

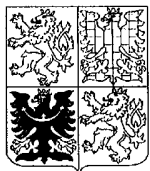
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2939

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.02.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.02.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19807535**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.12.2000**
(Věstník č. 12/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/DE99/00428**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/42095**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. C1. ⁷:

A 61 K 31/135

A 61 K 31/166

A 61 K 31/4166

A 61 P 25/06

A 61 P 25/04

(71) Přihlašovatel:

ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT, Dresden,
DE;

(72) Původce:

Raber Marc, Giessen, DE;
Momberger Helmut, Marburg, DE;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutické kombinace obsahující tramadol

(57) Anotace:

Řešení se týká použití farmaceutických kombinací, které jako účinnou látku obsahují tramadol nebo jeho enantiomery nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli a metoclopramid, domperidon nebo jiné prokineticky a antiemeticky účinné látky nebo jejich farmaceuticky akceptovatelné soli, k léčení migrény a migrenózních bolestí hlavy, jakož i k léčení bolestivých stavů doprovázených nevolností a/nebo zvracením (například během chemoterapie) a/nebo opožděným vyprazdňováním žaludku (například pooperačně, při diabetické gastroparéze).

2000-2939

FARMACEUTICKÉ KOMBINACE OBSAHUJÍCÍ TRAMADOL

Oblast techniky

Vynález se týká použití farmaceutických kombinací, které jako účinnou látku obsahují tramadol nebo jeho enantiomery nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli² a metoclopramid, domperidon nebo jiné prokineticky a antiemeticky účinné látky nebo jejich farmaceuticky akceptovatelné soli, k léčení migrény a migrenózních bolestí hlavy, jakož i k léčení bolestivých stavů doprovázených nevolností a/nebo zvracením (například během chemoterapie) a/nebo opožděným vyprazdňováním žaludku (například pooperačně, při diabetické gastroparéze).

Dosavadní stav techniky

Migréna je onemocnění s opětovnými záchvatovitými bolestmi hlavy trvajících 4 - 72 hodin. Záchvaty migrény jsou převážně jednostranné, tlumeně začínající, posléze pulzující bolesti hlavy střední až silné intensity. Typické průvodní znaky migrény jsou precitlivělost na světlo a hluk, bledost obličeje, nevolnost a zvracení s neurologickými výpadky ložisek nebo bez nich jako prodromální stadium.

Prostá migréna bez aury se odlišuje od (klasické) migrény s aurou, která začíná charakteristickým blikavým skotomem. Komplikovaná migréna je, když poruchy vidění přetrvávají několik dní nebo když se vyskytují jiné neurologické ložiskové symptomy se známými zvláštními formami migrény retinální, bazilární, oftalmoplegické, afázové nebo hemiplegické.

Existují různé představy o patomechanizmu migrény. Dřívější hemodynamická představa, podle níž počáteční

neurologické výpadky byly vyvolány regionální intrakraniální vasokonstrikcí a následující pulzující bolest hlavy extrakraniální vasodilatací s vedením bolesti přes nervus *ofthalmicus* a nervus *trigeminus*, vysvětluje pochody při migréně jen nedostatečně.

Regionální prokrvení mozku je při záchvatu migrény s aurou okcipitálně zmenšeno, přičemž pomalé putování kortikální oligamie s překročením zásobovací oblasti jednotlivých arterií napovídá tomu, že nejen vasomotorické, nýbrž také elektrofyziologické jevy se účastní tak zvané "*spreading depression*" (Spierings ELH (1988); Recent advances in the understanding of migraine. Headache 28:655-658).

Jiné nálezy mluví o tom, že průvodní bolesti hlavy jsou vyvolávány nejen extrakraniální dilatací, nýbrž i centrálním snížením prahu bolestivosti, přičemž v buňkách míchy a mozkového kmene po noxickém dráždění se aktivují tak zvané rychle indukovatelné geny (IEG's immediate early genes) (Zimmermann, M. (1995); Neurobiologie des Schmerzsystems. Neuroforum 1/95: 34-45).

Jiná teorie - model neurogenního podnětu - nabízí možnost objasnění jak změnou prokrvení, tak také na bolest zvýšenou citlivostí tkání během záchvatu migrény. Podle toho se vyvolává zvýšená citlivost bolestivosti zvýšenou senzibilizací senzorických perivaskulárních cév trigeminovaskulárního systému. Touto zvýšenou senzibilizací jsou pulzace cév, které normálně nejsou v stavu vyvolat bolestivé pocity, potentní dráždidla bolesti a podmiňují pulsující bubnující migrénovou bolest. Neurogenní podnět se vyvolává noxickou stimulací perivaskulárních nervových vláken meningeálních krevních cév.

Z nervových zakončení, které jsou pravděpodobně současně nocireceptory, jsou uvolňovány neuropeptidy jako substance P, neurokinin A a CGRP (calcitonin-gene related peptide), které jsou schopné vyvolat neurogenní podnět. CGPR

se dá také během záchvatu migrény zvýšeně v krvi žil hlavy dokázat. Uvolňováním neuropeptidů se spustí *circulus vitiosus*: uvolňování peptidů - vasodilatace a kapilární zvýšení permeability - množí se indukce nociceptorů - množí se uvolňování peptidů. Účinné látky sumatriptan a ergotalkaloidy inhibují uvolňování neuropeptidů a přerušují tak bolest vyvolávající cyklus (Zimmermann, M: Chronische Schmerzen und ihre Ursachen, Deutsches Ärzteblatt 93, Heft 43, 1996: A-2749-2752).

Jiné nálezy mluví pro primární neurogenní hypothalamickou dysfunkci, přičemž vasoaktivnímu serotoninu, který je zmenšeně uvolňován z RAPHE jader mozkového kmene, přísluší klíčová role (Ferrari M. D. et al (1989): Serotonin metabolism in migraine. Neurology 39: 1239-1242; Pramod R. et al. (1989): 5-HT₁-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine, Trends in Pharmacological Sciences 10, 200-204).

I přes mnohé hypotézy a komplikované modelové představy je patomechanismus migrény dosud nepochopen. Migréna má multifaktoriální genezi s genetickou dispozicí, externí (jako alkohol) a interní (jako hormony) spouštěcí mechanismus. Nejedná se o psychosomatické onemocnění, ačkoli psychické faktory mohou záchvat vyvolat.

K léčení migrény je známo mnoho preparátů, které obsahují jednotlivé účinné látky nebo více účinných látek ve fixní kombinaci.

Všeobecně se k léčení lehkých záchvatů migrény doporučují antiemetika jako metoclopramid nebo domperidon jako takové nebo v kombinaci s neopiátovými analgetiky jako kyselina salicylová, paracetamol, ibuprofen nebo naproxen. Při středně těžkých až těžkých záchvatech migrény se volí antiemetika v kombinaci s námelovými alkaloidy jako ergotamin, nebo dihydroergotamin nebo také sumatriptan.

Časté vedlejší účinky ergotaminu a dihydroergotaminu jsou nevolnost, zvracení, nucení na zvracení, bolesti hlavy,

bolesti svalů a celkový pocit chladu, tedy symptomy, které mohou vést při špatném předpokladu pokračujících záchvatů migrény k opakovanému užívání takových preparátů a tím k předávkování. Častým používáním mohou vzniknout trvalé bolesti hlavy, které přispívají k nadměrnému užívání ergotaminu. Z vážných vedlejších účinků se mohou vyskytovat poruchy prokrvování, koronární srdeční onemocnění (KHK), arteriální onemocnění (AVK), hypertonie a pektanginózní obtíže. V těhotenství a při kojení jakož i u dětí do 12 let se nesmějí ergotalkaloidy používat.

Sumatriptan a jeho deriváty (almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan) jsou velmi účinné léky na migrénu, které se uvažují při perorálním používání jednotlivých substancí ergotamin, kyselina salicylová nebo metoclopramid. Sumatriptan je kontraindikován u dětí, v těhotenství a při kojení, u pacientů nad 65 let a u pacientů s koronárním srdečním onemocněním. Jako nežádoucí účinky se mohou vyskytnout pocity tlaku a tepla, celkový pocit slabosti, dýchavičnost, hypertonie, koronární srdeční onemocnění (KHK), infarkt myokardu, angina pectoris.

Protože při migréně vážně vyprazdňování žaludku nebo je značně zpomaleno, a žaludek jako místo resorpce farmak vzhledem k relativně malé resorpční ploše a ve srovnání s tenkým střevem s podstatně menší vaskularizací je podružného významu, dochází při záchvatu migrény jen k nedostatečné nebo časově silně opožděné resorpci analgetika. Pro rychlost nástupu účinku léku proti bolesti hraje tudíž doba vyprazdňování žaludku velkou roli.

Pomocí prokinetik jako metoclopramid a domperidon se může vyprazdňování žaludku a tím i resorpce léku urychlit.

Metoclopramid a domperidon mají své oprávnění v léčení migrény, avšak nejen kvůli jejich prokinetickým účinkům, ale také kvůli jejich účinku proti symptomům jako je nevolnost a zvracení, které se často jako průvodní symptomy při migréně vyskytují.

Medikamentózní terapie migrény je symptomatické povahy, nemoc neléčí. Od směsných preparátů z neopiátových analgetik a od směsných preparátů ze sekálních alkaloidů se upouští, protože při delším užívání, především při každodenním užívání, samy bolení hlavy zapříčiňují. Dále jsou jako následky dlouhodobého užívání kombinací analgetik možná poškození jater a ledvin, jako tak zvané nefropatie analgetiky.

Opiátová analgetika jsou všeobecně kvůli jejich potenciálnímu zneužití a vypěstování závislosti k terapii migrény nevhodná.

Z patentové literatury jsou k léčení migrény známy zvláště následující kombinace:

- paracetamol a metoclopramid (EP 011 489, EP 011 490, US 5 437,874, EP 695 546, EP 774 253)
- kyselina acetylsalicylová nebo L-lysinsalicylát z ní a metoclopramid (EP 606 031)
- analgetikum (jako acetylsalicylová kyselina), antiemetikum (jako metoclopramid) a antacidum (CA 20 20 018).

Výše v patentové literatuře uvedené kombinace analgetik se hodí obecně k léčení lehkých záchvatů migrény, k léčení středních až těžkých záchvatů migrény nejsou vhodné. Při těžkých migrénách se obecně indikují ergotalkaloidy v kombinaci s antiemetikem nebo sumatriptanem.

Nevýhodou je, že při terapii ergotalkaloidy nebo sumatriptanem se může vyskytnout množství těžkých kardiovaskulárních vedlejších účinků jako angina pectoris, koronární srdeční onemocnění (KHK), hypertonie a infarkt myokardu.

Existuje proto stále velká potřeba spolehlivého, při středně silných až silných záchvatech migrény dobře účinkujícího léku proti bolesti s malými vedlejšími účinky.

Úkolem předkládaného vynálezu je proto poskytnout

zlepšeného terapeutika k léčení středně těžkých až těžkých záchvatů migrény.

Podstata vynálezu

Vynález se tak týká předmětu nárokovaného v patentových nárocích.

Tramadol (1RS;RS)-2[(dimethyl-amino)methyl]-1-(3-methoxyfenyl)-cykohexanol je analgetikum, které je účinné při středně těžkých až těžkých bolestech.

Tramadol patří ke skupině slabě účinných opiátů. Tramadol se ve srovnání s jinými opiáty vyznačuje minimálním vývinem tolerance pokud jde o analgetický účinek, absencí typických opiátových vedlejších účinků, jakož i velmi malou potenciální návykovostí.

Analgetický účinek tramadolu zahrnuje jak opiátové tak i neopiátové komponenty, ty druhé uvolňováním serotoninu(5HT) a inhibicí znovupřijetí serotoninu a noradrenalinu do centrálního nervového systému (CNS).

Podstatný přínos k analgetickému účinku tramadolu vykonávají neopiátové účinné komponenty. Znovupřijetí noradrenalinu je převážně zabráněno (-)enantiomerem a uvolňování serotoninu jakož i zábrana znovupřijetí serotoninu ze synaptického štěpu je vyvoláváno rozhodujícím způsobem (+)enantiomerem. Oba enantiomery přispívají k analgetickému účinku na člověka.

Při léčení tramadolem se mohou příležitostně vyskytnout nežádoucí účinky nevolnost, zvracení, pocení, sucho v ústech, závratě a malátnost. Zřídka se pozorují gastrointestinální obtíže nebo psychické vedlejší účinky různého druhu.

Prokineticky účinné sloučeniny, jejichž hlavním zástupcem je metoclopramid a domperidon, zvyšují tonus dolního svěrače jícnu a urychlují vyprazdňování žaludku a

průchod tenkým střevem.

Současně se tyto účinné látky používají jako antiemetika, to znamená k potlačení nevolnosti, nucení na zvracení a zvracení.

Metoclopramid a domperidon se indikují při gastroparéze, která se může vyskytnout pooperačně a při některých základních nemocech (například diabetes mellitus a jiné). Dávají se také při funkční dispepsii (podráždění žaludku), jako i tam, kde se předpokládá příčina poruch gastrointestinální motility.

Dále se indikují při migréně a jiných bolestivých onemocněních, která pocházejí z poruch vyprazdňování žaludku.

Překvapivě se zjistilo, že podávání tramadolu v kombinaci s prokineticky účinnými antiemetiky dává k dispozici zlepšený prostředek zejména k léčení středně těžkých až těžkých záchvatů migrény.

Opiáty nejsou k léčení migrény obecně vhodné, protože jsou zatíženy řadou vedlejších účinků a mohou vést k psychické a fyzické závislosti.

Mimo to opiáty způsobují často zácpu, čímž se migrénou způsobená žaludeční atonie zesiluje a tím je zpoždována resorpce a nástup účinku léku proti bolesti.

Výjimku mezi opiátovými analgetiky tvoří tramadol, který nevykazuje tyto závažné vedlejší účinky, které jsou typicky pozorovány při použití opiátů.

Překvapivě bylo také zjištěno, že podle vynálezu kombinace z tramadolu a obzvláště pak metoclopramidu záchvaty migrény účinně odděluje a může zamezovat výskytu symptomů nevolnosti a zvracení.

Ještě překvapivější bylo, jak tramadol sám nevolnost a zvracení může vyvolat, respektive tyto průvodní symptomy migrény může zesilovat.

Proto se v minulosti pohlíželo na tramadol jako monopreparát k léčení migrény jako na nevhodný.

22.08.00

V kombinaci s metoclopramidem je možné, že při středně silných a silných bolestech dobře účinný lék proti bolesti tramadol lze také dát k dispozici.

Poněvadž metoclopramid při migréně má jeden jediný vlastní analgetický efekt, jak kontrolní placebo studie dokazují, lze očekávat, že při současném podávání tramadolu a metoclopramidu se dostaví synergický analgetický efekt.

Navíc se může fixní kombinací zlepšit snášenlivost tramadolu, resorpce tramadolu v žaludečním a střevním traktu se urychlí a výskytu průvodních symptomů migrény nevolnosti a zvracení se zamezí. Také pokud jde o farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti jsou substance tramadol a metoclopramid respektive domperidon vhodné jako kombinační partneři ve fixní farmaceutické přípravě. Doba analgetického účinku tramadolu činí cca 4 - 7 hodin při terminálním eliminačním poločase cca 5 - 6 hodin. Poločas je 4 - 6 hodin.

V dalším provedení podle předkládaného vynálezu mohou kombinace obsahovat navíc nesteroidní antiflogistika (NSAID), jako například kyselinu salicylovou, ibuprofen, naproxen nebo také paracetamol.

Tím se na jedné straně dosáhne toho, že různé analgetické mechanismy účinku (centrální účinek tramadolu a periferní a centrální analgetický a protizánětlivý účinek nestroidních antiflogistik) k léčení středně těžkých až těžkých záchvatů migrény lze využít, což může mít význam při léčebně resistantních formách migrény. Na druhé straně může být snížena celková dávka tramadolu respektive přídatného analgeticky účinného kombinačního partnera při stejném nebo zlepšeném účinku na bolest a nežádoucí účinky (například gastrointestinální obtíže při NSAID) zmenšit respektive omezit vhodným složením kombinačních partnerů.

Ukázané kombinace jsou obzvlášť vhodné k léčení mírných až silných bolestí při migréně nebo migrenózních bolestech hlavy.

Kromě toho jsou tyto kombinace vhodné k léčení:

- středních až silných akutních a chronických bolestí, které přicházejí s nevolností a/nebo zvracením (například zvracení podmíněné chemoterapií)
- středních až silných akutních a chronických bolestí současně existujícími poruchami vyprazdňování žaludku (například pooperačně nebo při diabetické gastroparéze a j.) a
- při nevolnosti a zvracení při tramadolové terapii.

Na základě klinických pokusů se má účinnost nárokovanych kombinací k léčení migrény blíže objasnit na příkladu kombinace tramadolu a metoclopramidu.

Do pozorování použití bylo zahrnuto 8 pacientů se středně silnými až silnými migrénovými bolestmi hlavy, které se nedaly dostatečně zvládnout slabě účinnými analgetiky (například kyselina acetylsalicylová, ibuprofen nebo paracetamol).

Byla dokumentována stávající síla migrénových bolestí hlavy a vyjádření průvodních symptomů a s pomocí pacientů byl posuzován účinek v dalším průběhu léčení.

Intensita bolesti před a po příjmu medikamentů byla měřena na 100 mm dlouhé VAS-stupnici v časech 0,30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h a 12 h. Formování průvodních jevů migrény a jejich změny po příjmu medikamentů byly dokumentovány na vícestupňové verbální stupnici hodnocení. K účinku a snášenlivosti mohl pacient dále odevzdat globální posudek.

Z 8 ošetřovaných pacientů bylo sedm žen a jeden muž. Věk pacientů byl v průměru 44,7 let (35 - 63). Tělesná výška a tělesná hmotnost byla v průměru 169,3 cm (159 - 186) respektive 70,4 kg (55 - 103 kg).

Všichni pacienti splňovali akční diagnostická kritéria IHS pro diagnózu migrény a měli již minimálně 5 záchvatů

migrény, které trvaly 4 - 72 hodin. Lokalizace bolesti hlavy byla striktně jednostranná, intenzita bolesti hlavy se zesilovala tělesnou aktivitou.

Všichni pacienti trpěli během záchvatu bolením hlavy, současně nevolností a přecitlivostí na hluk, 28 % pacientů navíc zvracelo a 43 % bylo citlivých na světlo. Migrénu měli v průměru 15,3 roků (2 - 38 let); průměrná frekvence záchvatů byla 4,1 dní za měsíc (2 - 8 dní/měsíc).

V době studie postihlo pacienty 11 akutních záchvatů migrény, které byly léčeny volnou kombinací tramadolu a metoclopramidu.

Všichni pacienti užívali léčivo současně v perorální jednotlivé dávce 100 mg tramadolu (2 tramadol AWD kapsle a 50 mg tramadol/HCl) a 10 mg roztoku metoclopramidu (30 kapek metoclopramidu 5 mg roztoku Temmler).

Před dokumentovaným léčením byly migrénové bolesti udávané pacienty silné až velmi silné. V průměru obnášela výchozí bolest na VAS- stupnici 75 ± 7 mm (62-83 mm).

Dva pacienti, kteří pokaždé léčili dva migrénové záchvaty, nepocítili za léčby žádné zlepšení a byli deklarováni jako respondenti bez odezvy a byli z analýzy vyloučeni.

Zůstalo 6 pacientů, kteří léčili 7 záchvatů migrény. Ke kvantifikaci bolesti hlavy byla v této studii použita 100 mm dlouhá VAS-stupnice, která se obyčejně užívá také v jiných studiích bolesti.

Bolesti hlavy se vyhodnocovaly zhruba podle následujícího rozdělení:

- 0 mm (žádné bolesti hlavy, stupeň 0),
- 1 - 30 mm (lehké bolesti hlavy, stupeň 1),
- 31 - 60 mm (střední bolesti hlavy, stupeň 2),
- 61 - 100 mm (silné bolesti hlavy, stupeň 3).

Při studiu migrény se jako kritérium úspěšnosti většinou všeobecně bere procento pacientů, u kterých došlo během definovaného časového intervalu (většinou 2 nebo 4 hodiny) ke zlepšení intensity bolesti hlavy stupně 3 nebo 2 na stupeň 1 nebo 0.

Tabulka 1:

Odezva tramadol-metoclopramid: Rozdíl intensity bolesti hlavy k počáteční bolesti v mm VAS (hodnoty v závorkách reprodukuji procentuální změnu intensity bolesti)

Pacient	0 h mm	0,5 h mm %	1 h mm %	2 h mm %	4 h mm %	6 h mm %	12 h mm %
1	62	-2 (-3,2)	-14 (-22,6)	-24 (-38,7)	-27 (-43,6)	-28 (-45,2)	-62 (-100)
2	83	-19 (-22,9)	-42 (-50,6)	-60 (-72,3)	-61 (-73,5)	-45 (-54,2)	-43 (-51,8)
3	81	2 (2,5)	-9 (-11,1)	-21 (-25,9)	-37 (-45,7)	-81 (-100)	-81 (-100)
4	70	-37 (-52,9)	-37 (-52,9)	-38 (-54,3)	-30 (-42,9)	-30 (-42,9)	-29 (-41,4)
5	72	-6 (-8,3)	-32 (-44,4)	-67 (-93,1)	-70 (-97,2)	-72 (-100)	-72 (-100)
6	80	-70 (-87,5)	-65 (-81,3)	-59 (-73,8)	-45 (-56,3)	-80 (-100)	-80 (-100)
7	77	2 (2,6)	1 (1,3)	*	-77 (-100)	-77 (-100)	-77 (-100)
Průměr	75	-18,57 (-24,25)	-28,29 (-37,36)	-38,43 (-51,15)	-49,57 (-65,58)	-59 (-77,46)	-63,43 (-84,75)
Stand. odch.	7	26,66 (34,04)	22,58 (28,27)	24,81 (31,97)	19,88 (25,94)	23,86 (28,32)	20,19 (26,22)

*Chybějící hodnota

2003

Na druhé straně jsme s ohledem na výše zmíněné konvence posouzení úspěšnosti respektive účinnosti prostředků na migrénu v tabulce 2 udali navíc výsledek léčení jako procento pacientů, kterým léčení snížilo stupeň bolení hlavy ze stupně 3 nebo 2 na stupeň 1 nebo 0 (včetně respondentů bez odezvy).

Tabulka 2:

Zlepšení intenzity bolení hlavy ze stupně 3 nebo 2 na stupeň 1 nebo 0 v závislosti na době perorální aplikace 100 mg tramadolových kapslí a 10 mg metoclopramidového roztoku

Doba	Počet pacientů (n=8)	Zlepšení stupně 3-2 na 1-0 (% pacientů)
0,5 h	2	25
1 h	5	62
2 h	6	75
4 h	6	75
6 h	6	75
12 h	6	75

V průměru se zlepšily bolesti hlavy po přijetí volné kombinace tramadolu a metoclopramidu ve skupině respondentů již během 30 minut o 24,3% a po 2 hodinách o 51,1, vztaženo na počáteční bolest. Po 4 a 6 hodinách obnášela redukce intenzity bolesti průměrně 65,6 % respektive 77,5 % (viz tabulka 1).

Pro celkovou skupinu léčených pacientů (inkusive respondentů bez odezvy) vyplynula účinnost (zlepšení bolesti hlavy ze silné nebo středně silné na lehkou nebo bez bolesti) 25 % po 30 minutách a 75 % po dvou hodinách (viz tabulka 2).

Souhrnně lze též z předkládaných údajů odvodit, že

kombinace tramadolu a metoclopramidu v obohaceném dávkování je mnohaslibnou alternativou k dosavadním dostupným lékům na migrénu, která může být terapeuticky použita při středně silných až silných akutních migrénových bolestech hlavy.

Tyto kombinace mohou být zpracovány ve formě tablet, šumivých tablet, kapslí, granulátů, retardovaných tablet, retardovaných kapslí (jednotlivé nebo násobné jednotkové formulace), ampulí k intravenózním a intramuskulárním injekcím a ve formě infúzních roztoků, suspenzí, čípků nebo v jiných vhodných lékových formách.

Retardované formy mohou obsahovat účinné látky v plně nebo částečně retardované formě s podílem iniciální dávky nebo bez ní.

Účinné látky mohou existovat společně nebo v částečně nebo úplně vzájemně oddělenými formulacemi, takže je možné také separované nebo časově odstupňované uvolňování.

Existují-li takové úplně separované formulace, jsou vzájemně sladěny a obsahují pokaždé účinné látky v jednotce dávky ve stejných množstvích a odpovídajících poměrech hmotnosti, ve kterých mohou být v kombinované směsi.

V těchto farmaceutických kompozicích mohou být účinné látky také ve formě jejich farmaceuticky použitelných solí.

S výhodou jsou perorálně podávány farmaceutické sestavy, v nichž jsou obsaženy ukázané kombinace.

K přípravě farmaceutických přípravků, které tyto kombinace obsahují, jsou žádoucím způsobem formulovány účinné látky v udaných množstvích s fyziologicky snášenlivým nosičem a/nebo ředidlem a/nebo pomocnými látkami.

Příklady nosičových a pomocných látek jsou želatina, přírodní cukr, jako surový cukr, mléčný cukr, lecitin, pektin, škroby (například kukuřičný škrob nebo amyulóza), cyklodextrin a cyklodextrinové deriváty, dextran, polyvinylpyrrolidon, polyvinylacetát, gummi arabicum, kyselina alginová, tylóza, talek, lycopodium, kyselina křemičitá, kalciumhydrogenfosfát, celulóza, deriváty

celulózy jako methyloxypropylcelulóza, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, ftalát methyloxypropylmethylcelulózy, mastné kyseliny s 12 až 22 C-atomy, emulgátory, oleje a tuky, zejména též rostlinné glycinestery a polyglycinestery nasycených kyselin, jednosytné nebo vícesytné alkoholy a polyglykoly jako polyethylenglykoly, estery alifatických nasycených nebo nenasyčených mastných kyselin s 2 až 22 C-atomy, s jednosytnými alifatickými alkoholy s 1 - 20 C-atomy nebo vícesytnými alkoholy jako glykoly, glycerin, diethylenglykol, propylenglykol 1,2, sorbit, mannit.

Jako další pomocné látky přicházejí v úvahu také látky, které ovlivňují rozklad (tak zvaná rozvolňovadla), síťovaný polyvinylpyrrolidon, natriumkarboxymethylškrob, natriumkarboxymethylcelulóza, mikrokrystalická celulóza.

Právě tak mohou být použity známé obalovací látky. Polymerizáty jakož i kopolymerizáty kyseliny akrylové a/nebo metakrylové a/nebo její estery, Zein, ethylcelulóza, sukcinát ethylcelulózy, šelak.

Jako plastifikační prostředek pro obalové látky přicházejí v úvahu: estery kyseliny citronové a kyseliny vinné, glycerin a ester glycerinu, polyethylenglykol o různé délce řetězce. K přípravě roztoků nebo suspenzí přicházejí v úvahu například voda nebo fyziologicky snášena organická rozpouštědla, jako alkoholy nebo mastné alkoholy.

Pro kapalně přípravky může být žádoucí použití konzervačních látek jako kaliumsorbát, methyl-4-hydroxybenzoát nebo propyl-4-hydroxybenzoát, z antioxidantů jako kyselina askorbová a ke zlepšení chuti jako mátový olej.

Při přípravě preparátů mohou být použity známé a obvyklé zprostředkovatele rozpouštění, respektive emulgátory, jako polyvinylpyrrolidon a Polysorbát 80.

Další příklady nosičových a pomocných látek viz též u Dr H. P Fiedlera "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie,

22.08.00

Kosmetik und angrenzende Gebiete".

Ve farmaceutických přípravcích, které obsahují kombinace z prokineticky účinného antiemetika a tramadolu, by měl jejich poměr být 1:4 až 1:10. Tyto farmaceutické přípravky obsahují jako jednotlivé dávky většinou 5 - 80 mg antiemetika nebo jeho soli a 50 - 400 mg tramadolu nebo jeho soli. Přitom by měla denní dávka s výhodou obsahovat 20 - 80 mg antiemetika a 200 - 400 mg tramadolu.

Uvedené denní dávky mohou být použity v závislosti na terapeutické indikaci buď ve formě jednorázového podání celkového množství nebo ve formě 2 až 4 dílčích dávek na den. Většinou se dává přednost podávání 2 až 4 krát.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady mají vynález dále vysvětlit, avšak nepředstavují konečný výčet.

Příklad 1

Příprava roztoku metoclopramidu

802,4 g čistěné vody se dá do vhodné nádoby a za míchání se přidá 4,7 g metoclopramidhydrochlorid.1H₂O, 0,1 g askorbové kyseliny, 170,1 g sorbitu, 2,8 g kaliumsorbátu a roztok z 18,9 g ethanolu 96% (v/v), 0,7 g methyl-4-hydroxybenzoátu a 0,3 g propyl-4-hydroxybenzoátu a míchá se až se všechny komponenty rozpustí. Roztok se zfiltruje přes vhodný filtr.

Receptura	Hmotnostní zlomek (%)
Metoclopramidhydrochlorid.1H ₂ O	0,47
Kyselina askorbová	0,01
Sorbit	17,01
Kaliumsorbát	0,28
Ethanol 96 % (v/v)	1,89
Methyl-4,hydroxybenzoát	0,07
Propyl-4-hydroxybenzoát	0,03
Čistěná voda	80,24

Plnění roztoku

Roztok se plní na vhodném plnicím zařízení do vhodných lékovek s kapacím uzávěrem.

Příklad 2

Příprava roztoku tramadolu

484,2 g čistěné vody se dá do vhodné nádoby a za míchání se přidá 100,0 g tramadolhydrochloridu, 1,5 g kaliumsorbátu, 161,8 g ethanolu 96 % (v/v), 124,5 g propypenglykolu 1,2, 200,0 g krystalového cukru, 1,0 g Polysorbátu 80 a 1,0 g mátového oleje a míchá se až do roypuštění všech komponent. Roztok se zfiltruje přes vhodný filtr.

Receptura	Hmotnostní zlomek (%)
Tramadolhydrochlorid	9,3
Kaliumsorbát	0,1
Ethanol 96 % (v/v)	15,1
Propylenglykol 1,2	11,6
Krystalový cukr	18,6
Polysorbát 80	0,1
Mátový olej	0,1
Čistěná voda	45,1

Plnění roztoku

Roztok se plní na vhodném plnicím zařízení do vhodných lékovek s kapacím uzávěrem.

Příklad 3

Retardované tablety obsahující tramadol a metoclopramid

Příprava jader obsahujících účinné látky

Na 1000 g neutrálních pelet vhodné velikosti (například s průměrem mezi 0,5 a 0,6 mm) se v dražovacím kotli přivede cca 2200 g 15% roztoku ethylcelulóza/šelak (6:4) ve směsi ethanol-voda cca 96 % [V/V] 4824 g tramadolhydrochlorid- metoclopramidhydrochlorid.1H₂O - Aerosil® 200 g směsi. Získaná jádra se nakonec suší a sítují (0,8 - 1,4).

Nanesení membrány

Na 6,15 kg takto získaných jader obsahujících účinné látky se nanáší membrána tak, že se podá 470 g 15 % roztoku ethylcelulóza/šelak (6:4) ve směsi ethanol-vody cca 96 % [V/V] . Jako oddělovací prostředek se přisypává 700 g

22.08.00

talku.

Receptura	Hmotnostní zlomek (%)
Tramadolhydrochlorid	57,8
Metoclopramidhydrochlorid.1H ₂ O	11,6
Neutrální pelety	14,4
Ethylcelulóza	3,5
Šelak	2,3
Aerosil 200	0,3
Talek	10,1
Směs ethanol/voda cca 96 % (V/V)	q.s.

Uvolňování účinné látky

Uvolňování *in vitro* tramadolhydrochloridu z retardovaných pelet podle příkladu 3 bylo určováno podle USP 23/NF 18 v přístroji 3. Teplota uvolňovaného media byla 37 °C, počet zdvihů zkumavek 20 zdvihů za minutu a množství testovacího roztoku pro zkoumaný interval 175 ml.

Studium se začalo s testovacím roztokem pH 1,5, po první hodině se vyměnily zkumavky se vzorky pokaždé do 175 ml testovacího roztoku pH 4,5, po 2. hodině do testovacího roztoku pH 6,9 po 4. hodině do testovacího roztoku pH 6,9, po 6. hodině do testovacího roztoku pH 7,2 a po 8. hodině do testovacího roztoku pH 7,5. Množství v rozpouštěcím mediu se nacházející uvolněné účinné látky v daných časech se stanovovalo spektrofotometricky. Byly získány následující hodnoty uvolňování pro tramadolhydrochlorid:

Doba v hodinách	Uvolněný podíl v % hmotn.
1	39
2	57
4	70
6	78
8	84
12	93

Křivka uvolňování *in vitro* retardačních tablet je znázorněna na obrázku 1.

Příklad 4

Kapsle obsahující tramadol a metoclopramid

Příprava plnicí hmoty pro kapsle

323 g tramalhydrochloridu, 6,5
metoclopramidhydrochloridu.1H₂O , 597 g
kalciumhydrogenfosfátu, 0,5 Aerosilu® 200 a 1,0 g
magnesiumstearátu se sítuje a smísí ve vhodném mísiči.

Receptura	Hmotnostní zlomek (%)
Tramadolhydrochlorid	32,3
Metoclopramidhydrochlorid.1H ₂ O	6,5
Kalciumhydrogenfosfát	59,7
Aerosil® 200	0,5
Magnesiumstearát	1,0

Příprava kapslí:

Plnicí hmota se plní s požadovanou hmotností 155 mg na vhodné plničky do kapslí z tvrdé želatiny vhodné velikosti.

Příklad 5

Nápojové tablety obsahující tramadol a metoclopramid

Příprava práškové směsi:

251 g tramalhydrochloridu, 25 g metoclopramidhydrochloridu.1H₂O, 4 Aerosilu® 200, 50 g Aspartamu®, 100 g crospovidonu, 700 g mikrokrytalické celulózy, 819,5 g laktózy monohydrátu, 37,5 g aromatické esence (například jahodové), 10 g natriumdodecylsulfátu a 3 g magnesiumstearátu se sítují a smísí ve vhodném mísiči.

Receptura	Hmotnostní zlomek (%)
Tramadolhydrochlorid	12,55
Metoclopramidhydrochlorid.1H ₂ O	1,25
Aerosil® 200	0,20
Aspartam®	2,50
Crospovidon	5,00
Mikrokrytalická celulóza	35,00
Laktóza	40,98
Aroma	1,88
Natriumdodecylsulfát	0,50
Magnesiumstearát	0,15

Příprava tablet:

Prášková směs se slisuje za použití vhodného tabletovacího lisu do tablet (400 mg nominál).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití farmaceutických kombinací alespoň jednoho prokineticky účinného antiemetika nebo jeho farmaceuticky akceptovatelných solí a tramadolu, jeho enantiomerů nebo farmaceuticky akceptovatelných solí k přípravě léčiv k léčení migrény nebo migrenózních bolestí hlavy.
2. Použití farmaceutických kombinací alespoň jednoho prokineticky účinného antiemetika nebo jeho farmaceuticky akceptovatelných solí a tramadolu, jeho enantiomerů nebo jejich farmaceuticky akceptovatelných solí k přípravě léčiv k léčení bolestivých stavů doprovázených nevolností a/nebo zvracením a/nebo opožděným vyprazdňováním žaludku.
3. Použití podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že farmaceutické kombinace obsahují jako antiemetikum metoclopramid, domperidon nebo 5-HT₃-antagonisty.
4. Použití podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že farmaceutické kombinace obsahují 5 - 80 mg antiemetika nebo jeho soli a 50 - 400 mg tramadolu nebo jeho soli.
5. Použití podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že farmaceutické kombinace jsou zejména podávány perorálně.
6. Farmaceutické kombinace obsahující alespoň jedno

prokineticky účinné antiemetikum nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli, jeho enantiomery nebo farmaceuticky akceptovatelné soli a nesteroidní antiflogistikum (NSAID) nebo paracetamol.

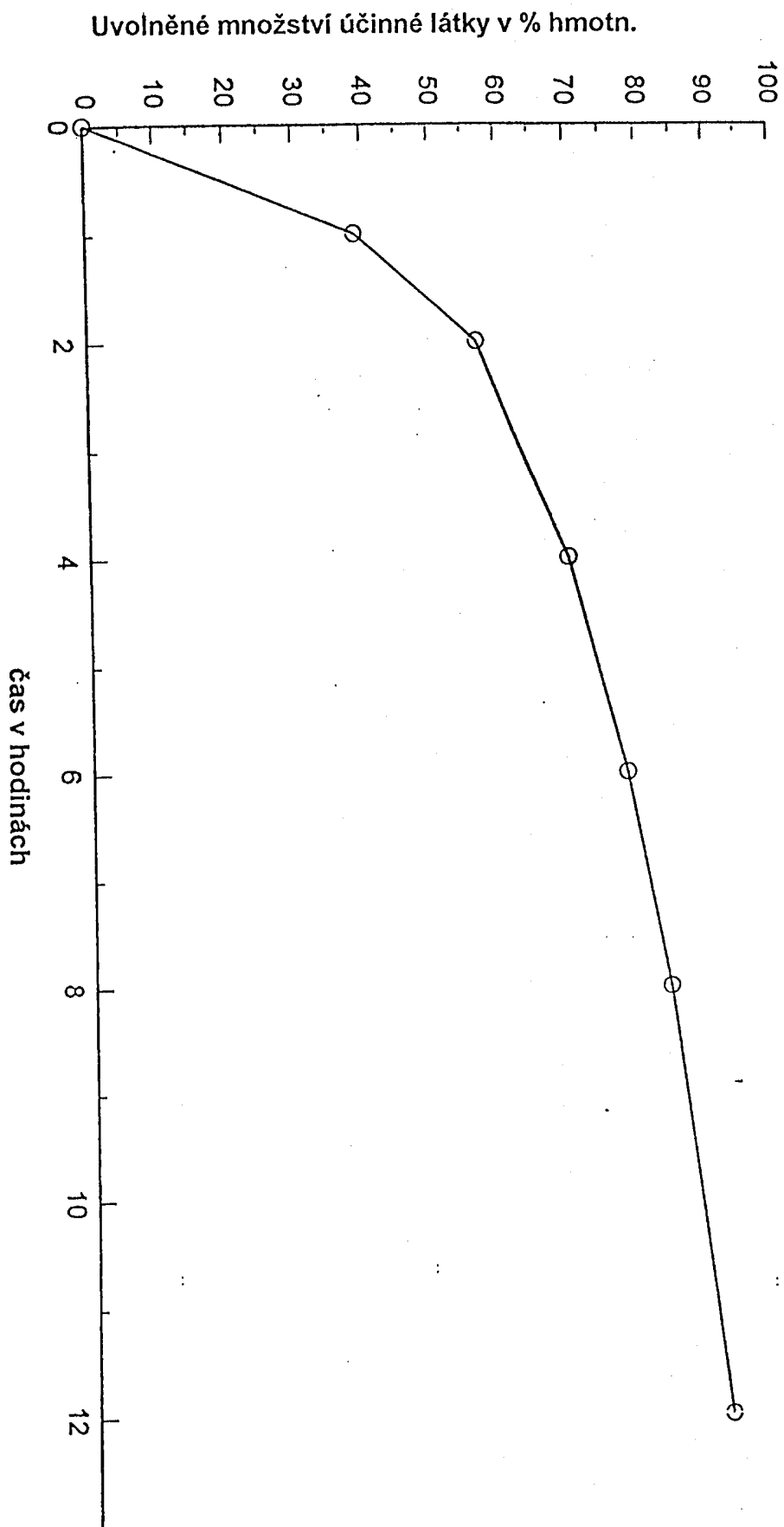
7. Farmaceutické kombinace podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že se jako NSAID zejména použije kyselina acetylsalicylová, ibuprofen nebo naproxen.
8. Použití farmaceutických kombinací podle nároku 6 k přípravě léčiv k léčení migrény nebo migrenózních bolestí hlavy.
9. Použití farmaceutických kombinací podle nároku 6 k přípravě léčiv k léčení bolestivých stavů doprovázených nevolností a/nebo zvracením a/nebo opožděným vyprazdňováním žaludku.
9. Léčiva, obsahující farmaceutické kombinace podle nároku 6 a rovněž farmaceuticky vhodné nosičové a/nebo pomocné látky.
10. Způsob přípravy léčiv podle nároku 10 **vyznačující se tím**, že farmaceutické kombinace podle nároku 6 se zpracovávají s nosičovými a/nebo pomocnými látkami.

22.08.00

117

2000-2939

Obrázek 1



Obrázek 1:
Křivka uvolňování *in-vitro* tramadolhydrochloridu z retardovaných pelet obsahujících 3,5 % hmotn. Ethylcelulózy a 2,3 % šelaku.