil film lipidu. Lipidy byly hydratovány přidáním 10 - 20 ml H₂O nebo roztokem PBS (fosfátem pufovaná solanka) (0,01 M, pH 7,4), následovaným mícháním a třepáním ve vodní lázni 37°C po 2 - 4 hodiny, aby se vytvořily MLV liposomy. Liposomy byly charakterisovány standardními technikami chemickými a technikami elektronového mikroskopu.

MLV nikotin liposomy:

Nikotin (0,2 ml), těkavá a ve vodě rozpustná droga, byl rozpuštěn ve vodném prostředí a v hydratačním kroku přidán k lipidovému filmu.

SUV nikotin liposomy:

Nikotin (0,2 ml) ve vodném prostředí byl přidán k placebo liposomů (MLV) a následně podroben působení ultrazvuku, aby se vytvořily liposomy nikotinu SUV typu.

Procentuální zachycení nikotinu bylo stanoveno pro každý typ liposomu a je uvedeno v Tabulce 20.

Tabulka 20: Účinnost enkapsulace nikotinu v liposomech	
Typ liposomů	% enkapsulace
SUV	36
MLV	15

Lze vidět, že enkapsulace nikotinu v liposomech proběhla jak se očekávalo pro drogu rozpustnou ve vodě. V SUV bylo enkapsulováno více drogy než v MLV díky vyšším procentům objemu vnitřní vody v tomto typu liposomu.

Liposomy byly skladovány těsně uzavřené při 4°C.

Farmaceutické orální náplasti byly zhotoveny za použití nikotinu zachyceného v MLV liposomech s a bez vnější polymerní matrice. Další ingredience náplastí jsou uvedeny v Tabulce 21.

Tabulka 21: Neúčinné ingredience náplastí					
Materiály	Násada č. 285-23A (g)	Násada č. 285-23B (g)	Násada č. 285-28 (g)	Násada č. 49A004 (g)	Násada č. 158-64 (g)
H ₂ O	3,3	3,3	3,1	33	33
BycoE	2,6	2,6	3,1	26	26
H ₂ O	1,1	1,1	1,3	11	11
Ethanol	0,3	0,3	-	3	3
Kyselina třísllová	1,9	1,9	1,7	19	19
Matrice (Eudragit L-30D + glycerol)	+	-	-	-	-

Matrice (Eudragit L-100 + ethanol)	-	+	-	+	+
------------------------------------	---	---	---	---	---

Náplasti násad č. 285-23A, 285-23B:

2 g MLV liposomů obsahujících zachycený nikotin byly suspendovány ve vodě. byl přidán BycoE™ a nakonec byl přidán roztok tříslivé kyseliny ve směsi ethanol-voda. Precipitát byl sušen při 50°C, rozemlet na prášek a smísen s matricí založenou na Eudragitu™ (přibližně 1 : 1). Směsí byly naplněny polypropylenové formy (190 mg na jamku) a vysušeny při 35°C. Každá z těchto náplastí obsahuje ~2 mg nikotinu a jsou tvořeny s vnější polymerní matricí.

Náplasti násada č. 285-28:

Roztok kyseliny tříslivé ve vodě byl po kapkách přidán do roztoku BycoE™. 0,45 g připravené tříslivé kyseliny s BycoE™ bylo smíseno s 0,63 g MLV liposomů obsahujících zachycený nikotin. Směsí byly naplněny polypropylenové formy (280 mg na jamku) a vysušeny při 35°C v sušárně. Každá z těchto náplastí obsahuje ~2 mg nikotinu a jsou tvořeny bez vnější polymerní matrice.

Náplasti bez liposomů č. 49A004 a 158-64:

Nikotin neutralisovaný HCl byl rozpuštěn ve vodě. Byl přidán BycoE™ a nakonec byl přidán roztok tříslivé kyseliny ve směsi ethanol-voda. Precipitát byl sušen při 50°C, rozemlet na prášek a smísen s matricí založenou na Eudragitu™ (přibližně 1 : 1). Směsí byly naplněny polypropylenové formy (190 mg na jamku) a vysušeny při 35°C. Každá z těchto náplastí obsahuje ~2 mg nikotinu a jsou tvořeny s vnější polymerní matricí.

Analýzy uvolňování:

In vitro: Náplasti obsahující liposomy s řezem molekulární hmotnosti 50.000 byly vloženy do dialyzačních zkumavek a míchány v oddělených roztocích 50 - 100 ml fosfátem pufované solanky (PBS) (0,01 M, pH 7,4). Vzorky o 0,2 ml byly odebírány v intervalech 0 - 7 h. Nikotin byl stanovován ověřenou HPLC metodou.

In vivo: Farmaceutická orální náplast byla upevněna na horní zadní zub. Vzorky slin byly odebírány v intervalech 0 - 180 minut. Nikotin byl stanovován ověřenou HPLC metodou.

Výsledky *in vitro*:

Průměrné výsledky *in vitro* uvolňování nikotinu z farmaceutických orálních náplastí jsou sumarizovány na obrázku 1.

Uvolňování drogy z liposomálních náplastí č. 285-28 (V) bylo pomalejší než z nikotinových náplastí bez liposomů č. 49A004 (VI-VIII). Uvolňování nikotinu z obou těchto typů náplastí bylo charakterisováno jednotnou rychlostní konstantou. Na rozdíl od toho profil uvolňování nikotinu z liposomálních náplastí č. 285-23A (I a II) a č. 285-23B (III a IV) byl charakterisován dvěma fázemi uvolňování drogy a uvolňování bylo také pomalejší než u formulace bez liposomů.

Výsledky *in vivo*:

Experimenty uvolňování nikotinu *in vivo* byly provedeny za použití náplasti č. 285-28 obsahující centrifugované nikotinové liposomy typu MLV a byly srovnávány s náplastí č. 158-64 bez liposomů. Výsledky jsou uvedeny na obrázku 2.

Lze vidět, že koncentrace nikotinu ve slinách byly vyšší u formulace bez liposomů. Profily uvolňování byly podobné.

Příklad 9**Uvolňování v liposomech enkapsulovaného flurbiprofenu z farmaceutických orálních náplastí**

Flurbiprofen byl zachycen v liposomech typu multilamelárních váčků následujícím způsobem:

Sojový fosfatidylcholin (14 g) byl rozpuštěn ve 100 ml ethanolu spolu s 2,3 g flurbiprofenu ve 1000 ml baňce s kulatým dnem. Lipidový roztok byl 1,5 hodiny sušen na rotační odparce, aby na stěně baňky vytvořil film lipidů s flurbiprofenem v něm dispergovaným. Lipidy byly přidáním 140 ml H₂O hydratovány, následovalo 2 hodiny třepání a 1 hodinu pomalé míchání, aby se vytvořily MLV liposomy. Liposomy byly charakterisovány standardními chemickými technikami a pomocí elektronové mikroskopie. Liposomy byly získány centrifugací 1 hodinu při 10°C a při 17 500 ot/min.

Náplasti násada č. 285-62:

Tříslová kyselina (1,7 g) ve 1,3 g vody byla po kapkách přidána k roztoku 3,1 g hydrolysované želatiny (BycoE™) ve vodě. Připravená tříslová kyselina s hydrolysovanou želatinou byly smíseny s 9,6 g MLV liposomů obsahujících zachycený flurbiprofen. Polypropylenové formy byly naplněny směsí (200 mg na jamku) a náplasti byly při 30°C v sušárně vysušeny.

Analýzy uvolňování:

In vitro: Náplasti obsahující liposomy míchány v oddělených roztocích 100 ml PBS (0,01 M, pH 7,4). Vzorky o 0,2 ml byly odebírány v intervalech 0 - 7 h. Flurbiprofen byl stanovován ověřenou HPLC metodou.

Výsledky in vitro:

Průměrné výsledky *in vitro* uvolňování flurbiprofenu z farmaceutických orálních náplastí jsou sumarizovány na obrázku 3 a v Tabulce 22. Trvalé uvolňování flurbiprofenu z náplastí lze jasně vidět.

Tabulka 22: Kumulativní uvolňování flurbiprofenu	
Čas	% kumulativního uvolňování
0	0
15	7,53
30	10,94
60	15,37
120	21,12
180	27,19
240	30,81
300	33,66
360	37,44

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kapalná komposice **v y z n a ě n á t í m, ě e** obsahuje hydrolysovanou ěelatinu a kyselinu tříslovou nebo tanin.
2. Kapalná komposice **v y z n a ě n á t í m, ě e** obsahuje hydroxypropylmethylcelulosu a kyselinu tříslovou nebo tanin.
3. Kapalná komposice **v y z n a ě n á t í m, ě e** sestává v podstatě z hydroxyethylcelulosy a kyseliny tříslové nebo taninu.
4. Kapalná komposice **v y z n a ě n á t í m, ě e** obsahuje protein a kyselinu tříslovou nebo tanin, přičemž uvedená kapalná komposice vysychá na tuhous komposici způsobilous pro kontrolované uvolňování farmaceutické sloučeniny z ní nebo tvoří precipitát uvedeného proteinu a kyseliny tříslové nebo taninu, který vysychá na tuhous komposici způsobilous pro kontrolované uvolňování farmaceutické sloučeniny z ní.
5. Kapalná komposice podle nároku 4 **v y z n a ě n á t í m, ě e** uvedený protein je volen ze skupiny, kterou tvoří ěelatina, hydrolysovaná ěelatina, kolagen a albumin.
6. Kapalná komposice **v y z n a ě n á t í m, ě e** obsahuje celulosový polymer vybraný ze skupiny, kterou tvoří hydroxyethylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, a kyselinu tříslovou nebo tanin, přičemž uvedená kapalná komposice vysychá na tuhous komposici způsobilous pro kontrolované uvolňování farmaceutické sloučeniny z ní.
7. Kapalná komposice **v y z n a ě n á t í m, ě e** obsahuje protein a kyselinu tříslovou nebo tanin, přičemž uvedená kapalná komposice vysychá na adhesivní tuhous komposici způsobilous pro kontrolované uvolňování farmaceutické sloučeniny z ní nebo tvoří precipitát uvedeného proteinu a kyseliny tříslové nebo taninu, který vysychá na tuhous komposici způsobilous pro kontrolované uvolňování farmaceutické sloučeniny z ní.

8. Kapalná komposice podle nároku 7 **v y z n a č e n á t í m, ž e** uvedený protein je volen ze skupiny, kterou tvoří želatina, hydrolysovaná želatina, kolagen a albumin.
9. Kapalná komposice podle nároku 7 **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje celulosový polymer vybraný ze skupiny, kterou tvoří hydroxyethylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, a kyselinu tříslvou nebo tanin, přičemž uvedená kapalná komposice vysychá na adhesivní tuhou komposici způsobitou pro kontrolované uvolňování farmaceutické sloučeniny z ní.
10. Kapalná komposice **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje protein, který je volen ze skupiny, kterou tvoří želatina, hydrolysovaná želatina, albumin a kolagen, a kyselinu tříslvou nebo tanin a farmaceutickou sloučeninu.
11. Kapalná komposice **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje hydroxypropylmethylcelulosu a kyselinu tříslvou nebo tanin a farmaceutickou sloučeninu.
12. Kapalná komposice **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje směs proteinu a kyseliny tříslvé nebo taninu a farmaceutické sloučeniny.
13. Kapalná komposice podle nároku 12 **v y z n a č e n á t í m, ž e** uvedený protein je volen ze skupiny, kterou tvoří želatina, hydrolysovaná želatina, albumin a kolagen.
14. Kapalná komposice **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje směs hydroxyethylcelulosy a kyseliny tříslvé nebo taninu a farmaceutické sloučeniny.
15. Kapalná komposice **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje protein a kyselinu tříslvou nebo tanin a farmaceutické činidlo, přičemž uvedená kapalná komposice vysychá na tuhou komposici způsobitou pro kontrolované uvolňování farmaceutického přípravku nebo tvoří precipitát uvedeného proteinu a kyseliny

tříslové nebo taninu, který vysychá na tuhou kompozici způsobitou pro kontrolované uvolňování farmaceutického činidla z ní.

16. Kapalná kompozice podle nároku 15 **v y z n a č e n á t í m, ž e** uvedený protein je volen ze skupiny, kterou tvoří želatina, hydrolysovaná želatina, kolagen a albumin.

17. Kapalná kompozice **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje celulosový polymer vybraný ze skupiny, kterou tvoří hydroxyethylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, a kyselinu tříslovou nebo tanin a farmaceutické činidlo, přičemž uvedená kapalná kompozice vysychá na tuhou kompozici způsobitou pro kontrolované uvolňování farmaceutického činidla z ní.

18. Kapalná kompozice **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje protein a kyselinu tříslovou nebo tanin a farmaceutické činidlo, přičemž uvedená kapalná kompozice vysychá na adhesivní tuhou kompozici způsobitou pro kontrolované uvolňování farmaceutického přípravku nebo tvoří precipitát uvedeného proteinu a kyseliny tříslové nebo taninu, který vysychá na tuhou kompozici způsobitou pro kontrolované uvolňování farmaceutického činidla z ní.

19. Kapalná kompozice podle nároku 18 **v y z n a č e n á t í m, ž e** uvedený protein je volen ze skupiny, kterou tvoří želatina, hydrolysovaná želatina, kolagen a albumin a tříslová kyselina nebo tanin.

20. Kapalná kompozice **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje celulosový polymer vybraný ze skupiny, kterou tvoří hydroxyethylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, a kyselinu tříslovou nebo tanin a farmaceutické činidlo, přičemž uvedená kapalná kompozice vysychá na tuhou adhesivní kompozici způsobitou pro kontrolované uvolňování farmaceutického činidla z ní..

21. Kapalná kompozice podle nároků 15, 17, 18 nebo 20 **v y z n a č e n á t í m, ž e** farmaceutické činidlo je zachyceno v liposomech nebo mikrokapslích, mikrokuličkách, nanokapslích nebo nanokuličkách.

22. Kapalná komposice podle nároku 21 **v y z n a č e n á t í m, ž e** uvedený liposom obsahuje fosfolipidy a/nebo sfingolipidy jako sojový lecitin, vaječný lecitin, sojový fosfatidylcholin, vaječný fosfatidylcholin, syntetický fosfatidylcholin, fosfatidylserin, fosfatidylinositol, fosfatidylglycerol, fosfatidylethanolamin a sfingomyelin, samotné nebo ve směsích.

23. Kapalná komposice podle nároku 21 **v y z n a č e n á t í m, ž e** uvedené mikrokapsle, mikrokuličky, nanokapsle nebo nanokuličky obsahují polymery jako polyalkylmethakryláty jako polymethylmethakrylát, polyalkylkyanoakryláty jako polymethylkyanomethakrylát, polyestery jako kyselina polymléčná a kopolymery kyselina polymléčná / kyselina glykolová, celulosové deriváty jako ethylcelulosa a acetát celulosy a proteiny jako albumin, želatina a hydrolysovaná želatina a polysacharidy jako alginát sodný, pektin, chitosan, guarová klovatina a xanthanová klovatina.

24. Tuhá komposice **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje celulosový polymer vybraný ze skupiny, kterou tvoří hydroxyethylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, a kyselinu tříslovou nebo tanin a farmaceutické činidlo, přičemž uvedená tuhá komposice je způsobilá pro kontrolované uvolňování farmaceutického činidla z ní.

25. Tuhá komposice **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje směs proteinu a kyseliny tříslové nebo taninu a farmaceutického činidla, přičemž je uvedená tuhá komposice způsobilá pro kontrolované uvolňování farmaceutického činidla z ní.

26. Tuhá komposice podle nároku 22 **v y z n a č e n á t í m, ž e** uvedený protein je volen ze skupiny, kterou tvoří želatina, hydrolysovaná želatina, albumin a kolagen.

27. Tuhá adhesivní komposice **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje protein a kyselinu tříslovou nebo tanin a farmaceutické činidlo, přičemž uvedená tuhá adhesivní komposice je způsobilá pro kontrolované uvolňování farmaceutického činidla z ní.

28. Tuhá adhesivní komposice podle nároku 24 **v y z n a č e n á t í m**, **ž e** uvedený protein je volen ze skupiny, kterou tvoří želatina, hydrolysovaná želatina, albumin a kolagen.

29. Tuhá adhesivní komposice **v y z n a č e n á t í m**, **ž e** obsahuje farmaceutické činidlo a celulosový polymer vybraný ze skupiny, kterou tvoří hydroxyethylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, a kyselinu tříslovou nebo tanin, přičemž uvedená tuhá adhesivní komposice je způsobilá pro kontrolované uvolňování farmaceutického činidla z ní.

30. Způsob výroby tuhé komposice způsobilé pro kontrolované uvolňování farmaceutického činidla **v y z n a č e n ý t í m**, **ž e** uvedený způsob se skládá:

- (1) připraví se kapalný roztok proteinu, tříslové kyseliny nebo taninu a farmaceutického činidla v rozpouštědle vybraném ze skupiny, kterou tvoří voda, alkohol a voda s alkoholem,
- (2) nechá se vytvořit precipitát mezi proteinem a tříslovou kyselinou nebo taninem zachycující takto farmaceutické činidlo do precipitátu,
- (3) uvedený precipitát se nechá vysušit a tak utvoří uvedenou tuhou komposici.

31. Způsob podle nároku 27 **v y z n a č e n ý t í m**, **ž e** uvolňování uvedeného farmaceutického činidla z uvedené tuhé komposice je kontrolováno poměrem alkohol : voda v uvedeném roztoku.

32. Způsob podle nároku 27 **v y z n a č e n ý t í m**, **ž e** uvolňování uvedeného farmaceutického činidla je kontrolováno dalšími kroky:

- (1) přidáním druhého polymeru vybraného ze skupiny, kterou tvoří polymery typu EudragituTM, hydroxypropylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, pektin, kalcium pektinát, algová kyselina, alginát vápenatý, acetát-ftalát celulosy, karbopol, guarová klovatina, tragant, akaciová klovatina v roztoku nebo suspensi a změkčovačla, k uvedenému suchému precipitátu,
- (2) ponecháním komponent v kroku (1) vysušit.

33. Způsob podle nároku 29 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** uvedené polymery typu EudragitTM jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří EudragitTM L-100, EudragitTM L 30D-55, EudragitTM S-100, EudragitTM NE-100, EudragitTM NE-30, EudragitTM RL a EudragitTM RS.

34. Způsob podle nároku 29 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** kontrolované uvolňování je dále upraveno poměrem alkohol : voda v uvedeném roztoku.

35. Způsob podle jednoho z nároků 28 nebo 31 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** uvedený alkohol je ethanol.

36. Způsob podle nároku 29 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** kontrolované uvolňování uvedeného farmaceutického činidla je kontrolováno dále přidavkem pH upravujících činidel, uvolňování upravujících činidel nebo rozpustnost upravujících činidel do roztoku nebo k suspensi druhého polymeru.

37. Způsob podle nároku 29 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** v roztoku nebo suspensi uvedeného druhého polymeru je obsaženo uvedené farmaceutické činidlo nebo jiné farmaceutické činidlo.

38. Způsob podle některého z nároků 27-32 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** uvedený protein je volen ze skupiny, kterou tvoří želatina, hydrolysovaná želatina, albumin a kolagen.

39. Způsob použití komposic podle některého z nároků 22 - 26 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** uvedená komposice je používána pro uvolňování farmaceutického prostředku v ústní dutině.

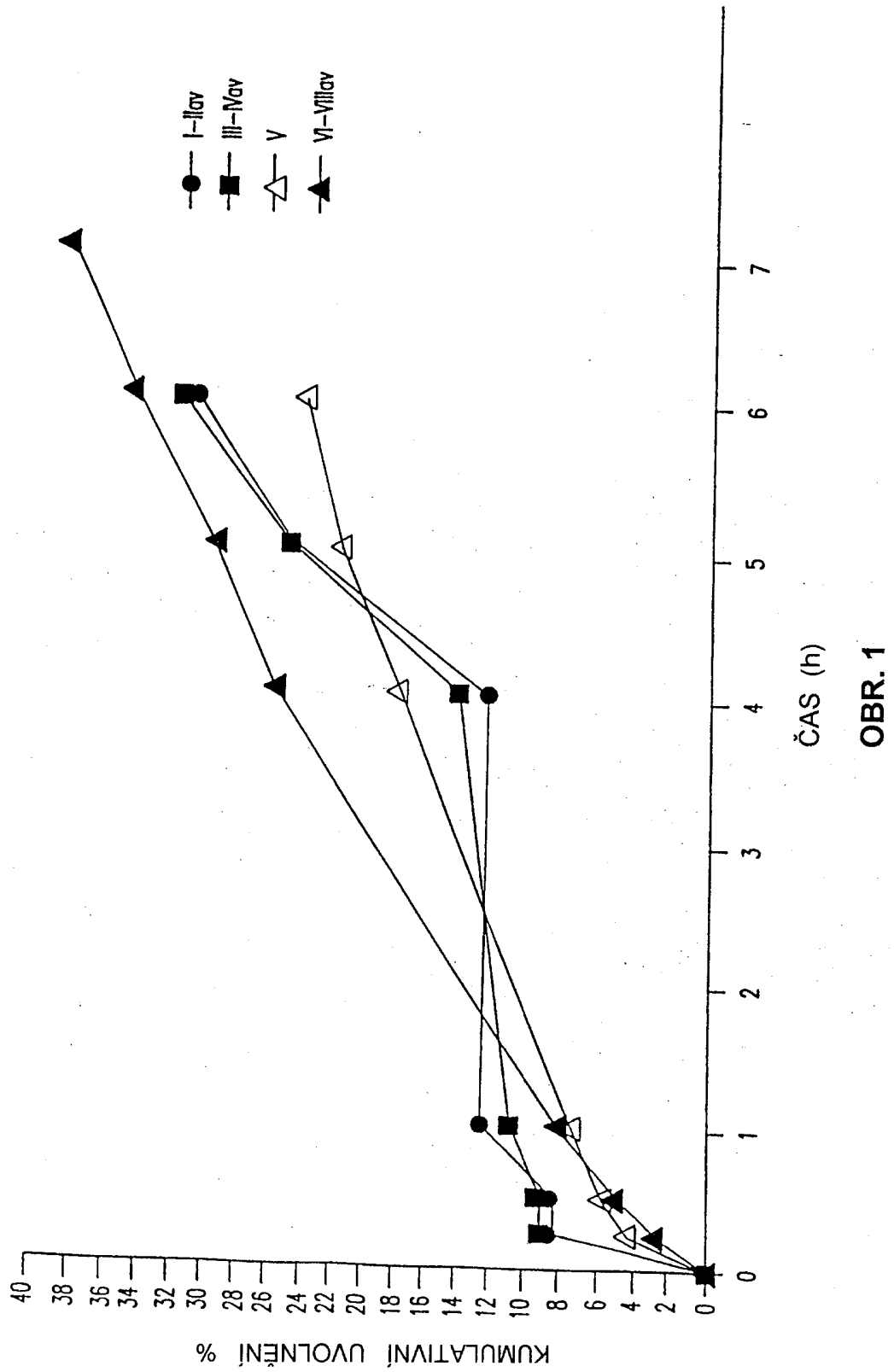
40. Způsob podle nároku 36 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** formou uvedené komposice je zubní náplast jak je zde popsáno.

41. Způsob podle nároku 37 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** uvedené farmaceutické činidlo se vybere ze skupiny, kterou tvoří nikotin, soli nikotinu,

komplexy nikotinu a polymeru, lidokain, piroxikam, flurbiprofen, dihydroergotamin mesylát, ergotamin tartarát, sumatriptan sukcinát, isosorbid dinitrát, isosorbid mononitrát, nifedipin, ondansetron hydrochlorid a peptidová léčiva.

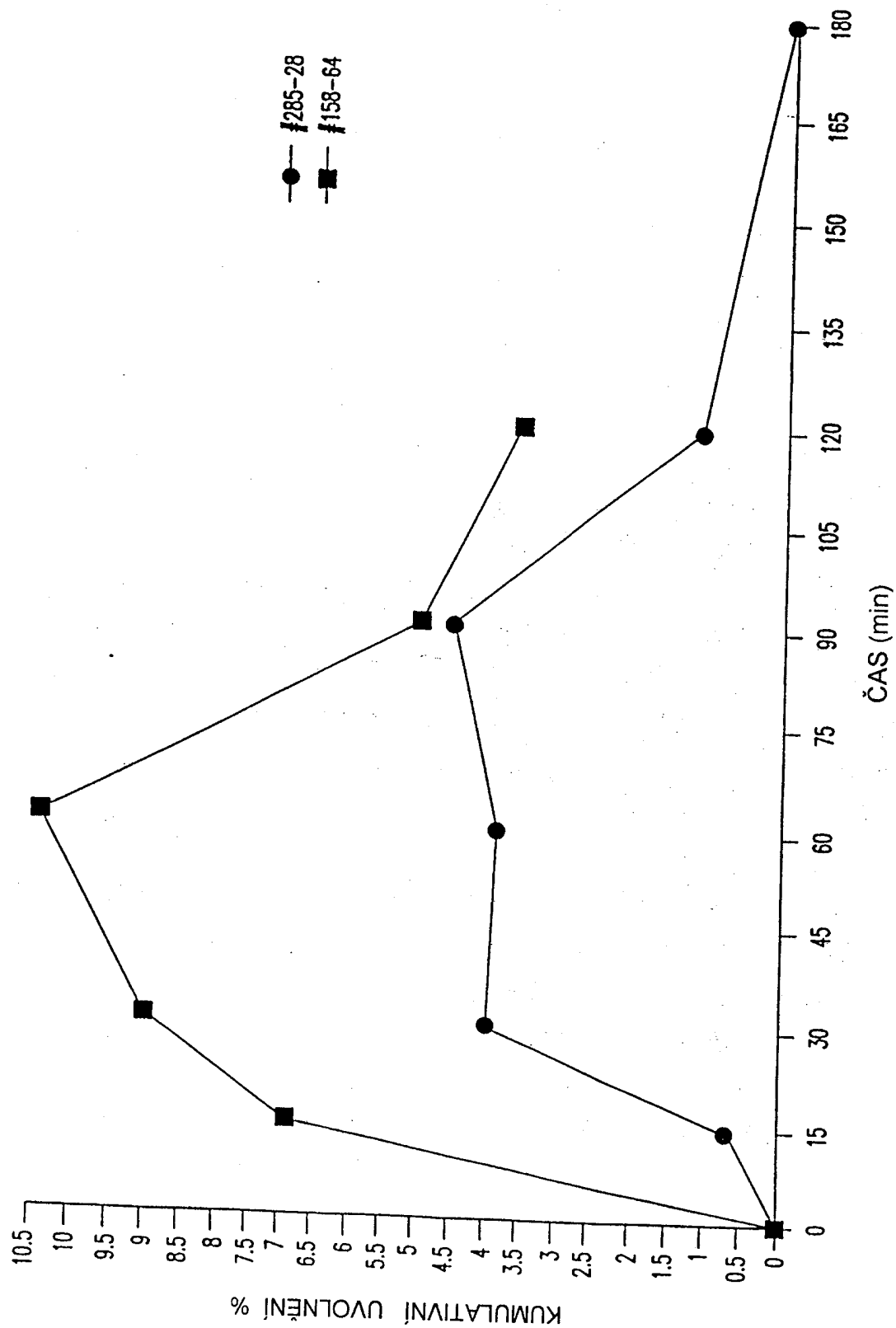
21.02.00

2000 - 121



21.02.00

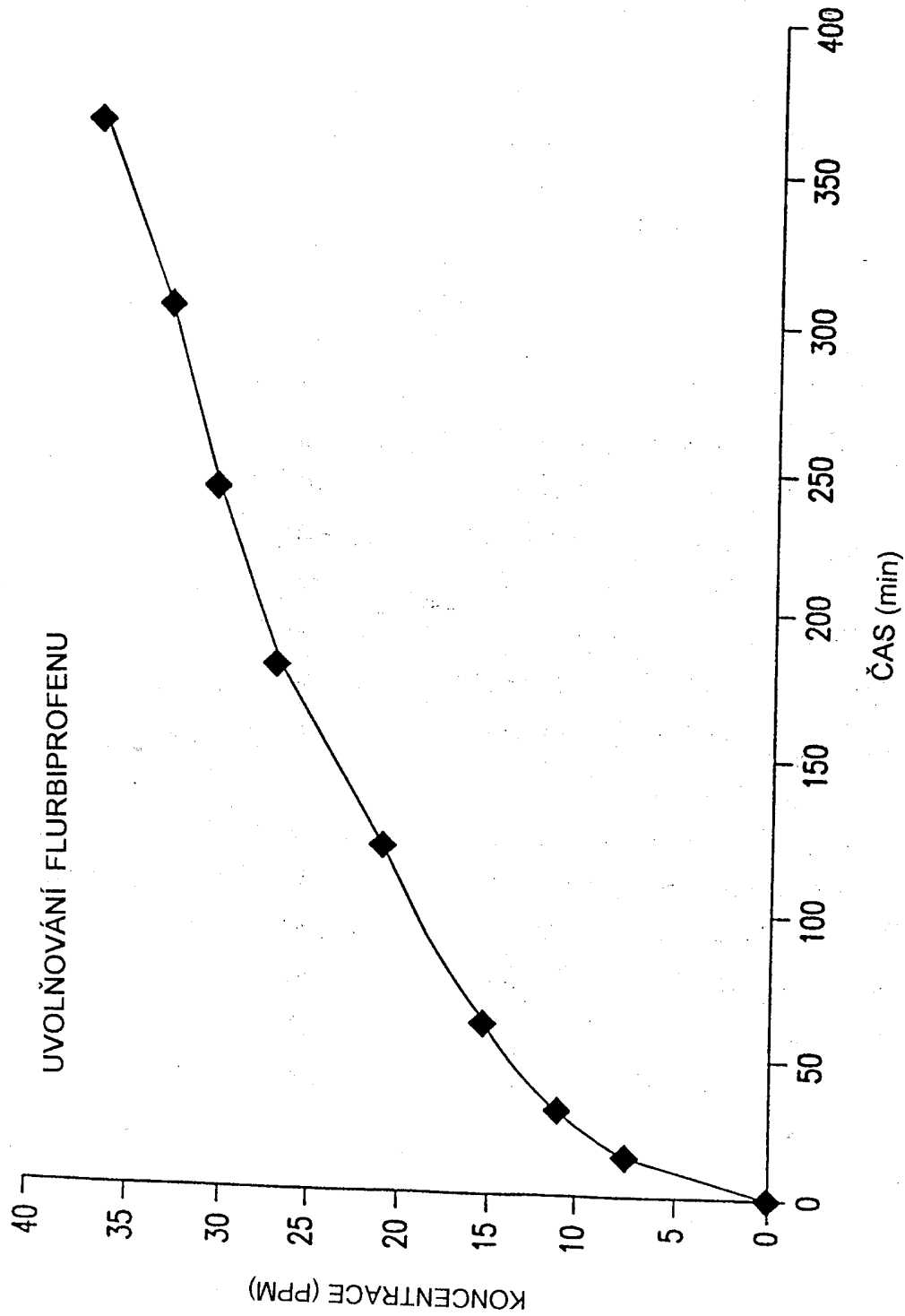
2000-181



OBR. 2

21.02.00

2000-181



OBR. 3