

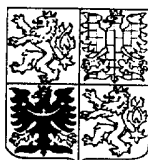
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

**286 051**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2049-95**

(22) Přihlášeno: **10. 02. 94**

(30) Právo přednosti:  
**26. 02. 93 US 93/023412**

(40) Zveřejněno: **17. 04. 96**  
**(Věstník č. 4/96)**

(47) Uděleno: **02. 11. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 12. 99**  
**(Věstník č. 12/99)**

(86) PCT číslo: **PCT/US94/02081**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/18973**

(13) Druh dokumentu: **B6**

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

**A 61 K 31/44**

**A 61 K 9/28**

**A 61 K 9/48**

(73) Majitel patentu:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY,  
Cincinnati, OH, US;

(72) Původce vynálezu:

Davis Paula Denise, Cincinnati, OH, US;  
Dobrozsi Douglas Joseph, Cincinnati, OH,  
US;  
Kelm Gary Robert, Cincinnati, OH, US;  
Mandel Kenneth Gary, Fairfield, OH, US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA, a.s., Jivenská  
101273, Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický prostředek v jednotkové  
dávkové formě pro perorální podávání  
bisacodylu**

(57) Anotace:

Prostředek jako účinnou látku obsahuje rychle se rozpouštějící bisacodylové prostředky a b) prostředky zlepšující podávání, jež jsou ve formě povlaku nebo tobolky, které zcela obklopují a uzavírají bisacodyl ve formě dávkové jednotky před orálním podáním a během něho a zabraňují, aby se bisacodyl uvolňoval z dávkové formy do průchodu gastrointestinálním traktem během procházení dávkové formy vnitřkem střeva, až do doby, kdy dávková forma je blízko spojení mezi tenkým střevem a tračníkem nebo v tračníku, kde pak nastává uvolňování bisacodylu.

**CZ 286 051 B6**

**Farmaceutický prostředek v jednotkové dávkové formě pro perorální podávání bisacodylu**Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku v jednotkové dávkové formě pro perorální podávání bisacodylu člověku nebo nižšímu živočichovi s gastrointestinálním traktem během jeho průchodu tenkým střevem, tračníkem a spojením mezi nimi.

Dosavadní stav techniky

Bisacodyl, 4,4'-(2-pyridylmethylen)bisfenoldiacetát, je popsán v Merckově indexu, 11. vydání (1989), S. Budavari (red.), č. 1253, str. 193. Enterosolventně potažené bisacodylové tablety indikované pro uvolnění zácpy jsou popsány v Physician's Desk Reference for Non Prescription Drugs, 13. vydání, str. 550 (1992). Uvolňování bisacodylu v tračníku (tlusté střevo) jako výhodný způsob dodávání této léčivé látky, který minimalizuje absorpci bisacodylu, je popsáno Rothem W. a Beschkem K.: "Pharmacokinetics and Laxative Effect of Bisacodyl after Administration of Various Dosage Forms", *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **38 (I) (4)**, 570 (1988). Mezi další odkazy, které popisují aktivitu bisacodylu, patří Jauch R., Hankwitz R., Beschke K. a Pelzer H.: "Bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane: The Common Laxative Principle of Bisacodyl and Sodium Picosulfate", *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **25 (11)**, 1796 (1975), Kamm M.A., Lennard-Jones J.E., Thompson D.G., Sobnack R., Garvie N.W. a Granowska N.: "Dynamic Scanning Defines a Colonic Defect in Severe Idiopathic Constipation", *Gut* **29**, 1085 (1988), Preston D.E. a Lennard-Jones J.E.: "Pelvic Motility and Response to Intraluminal Bisacodyl in Slow-Transit Constipation", *Digestive Diseases and Sciences* **30 (4)**, 289 (1985), Leng-Peschlow E.: "Effect of Sennosides A+B and Bisacodyl on Rat Large Intestine", *Pharmacology* **38**, 310 (1989). Jedním z několika nežádoucích vedlejších účinků, kterými obvykle trpí pacienti používající bisacodyl, je sekundární diarea nebo opakování pohybů střev.

Účelem tohoto vynálezu je poskytnout takovou dávkovou formu bisacodylu, která zajišťuje pacientům účinný projímavý efekt, aniž by se při tom vyskytovaly znatelnější vedlejší účinky, jako je značný sekundární průjem.

Dalším účelem vynálezu je dosáhnout terapeutické projímavé aktivity podstatně nižšími dávkami, než jaké jsou nutné u známých perorálních dávkových forem bisacodylu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je farmaceutický prostředek v jednotkové dávkové formě pro perorální podávání bisacodylu člověku nebo nižšímu živočichovi s gastrointestinálním traktem během jeho průchodu tenkým střevem, tračníkem a spojením mezi nimi.

Podstata farmaceutického prostředku podle vynálezu je v tom, že a) jako účinnou látku obsahuje rychle se rozpouštějící bisacodylové prostředky a b) prostředky zlepšující podávání, jež jsou ve formě povlaku nebo tobolky, které zcela obklopují a uzavírají bisacodyl ve formě dávkové jednotky před orálním podáním a během něho a zabraňují, aby se bisacodyl uvolňoval z dávkové formy do průchodu gastrointestinálním traktem během procházení dávkové formy vnitřkem střeva, až do doby, kdy dávková forma je blízko spojení mezi tenkým střevem a tračníkem nebo v tračníku, kde pak nastává uvolňování bisacodylu.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu obsahuje bisacodylové prostředky s obsahem 0,1 až 30 mg, s výhodou 0,5 až 15 mg, ještě výhodněji 0,8 až 3 mg, mikrojemného bisacodylu

s velikostí částic do 10  $\mu\text{m}$  u více než 90 % hmotnostních, s výhodou více než 99 % hmotnostních, všech částic.

5 Farmaceutický prostředek podle vynálezu obsahuje v jednom provedení bisacodylové prostředky ve formě lisovaných tablet.

V jiném provedení farmaceutický prostředek, obsahuje bisacodylové prostředky ve formě tuhých látek naplněných do tobolek z tuhé želatiny.

10 Farmaceutický prostředek podle vynálezu obsahuje podávací prostředky s výhodou ve formě pulzní tobolky.

S výhodou farmaceutický prostředek obsahuje bisacodylové prostředky s obsahem bisacodylu v inkluzním komplexu s cyklodextrinem.

15 Při dalším provedení farmaceutický prostředek podle vynálezu obsahuje bisacodylové prostředky s obsahem bisacodylu v tuhé disperzi v nosiči, který je rozpustný ve vodě a je vybrán ze skupiny zahrnující polyethylenglykol s molekulovou hmotností větší než 1000, poloxamer, kyselinu citronovou, kyselinu vinnou, monohydrát dextrosy a močovinu.

20 Další možností je, že farmaceutický prostředek podle vynálezu obsahuje bisacodylové prostředky s obsahem bisacodylu v roztoku ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle, které je mísitelné s vodou a je kapalné při 37 °C.

25 Jiným provedením je farmaceutický prostředek, který obsahuje bisacodylové prostředky s obsahem bisacodylu v samoemulgujícím nebo samodispergujícím tukovém rozpouštědle, přičemž bisacodylové prostředky jsou s výhodou uzavřeny v tobolce z měkké želatiny.

30 S výhodou farmaceutický prostředek podle vynálezu obsahuje podávací prostředky s obsahem enterosolventního materiálu citlivého na pH, který se rozpouští při pH 6,5 až 7, s výhodou při pH 7.

35 Bisacodyl je neaktivní prolečivo, které je hydrolyzováno střevními enzymy a bakteriemi tračníku na desacetylbisacodyl, což je aktivní složka. Kontakt desacetylbisacodylu s mukózou tračníku stimuluje senzorická nervová zakončení, aby produkovala zvýšené propulzivní peristaltické stahy tračníku, které zrychlují pohyb obsahu tračníkem. Bylo ukázáno, že podávání bisacodylu podporuje také akumulaci kapalin a iontů v tračníku, což zvyšuje projímavý účinek. Jak bisacodyl tak desacetylbisacodyl jsou ve vodě špatně rozpustné. Je popsáno, že se absorbují jak v tenkém střevu tak v tračníku. Absorpce v tenkém střevu může být větší než v tračníku.

40 Jelikož desacetylbisacodyl působí při dotyku s mukózou vnitřku střeva tračníku, jeho projímavý účinek závisí na dosažení dostatečných hladin léčivé látky při průchodu tračníkem. Bylo však zjištěno, že sekundární průjem (diarea)související s perorálním podáváním bisacodylu existuje alespoň zčásti díky biliární recirkulaci konjugátů absorbovaného desacetylbisacodylu, což  
45 indukuje další projímavý účinek, jestliže je štěpen bakteriemi tračníku na desacetylbisacodyl. Bylo tedy zjištěno, že je žádoucí minimalizovat absorpci desacetylbisacodylu z původní perorální dávky bisacodylu v tračníku a dosáhnout terapeuticky efektivních hladin této účinné látky při průchodu tračníkem.

50 Dodávání suspenzí nebo roztoků bisacodylu do tračníku vede k projímavému účinku. Překvapivě bylo objeveno, že dodávání bisacodylu do tračníku ve formě suspenze velmi jemných, rychle se rozpouštějících částic nebo v solubilizované formě poskytuje maximální projímavý účinek v dávkách, které nevyvolávají sekundární epizody diarey. Naproti tomu dodávání suspenze

5 pomaleji se rozpouštějícího komerčně dostupného bisacodylu do tračnicku vyžaduje významně vyšší dávky pro dosažení maximálního projímavého účinku. Při těchto dávkách, které poskytují maximální projímavý účinek, pomaleji se rozpouštějící komerčně dostupný bisacodyl vyvolává také sekundární epizody diarey. Bylo také zjištěno, že existuje přímá vzájemná souvislost mezi kumulativním bisacodylovým rozpouštěním a urychlením průchodu tračnickem, mírou projímavého účinku.

10 I když předmět vynálezu není omezen na zvláštní mechanismus, předpokládá se, že odstranění sekundární diarey při dodávání dávek rychle se rozpouštějícího bisacodylu do tračnicku, které je maximálně účinné pro projímavý účinek, je dáno významně sníženou absorpcí a následnou biliární recirkulací sloučenin odvozených od bisacodylu. Zdá se, že k tomu dochází u rychle se rozpouštějícího bisacodylu, i když zvýšení rychlosti rozpouštění špatně rozpustné léčivé látky obvykle zvyšuje absorpci (viz například Fincher J. H.: "Particle Size of Drugs and its Relationship to Absorption and Activity", J. Pharm. Sci. 57 (11), 1825 (1968)). Předpokládá se, že snížená absorpce je výsledkem jednoho nebo více podání bisacodylu do tračnicku, nižší dávky bisacodylu, rychlého získání terapeutických hladin léčivé látky uvnitř tračnicku díky rychlému rozpouštění a projímavému účinku léčivé látky, které slouží k odstraňování neabsorbované léčivé látky z tračnicku.

20 Prostředky podle tohoto vynálezu obsahují bezpečné a efektivní množství bisacodylu. Pojem "bezpečné a efektivní množství bisacodylu" tak, jak se zde tento pojem používá, znamená takové množství bisacodylu, které je dostatečně vysoké na to, aby poskytlo významnou pozitivní úpravu stavu, který má být léčen, ale které je dostatečně nízké na to, aby bylo možné vyhnout se vážným vedlejším účinkům (při rozumném poměru zisku k riziku) podle rozumného lékařského posouzení. Bezpečné a efektivní množství bisacodylu se bude měnit podle příslušných podmínek 25 léčení, podle věku a fyzického stavu pacienta, který je léčen, podle intenzity léčeného stavu, podle doby trvání léčení, podle povahy současně probíhajícího léčení a podle podobných faktorů. Jak bylo shora uvedeno, efektivní dávka bisacodylu v prostředcích podle tohoto vynálezu je s výhodou podstatně nižší než dávka bisacodylu potřebná pro dosažení účinnosti konvenčními 30 bisacodylovými prostředky.

Bezpečná a efektivní dávka bisacodylu v prostředku podle tohoto vynálezu s výhodou dodává od 0,1 mg do 50 mg bisacodylu lokálně do vnitřku střeva dolního gastrointestinálního traktu blízko napojení tenkého střeva s tračnickem nebo do vnitřku tračnicku léčeného člověka. Výhodným množstvím bisacodylu dávkovaného léčenému člověku je 0,2 mg až 30 mg, výhodněji od 0,5 do 35 15 mg, ještě výhodněji od 0,8 do 10 mg, ještě výhodněji od 1 do 5 mg. Výhodnou je také dávka menší než 3 mg, výhodnou je také dávka menší než 1 mg. Forma dávkové jednotky podle vynálezu s výhodou obsahuje jedinou dávku bisacodylu ve shora uvedených množstvích.

40 Forma dávkové jednotky prostředky podle tohoto vynálezu sestává ze dvou funkčních částí: 1) rychle se rozpouštějících bisacodylových prostředků a 2) dodávacích zařízení, která zpožďují uvolňování bisacodylu dokud dávková forma není dopravena gastrointestinálním traktem do bodu blízkého napojení tenkého střeva s tračnickem nebo do tračnicku.

45 Pojem "rychle se rozpouštějící bisacodylové prostředky" nebo "bisacodylové prostředky" tak, jak je zde používán, znamená bisacodyl v takové fyzikální formě nebo v takovém prostředku, který zvyšuje rychlost rozpouštění bisacodylu v žaludečních šťávách uvnitř tračnicku při srovnání s konvenčními bisacodylovými prostředky. Pojem "konvenční bisacodylové prostředky" tak, jak je zde používán, znamená pevné dávkové formy bisacodylu, které jsou vyrobeny s komerčně dostupným bisacodylem o efektivním průměru střední velikosti částic 25 nebo více  $\mu\text{m}$ . 50 Komerčně dostupné bisacodylové prostředky jsou typicky potaženy enterosolventním polymerem nebo kombinací polymerů, která je nerozpustná při pH pod 6,5. Příkladem takového produktu je Dulcolax® (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, Kt.).

Výhodné rychle se rozpouštějící bisacodylové prostředky podle tohoto vynálezu obsahují mikromletý bisacodyl. S výhodou v podstatě veškerý bisacodyl v některých prostředcích podle tohoto vynálezu je mikromletý bisacodyl. Pojem "mikromletý bisacodyl" tak, jak je zde používán, znamená pevný bisacodyl, který je jemně rozmlet. Distribuce velikosti části mikromletého bisacodylu je s výhodou taková, že více než 90 % všech částic má efektivní průměr menší než 10  $\mu\text{m}$ , výhodněji více než 95 % všech částic má efektivní průměr menší než 10  $\mu\text{m}$ , výhodněji více než 99 % všech částic má efektivní průměr menší než 10  $\mu\text{m}$ . Pojem "efektivní průměr" tak, jak je zde používán, znamená střední průměr, který je ekvivalentní s průměrem kuličky stejného objemu jako měřená částice.

Bylo zjištěno, že mikromletý bisacodyl, jestliže je připraven jako obvyklé dávkové formy, jako jsou tablety a tobolky, se při srovnání s konvenčními bisacodylovými prostředky podobných dávkových forem rychle rozpouští v žaludečních tekutinách tračníku.

Jiné výhodné rychle se rozpouštějící bisacodylové prostředky sestávají z inkluzního komplexu bisacodylu a cyklodextrinu. S výhodou v podstatě veškerý bisacodyl je v některých prostředcích podle vynálezu obsažen ve formě těchto inkluzních prostředků. Pojem "cyklodextrin" tak, jak je zde používán, znamená cyklickou cukernou molekulu sestávající se šesti, sedmi nebo osmi glukózových monomerů uspořádaných ve tvaru kruhu, který se nazývá  $\alpha$ -,  $\beta$ - nebo  $\gamma$ -dextrin, viz Pitha J., Szente L. a Szejtli J.: "Molecular encapsulation of drugs by cyclodextrins and congeners", Controlled Drug Delivery, díl 1, S. D. Brunk (red.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fl., 1983. Tyto molekuly mohou být také modifikovány přidáním substituentů, jako jsou hydroxypropylové skupiny na hydroxylových skupinách glukózových monomerů vně kruhu. Pojem "inkluzní komplex" tak, jak je zde používán, znamená komplex mezi jednou nebo více bisacodylovými molekulami a jednou nebo více cyklodextrinovými molekulami, v němž všechny nebo část bisacodylové molekuly nebo molekul zůstává v kavitě nebo v kavitách cyklodextrinové molekuly nebo molekul, aniž by tvořily kovalentní vazbu mezi bisacodylovou a cyklodextrinovou molekulou. Molární poměr cyklodextrinu k bisacodylu je s výhodou v rozmezí od 0,5 do 30. Mohou se používat také směsi cyklodextrinů. Tyto komplexy cyklodextrinu a bisacodylu se mohou připravovat jakýmkoliv z četných způsobů dobře známých odborníkům, jako je solubilizace bisacodylu ve vodném roztoku cyklodextrinu s následujícím vysušením výsledného roztoku rozprašováním nebo lyofilizací za vzniku suchého prášku inkluzního komplexu.

Jiné výhodné rychle se rozpouštějící bisacodylové prostředky sestávají z pevné disperze bisacodylu v nosiči, který je rozpustný ve vodě, jako je polyethylenglykol (s molekulovou hmotností větší než 1000), poloxamer, kyselina citrónová, kyselina vinná, monohydrát dextrosy nebo močovina. S výhodou v podstatě veškerý bisacodyl v některých prostředcích podle vynálezu je obsažen v těchto pevných disperzích. Typické hmotnostní poměry nosiče rozpustného ve vodě k bisacodylu jsou v rozmezí od 1:1 do 20:1. Pevné disperze se mohou vyrábět četnými způsoby dobře známými odborníkům, jako je odpaření rozpouštědla, tavení, sušení rozprašováním nebo sušení vymrazováním. Mezi způsoby odpařování rozpouštědla patří rozpuštění jak nosiče rozpustného ve vodě tak bisacodylu v těkavém rozpouštědle, které se pak odstraní odpařením nebo vysušením rozprašením. Tavicí způsob zahrnuje přípravu taveniny ve vodě rozpustného nosiče a bisacodylu a následující ztuhnutí za vzniku pevné látky, která se pak může granulovat. Mohou se vyrábět také vodné roztoky nebo roztoky vody a s vodou mísitelného rozpouštědla ve vodě rozpustného nosiče a bisacodylu. Ty se pak vysuší buď rozprašováním, nebo lyofilizováním za vzniku pevné disperze. Výhodnými, ve vodě rozpustnými nosiči jsou ty, které jsou také rozpouštědly bisacodylu, jako je polyethylenglykol. Tyto pevné disperze se s výhodou zahrnují do jednotkových dávkových forem, jako jsou pevné částice, s výhodou menší než 1 mm v průměru.

Jiné výhodné rychle se rozpouštějící bisacodylové prostředky sestávají z roztoku bisacodylu ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle, které je mísitelné s vodou a které je kapalné za tělesné teploty (asi 37 °C). S výhodou v podstatě všechny bisacodyly v některých prostředcích podle vynálezu je obsažen v těchto roztocích. Pro tyto roztoky je výhodným rozpouštědlem

5 polyethylenglykol (molekulová hmotnost menší než 1000). Množství bisacodylu v takovém roztoku bude funkcí příslušného rozpouštědla, ale koncentrace se typicky pohybují v rozmezí od 0,5 do 30, s výhodou od 1 do 20, výhodněji od 5 do 15 % hmot.

Jiné výhodné rychle se rozpouštějící bisacodylové prostředky jsou samoemulgující nebo

10 samodispergující kapalné roztoky bisacodylu.

S výhodou v podstatě veškerý bisacodyl v některých prostředcích podle vynálezu je obsažen v těchto kapalných roztocích. Tuk, v němž je bisacodyl rozpuštěn, obsahuje (s výhodou sestává z v podstatě) povrchově aktivní činidlo nebo směs povrchově aktivních činidel. Tento tuk má

15 následující vlastnosti: a) je homogenní kapalinou při 37 °C, b) má HLB od 6 do 18 a c) tvoří stabilní disperzi ve vodě při 20 °C v koncentraci 10 %. Výhodné tuky mají také následující vlastnosti: d) jsou rozpustné v isopropanolu při 20 °C na koncentraci 10 % a e) jsou rozpustné v oleji z bavněných semen při 20 °C na koncentraci 1 % hmot.

HLB tak, jak se zde používá, se týká hydrofilní/lipofilní balance molekuly podle toho, jak popsal Griffin W. C.: "Classification of surface-active agents by "HLB"", Journal of the Society of Cosmetic Chemistry 1 (5), 311 (1949). HLB tuku je s výhodou od 10 do 16.

20

Množství bisacodylu v takovém tukovém roztoku je s výhodou od 0,5 do 30, výhodněji od 1 do 20, ještě výhodněji od 5 do 15 % hmot. Mezi výhodné příklady povrchově aktivních činidel, která se mohou používat v prostředcích podle vynálezu, patří následující: monoestery polyoxyethylensorbitanu, jako je polysorbát 80\* a polysorbát 81\*, dostupné od ICI Americas, Inc., Wilmington, Delaware, glyceryltrioléat\* PEG-25, dostupný od Goldsmith Chemical Corp., Hopewell, Virginia, blokové kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu, jako je poloxamer 182\*,

25 poloxamer 183\* a poloxamer 184\*, dostupné od BASF Corp., Parsippany, New Jersey, ricinový olej\*\* polyoxyl 35, dostupný od BASF Corp., estery polyglycerololéatu, jako je oleát polyglycerolu-3, dostupný od Capitol City Products Company, Columbus, Ohio, a jejich směsi (\* Viz: CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary, třetí vydání (1984), N.F.Estrin. P.A.Crosely a C.R.Haynes (red.), The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington. D.C.

30 \*\* Viz: The National Formulary, 17. vydání, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland, (1990).).

Tuk prostředků podle vynálezu může obsahovat také lipofilní rozpouštědlo pro bisacodyl. Výhodnými lipofilními rozpouštědly jsou triglyceridy nebo směsi triglyceridů, které mají mastné

40 řetězce s 2 až 6 atomy uhlíku. Mezi další lipofilní rozpouštědla patří mono- a di-glyceridy s nasycenými přímými mastnými řetězci s 2 až 10 atomy uhlíku nebo nenasyčenými přímými řetězci s 12 až 18 atomy uhlíku nebo jejich směsi. Ještě jinými výhodnými lipofilními rozpouštědly jsou triestery kyseliny citronové s mastnými řetězci se 2 až 4 atomy uhlíku.

Výhodné prostředky podle tohoto vynálezu, které mají tuky, které jsou směsí lipofilních rozpouštědel a povrchově aktivních činidel, mají tuky obsahující s výhodou v podstatě 25 až 85 % hmot. lipofilního rozpouštědla a od 15 do 75 % hmot. povrchově aktivního činidla, výhodněji od 40 do 70 % hmot. lipofilního rozpouštědla a od 30 do 60 % hmot. povrchově aktivního činidla.

45

Mezi výhodné příklady tuků, které jsou směsmi lipofilních rozpouštědel a povrchově aktivních činidel, patří následující: komplex kaprylového/kaprinového triglyceridu PEG-4, glyceryl-kaprylát/kaprinát a PEG-8 kaprylát/kaprinát, dostupné od Gattefosse Corp., Elmsford, NY.

50

Mezi další tukové roztoky užitečné podle tohoto vynálezu patří prostředky, které mají tuk obsahující triglyceridy interesterifikované polyethylenglykolem. Tyto materiály jsou kapalné při 37 °C a mají HLB v rozmezí od 3 do 7, s výhodou od 5 do 7.

- 5 Výhodnými příklady takových materiálů jsou glykosylované ethoxylované glyceridy získané částečnou alkoholýzou přírodních rostlinných olejů, např. těch, které jsou dostupné pod obchodním názvem Labrafil® od Gattefosse Corp., Elmsford, NY. Výhodným příkladem takového materiálu je Labrafil 2609®, glykosylované ethoxylované glyceridy získané částečnou alkoholýzou kukuřičného oleje polyethylenglykolem 400.
- 10 Bisacodylové prostředky mohou obsahovat, vedle předcházejících rychle se rozpouštějících prostředků bisacodylu, excipienty, které zlepšují provedení bisacodylových prostředků. Tyto další složky mohou obsahovat například dispergační činidla, která pomáhají dispergovat bisacodyl v gastrointestinálních šťávách a pomáhají tak k rychlému rozpuštění bisacodylu. Mezi
- 15 příklady těchto dispergačních činidel patří povrchově aktivní činidla s HLB větším než 15. Mezi další případné složky patří ochranná činidla, stabilizační činidla, materiály usnadňující výrobu dávkové formy a další excipienty.
- 20 Výhodné bisacodylové prostředky podle tohoto vynálezu, které obsahují bisacodyl ve shora popsané formě pevných částic, např. mikromletý bisacodyl, inkluzní komplexy bisacodyl: cyklodextrin nebo granulované pevné disperze, se připravují ve formě tobolek v tvrdých želatinových tobolkách nebo se lisují ve formě tablet. Tyto bisacodylové pevné částice se mohou smíchat s různými excipienty, jako jsou ředidla (např. laktosa, sacharosa, glukóza, škrob, síran vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrytalická celulóza), vazebná činidla (např.
- 25 polyvinylpyrrolidon, předem želatinovaný škrob, želatina, hydroxypropylmethylcelulóza, methylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza), mazadla (např. kyselina stearová, stearat hořečnatý), dezintegrační činidla (např. sodná sůl glykolátu škrobu, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, zesíťovaná karboxymethylcelulóza), kluzná činidla (např. práškovaný oxid křemičitý) a pufry. Směsi pevných částic se připravují četnými způsoby dobře známými z oblasti
- 30 farmaceutické vědy, jako je míchání za sucha, granulace za mokra a granulace na fluidním loži. Na konvenčním zařízení a konvenčními postupy se plní do tobolek nebo se lisují do tablet. Jakákoliv lisovaná tableta se s výhodou vyrábí tak, aby se rychle rozpadala (dezintegrovala) ve střevních šťávách.
- 35 Výhodné bisacodylové prostředky podle tohoto vynálezu, které obsahují kapalné shora popsané formy bisacodylu, např. bisacodyl v kapalném rozpouštědle mísitelném s vodou, bisacodyl v tukovém rozpouštědle nebo roztavenou pevnou disperzi bisacodylu, se plní do tobolek z tvrdé želatiny nebo elastických tobolek z měkké želatiny (SEG) konvenčním zařízením a postupem.
- 40 V prostředcích podle tohoto vynálezu dodávací prostředky brání uvolňování bisacodylu při tom, když dávková forma prochází horním gastrointestinálním traktem, včetně úst, jícnu, žaludku a tenkého střeva, dokud dávková forma není blízko spojení tenkého střeva s tračníkem nebo v tračníku. To vylučuje systémovou absorpci bisacodylu a/nebo desacetylbisacodylu z horního zažívacího traktu (a následně biliární exkreci metabolických konjugátů) a/nebo zředění
- 45 uvolněného bisacodylu v obsahu horního gastrointestinálního traktu (což vede k méně koncentrované dávce léčivé látky dosahující místo aktivity v tračníku). Dodávací prostředky tedy v kombinaci s rychle se rozpouštějícími bisacodylovými prostředky poskytují způsob dodávání bisacodylu v koncentrované formě do tračníku. To vede k účinnějšímu projímavému účinku a ke snížení absorpce bisacodylu a/nebo jeho metabolitů a následnému projevu sekundární diarey, ke
- 50 které dochází biliární exkrecí metabolických konjugátů.

Pojem "dodávací prostředky" nebo "prostředky pro dodávání" tak, jak se zde tento pojem používá, znamená materiál nebo materiály, které úplně obklopují a uzavírají bisacodylové

prostředky v jednotkové dávkové formě před orálním podáváním. Dodávací prostředky uvažované pro prostředky podle tohoto vynálezu obsahují nebo sestávají v podstatě z například potahů uzavírajících konvenční tablety nebo tobolky. Dodávací prostředky mohou také obsahovat nebo v podstatě sestávat z částí tobolek.

5

Dodávací prostředky se vyberou tak, aby se bisacodylové prostředky uvolňovaly v době, kdy dávková forma dosáhne spojení mezi tenkým střevem a tračníkem nebo tračníku. Mezi dodávací prostředky, které se mohou použít pro dosažení tohoto výsledku, patří potahy nebo obaly aplikované na konvenční dávkové formy obsahující bisacodylové prostředky, jako jsou lisované tablety, tobolky z tvrdé želatiny a tobolky z měkké elastické želatiny. Mezi výhodné potahové materiály patří materiály citlivé na pH, které zůstávají neporušeny při nižším pH prostředí žaludku a tenkého střeva, ale které se rozpadají nebo rozpouštějí při pH, které se obvykle nachází v dolní části tenkého střeva nebo na začátku tračníku pacienta. Vhodné potahové materiály lze vyrobít také z materiálů, které jsou málo ovlivňovány změnami pH, ale které se rozpouštějí nebo pomalu erodují, jakmile dávková forma prochází gastrointestinálním traktem. Tloušťka těchto dodávacích prostředků je vybrána tak, aby se dodávací prostředky rozpadaly za uvolňování bisacodylových prostředků po přibližně takové době, které je potřeba pro to, aby dávková forma dosáhla tračníku. Vhodné jsou také potahy vyrobené z materiálů nebo směsí materiálů, které kombinují aspekty mechanismu uvolňování závislého na pH a mechanismu uvolňování závislého na čase popsané v tomto odstavci. Výhodnými dodávacími prostředky, které kombinují mechanismus uvolňování závislé na pH a mechanismus uvolňování závislé na čase, obsahují vnější potah materiálu citlivého na pH, který se rozpouští při pH typickém pro horní část tenkého střeva (duodenum), ale nikoliv při nižším pH, a vnitřní potah na pH necitlivého erodovatelného materiálu o takové tloušťce, že se vnitřní potah rozpadá po takové době, která je přibližně potřeba k tomu, aby jednotková dávková forma prošla celou délkou tenkého střeva.

Jiné dodávací prostředky podle tohoto vynálezu obsahují nebo sestávají z v podstatě částí tobolek připravených z materiálů, které mají mechanismus uvolňování závislý na pH, mechanismus uvolňování závislý na čase (oba popsané v předcházejícím odstavci) nebo jejich kombinace. Tyto části tobolek se pak mohou použít pro výrobu tobolek s bisacodylovými prostředky.

Jiné dodávací prostředky podle tohoto vynálezu obsahují nebo sestávají z v podstatě pulzních tobolek. Pojem "pulzní tobolky" tak, jak je zde používán, zahrnuje tobolky popsané v britských patentových přihláškách č. 2 230 441 A a 2 230 442 A (National Research Development Corporation), publikované 24. října 1990, a v PCT patentové přihlášce WO 91/12795 (National 1 Corporation), publikované 5. září 1991. Všechny tyto spisy mají ekvivalentní USA patentové přihlášky a jsou zde zahrnuty jako odkazy. Výhodné pulzní tobolky obsahují nebo sestávají z v podstatě ve vodě nerozpustné vnitřní části tobolky, ve vodě dispergovatelného nebo bobtnatelného hydrofilního uzávěru a ve vodě rozpustné vnější části tobolky. Obě části tobolky mají s výhodou velikost a tvar, které se shodují s konvenčními do sebe zapadajícími částmi tobolek z tvrdé želatiny.

U výhodných jednotkových dávek prostředků ve formě pulzních tobolek podle tohoto vynálezu jsou bisacodylové prostředky obsaženy ve vnitřní části tobolky s hydrofilním uzávěrem blokujícím úplné otevření této části tobolky. Vnější část tobolky zakrývá vystavenou část uzávěru a překrývá válcovitý povrch vnitřní části.

Při kontaktu s kapalinami gastrointestinálního traktu se vnější část pulzní tobolky rozpustí a hydrofilní uzávěr začne hydratovat. Složení a velikost hydrofilního uzávěru se vybere tak, že hydrofilní uzávěr se odpojí od vnitřní části tobolky, čímž se uvolní bisacodylové prostředky přibližně v době, kdy dávková forma dosáhne tračníku.



Výhodné pulzní tobolkové dodávací prostředky dále obsahují materiál citlivý na pH, který se rozpustí při pH typicky souvisejícím s horním tenkým střevem (duodenum). To zpozdí rozpouštění vnější části tobolky a iniciaci hydratace hydrofilního uzávěru, dokud jednotková dávková forma neodejde ze žaludku. Tím se eliminuje proměnlivý faktor existující díky době vyprázdnění trávicího traktu, která udává uplynutý čas potřebný mezi rozpouštěním vnější části tobolky a uvolněním bisacodylových prostředků díky uvolnění uzávěru z otvoru vnitřní části tobolky.

Různé shora popsané dodávací prostředky se s výhodou připravují potahováním konvenční tablety, tobolky z tvrdé želatiny, tobolky z měkké želatiny nebo pulzní tobolky obsahující bisacodylové prostředky jedním nebo více materiály, které se rozpustí/dispergují v žádaných místech tenkého střeva nebo tračníku. Do potahovacích prostředků se mohou zahrnout potahovací pomocná činidla, jako jsou změkčovadla a talek. Lisované tablety a tobolky z měkké a tvrdé želatiny se typicky potahují v zařízení s fluidním ložem. Tablety a tobolky se typicky potahují také v perforovaných pánvích. Tablety se mohou potahovat také kompresním potahováním.

Výhodné potahovací materiály užitečné pro přípravu dodávacích prostředků pro prostředky v jednotkové dávkové formě podle vynálezu zahrnují polymery citlivé na pH, jako jsou polymethakryláty (např. Eudragit® typu S nebo kombinace Eudragitu® typů L a S, Rohm Pharma, Darmstadt, Německo), ftalát hydroxypropylmethylcelulózy a šelak. Všechny tyto materiály jsou nerozpustné při pH trávicího prostředí, ale rozpouštějí se při různých pH nad hodnotou 6,5 pH, při kterém se tyto polymery citlivé na pH začnou rozpouštět, a tloušťka potahu budou určovat místo vnitřku střev, v němž se bisacodylové prostředky uvolňují. Typicky platí, že vyšší pH rozpouštění a vyšší množství polymeru citlivého na pH zvětšují vzdálenost, kterou bude jednotková dávková forma cestovat v tenkém střevu a v tračníku před uvolněním bisacodylu. U některých prostředků podle vynálezu se výhodné enterosolventní materiály citlivé na pH rozpouštějí pouze při pH větším než 6,5, výhodněji se enterosolventní materiály rozpouštějí pouze při pH větším než 6,8. Výhodné jsou také takové enterosolventní materiály, které se rozpouštějí pouze při pH větším než 7. Zvláště výhodným materiálem citlivým na pH je polymethakrylátový polymer (Eudragit® S) s pH, při kterém se rozpouští, kolem 7.

Dalšími výhodnými prostředky ve formě jednotkové dávky podle vynálezu jsou konvenční tablety, tobolky z tvrdé želatiny nebo tobolky z měkké elastické želatiny obsahující biosacodylové prostředky, které mají vnitřní potah z potahového materiálu uvolňujícího podle času a vnější potah z enterosolventního materiálu nebo kombinace enterosolventních materiálů, která zůstává neporušena při nízkých pH prostředí žaludku, ale která se rozpadá nebo rozpouští při pH, které je obvyklé v horní části tenkého střeva (duodenum).

Mezi výhodné enterosolventní potahovací materiály vhodné pro prostředky podle vynálezu patří polymery citlivé na pH, jako jsou polymethakryláty (např. Eudragit typů L a L-55, Rohm Pharma, Darmstadt, Německo), ftalátacetát celulózy, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy a polyvinylacetátftalát, které jsou nerozpustné při pH zažívacího prostředí, ale které se rozpouštějí při různých pH nad asi 5 a méně než asi 6,5. Účelem enterosolventních potahů těchto prostředků je zpozdit počátek rozpouštění/erose uvolňování potahu závisující na čase, dokud dávková forma neopustí žaludek.

Mezi výhodné potahovací materiály těchto prostředků, jejichž uvolňování závisí na čase, patří celulózové deriváty, jako je methylcelulóza, karboxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza. Rychlost rozpouštění těchto a dalších materiálů, jejichž uvolňování závisí na čase, je z větší části nezávislá na pH a bude funkcí molekulové hmotnosti a stupně substituce substituenty. Tloušťka vrstvy materiálu, jehož uvolňování závisí na čase, podmínky potahování a typ a množství potahového činidla může také

ovlivnit rychlost rozpouštění potahu. Rychlost rozpouštění materiálu, jehož uvolňování závisí na čase, v kombinaci s rychlostí průchodu jednotkové dávkové formy zažívacím traktem bude kontrolovat místo vnitřku střev, v němž se bisacodylové prostředky uvolňují.

- 5 Prostředky podle vynálezu mohou popřípadě vedle bisacodylu obsahovat složky účinných léčivých látek. Mezi neomezuující příklady činidel jiných léčivých látek a množství typicky přítomná v těchto prostředcích patří následující: dukosát sodný, vápenatý nebo draselný, od 5 mg do 500 mg, s výhodou od 50 mg do 250 mg, lékořicový extrakt obsahující od 5 do 30 %, s výhodou od 10 do 16 % hmot. lékořicové kyseliny, od 2 mg do 200 mg, s výhodou od 20 mg do 100 mg, aloe, od 50 mg do 500 mg, s výhodou od 195 do 325 mg, mátový olej, od 250 mg do 4000 mg, s výhodou od 500 do 2500 mg, poloxamer 188, od 10 mg do 500 mg, s výhodou od 100 mg do 250 mg, zázvor, od 650 mg do 1300 mg, minerální olej. USP, od 500 mg do 40 g, s výhodou od 800 mg do 20 g, ricinový olej. USP, od 500 mg do 60 g, s výhodou od 1 g do 45 g, a hydroxid hořečnatý, od 500 mg do 5 g, s výhodou od 1 g do 2,8 g.

- 15 Jiným aspektem tohoto vynálezu jsou způsoby dosažení projímavého účinku u lidí a nižších živočichů, kteří ho potřebují, perorálním podáváním shora popsanych prostředků. Mezi stavy, při kterých je projímavý účinek užitečný, patří: zácpa, přídavná terapie při syndromu dráždění střev a vyčištění střev před diagnostickými nebo chirurgickými postupy.

- 20 Výhodou podávání bisacodylu pacientům v prostředcích podle tohoto vynálezu je to, že průměrný účinek se dosáhne obvykle bez sekundární diarey obvykle doprovázející podávání konvenčních bisacodylových prostředků. Jinou výhodou je to, že průměrný účinek se dosáhne často rychleji než konvenčními bisacodylovými prostředky.

- 25 Shora popsané dávky prostředků podle tohoto vynálezu se s výhodou podávají tehdy, jestliže se potřebuje průměrný účinek. Pro dosažení potřebného průměrného účinku je často postačující jedna dávka, jestliže je však potřeba, může se postupně po sobě použít několik dávek. Tyto další dávky se pacientovi s výhodou podávají s časovým odstupem 8 až 24 hodin, maximálně však 4 dávky.

Následující neomezuující příklady jsou typickými přípravami prostředků podle tohoto vynálezu a typické způsoby léčení poruch člověka těmito prostředky.

35

#### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

40

| bisacodylové prostředky   |                  | dodávací prostředky                |                  |
|---------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|
| složka                    | dávka (mg/jedn.) | složka                             | dávka (mg/jedn.) |
| mikrojemný bisacodyl      | 5,0              | polymethakryláty (Eudragit S-100®) | 8,7              |
| laktosa                   | 0,5              | dibutylftalát                      | 1,7              |
| dextráty                  | 25,0             | talek                              | 2,3              |
| krospovidon               | 5,0              | oxid železitý                      | 1,3              |
| kroscarmelóza             | 5,0              | (isopropylalkohol)                 | N/A              |
| předem želatinovaný škrob | 15,0             |                                    |                  |
| mikrokrytalická celulóza  | 48,1             |                                    |                  |
| stearát hořečnatý         | 0,4              |                                    |                  |

## Bisacodylové prostředky

Mikrojemný bisacodyl se připraví smícháním komerčně dostupného bisacodylu s laktosou a následným mletím ve fluidním mlýnu (např. Micron Master 01-SDG, The Jet Pulverizer Co.) za takových podmínek, které zmenšují velikost více než 99 % částic na efektivní průměr menší než 10 µm. Tento mikrojemný materiál se pak smíchá v konvenčním míšiči pro míšení pevných látek s dextráty. Následuje přidání předem promíchané směsi mikrokrytalické celulózy, kros повідonu, kroskarmelózy, předželatinovaného škrobu a jemně mletého oxidu křemičitého. Ke směsi se za dalšího míchání přidá stearát hořečnatý. Výsledná prachová směs se na konvenčním zařízení vylisuje na tablety.

## Dodávací prostředky

Eudragit S-100® a dibutylftalát se rozpustí v isopropylalkoholu. K roztoku se postupně přidá talek a oxid železitý. Následuje homogenizace na zařízení Ultra Turax T25, IKA Labortechnik. Výsledná suspenze se pak nanese na vylisované tablety bisacodylu perforovaným potahovacím zařízením.

## Příklad 2

| bisacodylové prostředky |                  | dodávací prostředky                |                  |
|-------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|
| složka                  | dávka (mg/jedn.) | složka                             | dávka (mg/jedn.) |
| mikrojemný bisacodyl    | 5,0              | polymethakryláty (Eudragit S-100®) | 8,7              |
| laktosa                 | 0,2              | dibutylftalát                      | 1,7              |
| dextráty                | 25,0             | talek                              | 2,3              |
|                         |                  | oxid železitý                      | 1,3              |
|                         |                  | (isopropylalkohol)                 | N/A              |

## Bisacodylové prostředky

Mikrojemný bisacodyl se připraví smícháním komerčně dostupného bisacodylu s laktosou a následným mletím ve fluidním mlýnu za takových podmínek, které zmenšují velikost více než 99 % částic na efektivní průměr menší než 10 µm. Tento mikrojemný materiál se smíchá s dextráty. Na konvenčním zařízení se naplní do tobolek z tvrdé želatiny.

## Dodávací prostředky

Eudragit S-100® a dibutylftalát se rozpustí v isopropylalkoholu. K roztoku se postupně přidá talek a oxid železitý. Následuje homogenizace. Výsledná suspenze se pak nanese na tobolky z tvrdé želatiny s bisacodylovými prostředky perforovaným potahovacím zařízením.

## Příklad 3

| bisacodylové prostředky                                                                 |                  | dodávací prostředky                |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|
| složka                                                                                  | dávka (mg/jedn.) | složka                             | dávka (mg/jedn.) |
| hydroxypropyl-β-cyklo-dextrin (Encapsin HPB® American Maize Products Co., Hammand. In.) | 150,0            | polymethakryláty (Eudragit S-100®) | 8,7              |
| bisacodyl                                                                               | 3,0              | dibutylftalát                      | 1,7              |
|                                                                                         |                  | talek                              | 2,3              |
|                                                                                         |                  | oxid železitý                      | 1,3              |
|                                                                                         |                  | (isopropylalkohol)                 | N/A              |

## Bisacodylové prostředky

Hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrin se rozpustí ve vodě. Přidá se bisacodyl. Výsledný roztok/suspenze se pak vysuší rozprašováním na prášek, který zčásti sestává z inkluzního komplexu bisacodylu v hydroxypropyl- $\beta$ -cykloedextrinu. Na konvenčním zařízení se tento prášek plní do tobolek z tvrdé želatiny.

## Dodávací prostředky

Eudragit S-100<sup>®</sup> a dibutylftalát se rozpustí v isopropylalkoholu. K roztoku se postupně přidá talek a oxid železitý. Následuje homogenizace. Výsledná suspenze se pak nanese na tobolek z tvrdé želatiny s bisacodylovými prostředky potahovacím zařízením s fluidním ložem s Wursterovým insertem.

## Příklad 4

| bisacodylové prostředky |                  | dodávací prostředky                             |                  |
|-------------------------|------------------|-------------------------------------------------|------------------|
| složka                  | dávka (mg/jedn.) | složka                                          | dávka (mg/jedn.) |
| bisacodyl               | 1,0              | polymethakryláty (Eudragit S-100 <sup>®</sup> ) | 8,7              |
| polyethylenglykol 400   | 100,0            | dibutylftalát                                   | 1,7              |
|                         |                  | talek                                           | 2,3              |
|                         |                  | oxid železitý                                   | 1,3              |
|                         |                  | (isopropylalkohol)                              | N/A              |

## Bisacodylové prostředky

Bisacodyl se rozpustí v polyethylenglykolu 400 za mírného zahřátí. Výsledný roztok se na konvenčním zařízení naplní do tobolek z měkké elastické želatiny.

## Dodávací prostředky

Eudragit S-100<sup>®</sup> a dibutylftalát se rozpustí v isopropylalkoholu. K roztoku se postupně přidá talek a oxid železitý. Následuje homogenizace. Výsledná suspenze se pak nanese na tobolek z měkké elastické želatiny s bisacodylovými prostředky potahovacím zařízením s fluidním ložem s Wursterovým insertem.

## Příklad 5

| bisacodylové prostředky                                      |                  | dodávací prostředky                             |                  |
|--------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------|------------------|
| složka                                                       | dávka (mg/jedn.) | složka                                          | dávka (mg/jedn.) |
| Labrafil <sup>®</sup> 2609 (Gattefossé Corp., Westwood, NJ.) | 200,0            | polymethakryláty (Eudragit S-100 <sup>®</sup> ) | 8,7              |
| bisacodyl                                                    | 5,0              | talek                                           | 2,3              |
| dibutylftalát                                                | 1,7              | oxid železitý                                   | 1,3              |
|                                                              |                  | (isopropylalkohol)                              | N/A              |

## Bisacodylové prostředky

Bisacodyl se za mírného zahřátí rozpustí v Labrafilu® 2609. Výsledný roztok se pak plní do tobolek z měkké elastické želatiny.

5

## Dodávací prostředky

Eudragit S-100® a dibutylftalát se rozpustí v isopropylalkoholu. K roztoku se postupně přidá talek a oxid železitý. Následuje homogenizace. Výsledná suspenze se pak nanese na tobolek z měkké elastické želatiny s bisacodylovými prostředky potahovacím zařízením s fluidním ložem s Wursterovým insertem.

10

## Příklad 6

15

| bisacodylové prostředky |                  | dodávací prostředky |                  |
|-------------------------|------------------|---------------------|------------------|
| složka                  | dávka (mg/jedn.) | složka              | dávka (mg/jedn.) |
| mikrojemný bisacodyl    | 1,0              | pulzní tobolek      | N/A              |
| laktosa                 | 0,2              |                     |                  |
| dextráty                | 25,0             |                     |                  |

## Bisacodylové prostředky

Mikrojemný bisacodyl se připraví smícháním komerčně dostupného bisacodylu s laktosou a následujícím mletím ve fluidním mlýnu za takových podmínek, které zmenšují velikost více než 99 % částic na efektivní průměr menší než 10 µm. Tento mikrojemný materiál se smíchá s dextráty.

20

## Dodávací prostředky

25

Bisacodylové prostředky se naplní do pulzních tobolek (Pulsincap®, Scherer DDS, Ltd.), které jsou navrženy tak, aby uvolňovaly svůj obsah přibližně 8 hodin po uvedení do kontaktu s obsahem gastrointestinálního traktu.

30

## Příklad 7

| bisacodylové prostředky                          |                  | dodávací prostředky   |                  |
|--------------------------------------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| složka                                           | dávka (mg/jedn.) | složka                | dávka (mg/jedn.) |
| Labrafil® 2609 (Gattefossé Corp., Westwood, NJ.) | 200,0            | pulzní tobolek        | N/A              |
| bisacodyl                                        | 5,0              | acetátftalát celulózy | 5,0              |
|                                                  |                  | ricinový olej         | 1,2              |
|                                                  |                  | (aceton)              | N/A              |

## Bisacodylové prostředky

35

Bisacodyl se za mírného zahřátí rozpustí v Labrafilu® 2609.

## Dodávací prostředky

Bisacodylové prostředky se naplní do pulzní tobolek (Pulsincap®) navržené tak, aby uvolňovaly svůj obsah přibližně šest hodin po uvedení do kontaktu s obsahem gastrointestinálního traktu.

40

Acetát celulózy a ricinový olej se rozpustí v acetonu. Výsledným roztokem se perforovaným pánvovým potahovacím zařízením potahují pulzní tobolky s bisacodylovými prostředky. Získá se tak potah citlivý na pH, který se rozpouští, když jednotková dávková forma dosáhne horního tenkého střeva.

5

I když jsou zde popsána zvláštní provedení podle vynálezu, odborníkovi v této oblasti techniky bude zřejmé, že lze udělat různé změny a modifikace, aniž by se tyto odchylovaly od ducha a rozsahu tohoto vynálezu. Připojené nároky jsou zamýšleny tak, že pokrývají všechny tyto modifikace, které jsou v rozsahu tohoto vynálezu.

10

## PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Farmaceutický prostředek v jednotkové dávkové formě pro perorální podávání bisacodylu člověku nebo nižšímu živočichovi s gastrointestinálním traktem během jeho průchodu tenkým střevem, tračníkem a spojením mezi nimi, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že a) jako účinnou látku obsahu je rychle se rozpouštějící bisacodylové prostředky a b) prostředky zlepšující podávání, jež jsou ve formě povlaku nebo tobolky, které zcela obklopují a uzavírají bisacodyl ve formě dávkové jednotky před orálním podáním a během něho a zabráňují, aby se bisacodyl uvolňoval z dávkové formy do průchodu gastrointestinálním traktem během procházení dávkové formy vnitřkem střeva, až do doby, kdy dávková forma je blízko spojení mezi tenkým střevem a tračníkem nebo v tračníku, kde pak nastává uvolňování bisacodylu.

25

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje bisacodylové prostředky s obsahem 0,1 až 30 mg, s výhodou 0,5 až 15 mg, ještě výhodněji 0,8 až 3 mg, mikrojemného bisacodylu s velikosti částic do 10 µm u více než 90 % hmotnostních, s výhodou více než 99 % hmotnostních, všech částic.

30

3. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje bisacodylové prostředky ve formě lisovaných tablet.

35

4. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje bisacodylové prostředky ve formě tuhých látek naplněných do tobolek z tuhé želatiny.

5. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje podávací prostředky ve formě pulzní tobolky.

40

6. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje bisacodylové prostředky s obsahem bisacodylu v inkluzním komplexu s cyklodextrinem.

45

7. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje bisacodylové prostředky s obsahem bisacodylu v tuhé disperzi v nosiči, který je rozpustný ve vodě a je vybrán ze skupiny zahrnující polyethylenglykol s molekulovou hmotností větší než 1000, poloxamer, kyselinu citronovou, kyselinu vinnou, monohydrát dextrosy a močovinu.

50

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje bisacodylové prostředky s obsahem bisacodylu v roztoku ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle, které je mísitelné s vodou a je kapalné při 37 °C.

- 5      9. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že obsahuje bisacodylové prostředky s obsahem bisacodylu v samoemulgujícím nebo samodispergujícím tukovém rozpouštědle, přičemž bisacodylové prostředky jsou s výhodou uzavřeny v tobolce z měkké želatiny.
- 10      10. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že obsahuje podávací prostředky s obsahem enterosolventního materiálu citlivého na pH, který se rozpouští při pH 6,5 až 7, s výhodou při pH 7.
- 15      11. Inkluzní komplex bisacodylu a cyklodextrinu pro výrobu farmaceutického prostředku podle nároku 6.

---

Konec dokumentu

---