

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-2706**
(22) Přihlášeno: **08.02.2001**
(30) Právo přednosti: **08.02.2000 US 2000/181369**
(40) Zveřejněno: **15.01.2003**
(Věstník č. 1/2003)
(47) Uděleno: **27.11.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **14.01.2009**
(Věstník č. 2/2009)
(86) PCT číslo: **PCT/US2001/004346**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/058451**

(11) Číslo dokumentu:

299 991

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 97/33566 A2; GB 1390772; US 4769372; US 3966940; WO 99/32119 A1; WO 00/38656 A1; WO 99/32120 A1.

(73) Majitel patentu:

EURO-CELTIQUE S.A., 1653 Luxembourg, LU

(72) Původce:

Oshlack Benjamin, New York, NY, US
Wright Curtis, Norwalk, CT, US
Haddox J. David, Upper Stepney, CT, US

(74) Zástupce:

KOREJZOVÁ & SPOL., v.o.s., JUDr. Zdeňka
Korejzová, advokátka, Korunní 810/104 E, Praha 10,
10100

(54) Název vynálezu:

Léková forma

(57) Anotace:

Podstatu řešení tvoří léková forma, která obsahuje a) opioidní látku a b) orálně biologicky dostupnou antagonistickou látku ve v podstatě neuvolnitelné formě v případě, že je léková forma podávána v neporušeném stavu, přičemž opioidní látka a antagonistická látka jsou zcela nebo z části společně dispergované, a pod pojmem "v podstatě neuvolnitelná forma" se rozumí, že antagonistická látka není uvolňována v množství, které podstatně ovlivní analgetickou účinnost po jedné hodině po orálním podání lékové formy v neporušeném stavu.

Léková forma**Oblast techniky**

5

Vynález se týká lékové formy pro perorální podání s obsahem opioidní látky a antagonistické látky vzhledem k opioidní látce.

10 Dosavadní stav techniky

Opioidní látky, označované také jako opioidní agonistické látky, představují skupinu látek, které mají vlastnosti, podobné vlastnostem opia nebo morfinu. Opioidní látky se užívají především jako středně silné až silné analgetické látky, mají však řadu dalších farmakologických účinků, 15) jako je obluzení, snížení výkonnosti dýchacího ústrojí, změny nálady a mentální změny kromě ztráty vědomí. Opioidní látky se stereospecificky váží až do nasycení na některá místa v mozkové tkáni a dalších tkáních. Endogenní peptidy, podobné opioidním látkám, se nacházejí zvláště v těch oblastech centrálního nervového systému, které se pravděpodobně vztahují na vnímání bolesti, na pohyb, změny nálady a na řízení neuroendokrinologických funkcí. Opium obsahuje více než 20 různých alkaloidů. Do této skupiny náleží morfín, kodein a papaverin.

Uprostřed 19. století se začalo šířit použití čistých alkaloidů, například morfinu, místo surového opia. Při parenterálním použití morfinu však vznikala závažnější tendence ke zneužívání této látky vzhledem ke snadnějšímu návyku než při použití surového opia. Vznikl problém návyku na opioidní látky a tím vznikla i snaha nalézt účinné analgetické látky, které by byly prosté vzniku závislosti. Přibližně v roce 1967 byl učiněn závěr, že komplexní interakce mezi látkami typu morfinu, antagonistickými látkami a látkami, označovanými za směsné agonisticoantagonistické látky je možno nejsnáze vysvětlit předpokladem existence více než jednoho typu receptoru pro opioidní a příbuzné látky. I po přípravě nových, zcela syntetických látek s morfinovým účinkem 30) byl zachován pojem „opiodní“ jako všeobecné označení všech exogenních látek, které jsou schopné se stereospecificky vázat na některou z podskupin opioidních receptorů za vzniku agonistického účinku. I když toto lepší porozumění účinku bylo pokrokem ve farmakologii, nemělo za následek vývoj analgetických opioidních látek, na které by nevznikal návyk.

35) Potenciální vývoj tolerance a fyzické závislosti při opakovém použití opioidních látek je charakteristickou vlastností všech látek tohoto typu a možno vzniku psychologické závislosti je jedním z hlavních problémů při potlačování bolestivých stavů podáváním opioidních látek, i když v tomto případě vzniká závislost poměrně vzácně. Dalším velkým problémem při použití opioidních látek je možnost předání těchto látek nemocným, který trpí bolestivými stavů jinému člověku, který požaduje tuto látku vzhledem ke své závislosti.

40) Celkový potenciál opioidní látky pro vznik závislosti není možno vysvětlit jediným faktorem. Jde vždy o kombinaci faktorů, kterými jsou například schopnost určité látky vyvolat určitý typ fyzické závislosti, takže při odebrání účinné látky dochází k nepřijemným stavům, dále může jít o možnost potlačit příznaky odebrání jiných látek a také o možnost vyvolání euforie, která je podobná euforii po podání morfinu a jiných opioidních látek. Přispívají k tomu také projevy toxicity při použití těchto látek ve vyšším než léčebném množství a fyzikální vlastnosti látek, například jejich rozpustnost ve vodě. I tyto fyzikální vlastnosti mohou určovat pravděpodobnost zneužití určité látky parenterální cestou.

50) Ve Spojených státech byly vyvíjeny snahy usměrnit užívání uvedených látek tak, že byla zavedena různá omezení při užívání opioidních látek pro tlumení bolesti. Ve skutečnosti je však ošetřující lékař často postaven před situaci, že je zapotřebí podat účinnou opioidní analgetickou látku i lidem, u nichž je velká pravděpodobnost vzniku psychologické závislosti. V těchto případech se doporučuje, aby těmto nemocným nebyla opioidní látka podávána, dokud bude mít dostatečný

účinek jiná látka, která nevyvolává závislost. Mimo to by takovým nemocným při podávání opioidní látky neměly být poskytovány tyto léky na více než několik dnů.

Byly identifikovány alespoň tři základní typy používání opioidních látek a vzniku závislosti.
 5 Do první skupiny náleží jednotlivci, kteří začali opioidní látky užívat legitimně tak, že jim byly předepsány ošetrujícím lékařem. Do druhé skupiny je možno zařadit osoby s pokusným nebo „rekreačním“ použitím těchto látek s postupným intenzivnějším využíváním. Do třetí skupiny patří uživatelé, kteří začali látku užívat ze stejných důvodů jako uživatelé ve dvou předchozích skupinách, avšak později přešli na perorální opioidní látky, jako je metadon, které je možno získat ve střediscích pro léčení již vzniklé závislosti.
 10

Tolerance se týká nutnosti zvýšit dávku opioidní látky v průběhu času, aby bylo možno dosáhnout též úrovně analgetického účinku nebo euporie. Jde o pozorování, že při opakovém podání též látky postupně dochází ke snížení analgezie, euporie a ostatních účinků opioidních látek.
 15 Bylo zjištěno, že značný stupeň tolerance se vyskytuje vzhledem k útlumu dýchacího ústrojí, analgetickému účinku, sedativnímu, emetickému a euporickému účinku opioidních látek. Avšak rychlosť, s níž se tato tolerance může vyvinout, závisí na způsobu podávání. V případě, že se opioidní látka užívá často, může být nezbytné dávku zvýšit. Tolerance se nevytváří stejně nebo stejnou rychlosťí na všechny účinky opioidních látek, takže i uživatel, který již má vysokou toleranci k útlumu dýchacího ústrojí, může stále ještě trpět zácpou a mít zúžené ústrojí, může stále ještě trpět zácpou a mít zúžení zornice. Tolerance na opioidní látky do značné míry mizí v průběhu syndromu po odebrání těchto látek.
 20
 25

Fyzická závislost se může vyvinout po opakovém podání nebo po dlouhodobém užívání opioidních látek. Fyzická závislost se projeví po odebrání opioidní látky, například po několika minutách nebo po podání antagonistické látky, kde jde vlastně o napodobení předchozího stavu. V závislosti na látce, na níž závislost vznikla, na době jejího užívání a na používané dávce se mohou příznaky po odebrání této látky měnit pokud jde o druh příznaku, jeho trvání a jeho závažnost. Nejběžnějšími příznaky po odebrání opioidních látek jsou nechut k jídlu, ztráta hmotnosti, rozšíření zornic, mrazení a současně značné pocení, břišní křeče, nucení na zvracení, zvrazení, svalové křeče, předrážděnost slzení, sekrece z nosní sliznice a zvýšená srdeční frekvence. Tyto příznaky se obvykle vyvíjejí přibližně 24 až 48 hodin po poslední podané dávce, maximální intenzity dosahují přibližně třetí den a mohou odesznívat až do třetího týdne. Příznaky, které jsou vyvolané podáním antagonistické látky, se rovněž mohou měnit, pokud jde o intenzitu a trvání ve vztahu k dávce a k použité antagonistické látce, avšak obvykle trvají několik minut až několik hodin.
 30
 35
 40

= Psychologická závislost, to známená skutečný hávýk na opioidní látky, spočívá v tom, že nemocný se snaží získat látku pro dosažení euporie a pro únik například ze sociálně ekonomických tlaků. Tito lidé pokračují v podávání opioidních látek pro nelékařské účely i při vědomí, že je toto užívání poškozuje.

Byla vyvíjena řada snad řídit potenciál opioidních látek pro vznik závislosti. Ve Spojených státech byly například vyvíjeny pokusy s kombinovaným podáváním pentazocinu a naloxonu v tabletách pod názvem Talwin^R Nx (Sanofi-Winthrop). Tablety Talwin Nx obsahují množství pentazocinhydrochloridu, které je ekvivalentní 50 mg volné látky a množství naloxonhydrochloridu, ekvivalentní 0,5 mg volné látky. Prostředek Talwin Nx je určen pro potlačení středně silné až silné bolesti. Množství naloxonu, přitomné v této kombinaci, má nízkou účinnost při perorálním podání a jen minimálně interferuje s farmakologickým účinkem pentazocinu. Toto množství naloxonu, podané parenterálně však má značné antagonistické účinky proti narkotickým analgetikům. To znamená, že zařazení naloxonu by mělo být snahou předcházet zneužití pentazocinu z perorální lékové formy jejím rozpouštěním a injekčním podáním. Znamená to, že tato léková forma má daleko nižší možnost parenterálního zneužití než dříve užívané perorální farmaceutické prostředky, obsahující pentazocin. Je však stále ještě možnost přímého zneužití této lékové formy perorální cestou prostě tak, že si nemocný se závislostí vezme několik dávek
 45
 50
 55

najednou. Dalším farmaceutickým prostředkem, který byl uveden na trh v SRN je prostředek, obsahující kombinaci 50 mg tilidinu a 4 mg naloxonu (Valoron^R N, Goedecke). Tento prostředek je dodáván od roku 1978 a je určen pro potlačování intenzivní bolesti. Při kombinaci těchto látek dochází k účinnému potlačení bolestivých pocitů a současně k prevenci vzniku závislosti na tilidinu vzhledem k antagonismu, který je vyvolán naloxonem na morfinovém receptoru. V roce 1991 byla na Novém Zélandu uvedena na trh fixní kombinace buprenorphinu a naloxonu pod názvem Temgesic^R Nx (Reckitt a Colman), prostředek je určen k potlačení bolestivých stavů.

10 Podstata vynálezu

Vynález si klade za úkol navrhnut farmaceutický prostředek pro perorální podání s obsahem opioidní látky, jenž by měl snížit potenciální zneužití obsažené opioidní látky.

15 Podstata vynálezu tvoří léková forma, která obsahuje

- a) opioidní látku a
- b) orálně biologicky dostupnou antagonistickou látku ve v podstatě neuvolnitelné formě v případě, že je léková forma podávána v neporušeném stavu,

přičemž opioidní látka a antagonistická látka jsou zcela nebo zčásti společně dispergovány, a pod pojmem „v podstatě neuvolnitelná forma“ se rozumí, že antagonistická látka není uvolňována v množství, které podstatně ovlivní analgetickou účinnost po jedné hodině po orálním podání lékové formy v neporušeném stavu.

30 Ve výhodném provedení se tedy vynález týká farmaceutického prostředku pro perorální podání, který obsahuje účinnou dávku opioidní látky spolu s dávkou antagonistické látky, která nemění analgetickou účinnost opioidní látky v případě, že se neporušený farmaceutický prostředek podává perorálně, antagonistická látka však brání zneužití v případě, že farmaceutický prostředek je rozdrcen, tato látka pak interferuje s účinkem opioidní látky.

35 Uvedený farmaceutický prostředek je tedy možno použít k prevenci zneužití farmaceutického prostředku pro perorální podání s obsahem opioidní látky. Antagonistická látka, kterou farmaceutický prostředek obsahuje ve směsi s opioidní látkou, není biologicky dostupná v případě, že se farmaceutický prostředek podává neporušený, stává se však biologicky dostupnou v případě, že léková forma je rozdrcená, například ve snaze zneužít obsaženou dávku opioidní analgetické látky.

40 Farmaceutický prostředek podle vynálezu pro perorální podání je tedy vhodný pro potlačení akutních nebo chronických bolestivých stavů v případech, že dochází k toleranci, fyzické závislosti nebo variabilitě v metabolismu opioidní látky v játrech nebo k jiným fyziologickým poruchám.

45 Farmaceutický prostředek podle vynálezu, určený pro perorální podání tedy obsahuje opioidní látku a antagonistickou látka, přičemž tato antagonistická látka je obsažena v podstatě v neuvolnitelné, „sekvestrované“ formě. Ve výhodném provedení obsahuje farmaceutický prostředek účinné množství opioidní látky pro dosažení požadovaného analgetického účinku. Vzhledem k tomu, že antagonistická látka je přítomna v podstatě v neuvolnitelné formě, neblokuje podstatným způsobem analgetický účinek opioidní látky při perorálním podání neporušeného prostředku a nevzniká ani riziko abstinenčních příznaků u nemocných s tolerancí nebo se závislostí.

55 Ve výhodném provedení se farmaceutický prostředek pro perorální podání podle vynálezu týká lékové formy, která obsahuje i) opioidní látku v uvolnitelné formě a ii) antagonistickou látka v sekvestrované formě, která se v podstatě neuvolňuje při podání neporušené lékové formy, takže

5 poměr množství antagonistické látky, uvolněné z lékové formy po rozdrcení lékové formy k množství antagonistické látky, uvolněné z neporušené lékové formy je přibližně 4:1 nebo ještě vyšší v závislosti na rozpustnosti in vitro 1 hodinu po podání v 900 ml simulované žaludeční šťávy v zařízení podle US lékopisu při 75 otáčkách za minutu a při teplotě 37 °C, přičemž opioidní látka a antagonistická látka jsou společně dispergovány a nejsou od sebe odděleny ve dvou odlišných vrstvách.

10 V dalších provedeních se vynález týká farmaceutického prostředku pro perorální podání, který obsahuje i) opioidní látku v uvolnitelné formě a ii) sekvestrovanou antagonistickou látku, která se v podstatě neuvolňuje při podání neporušeného prostředku, takže poměr množství antagonistické látky, uvolněné z lékové formy po rozdrcení lékové formy k množství antagonistické látky, uvolněné z neporušené lékové formy je přibližně 4:1 nebo ještě vyšší v závislosti na rozpustnosti in vitro 1 hodinu po podání v 900 ml simulované žaludeční šťávy v zařízení podle US lékopisu při 75 otáčkách za minutu a při teplotě 37 °C, přičemž antagonistická látka je upravena na formu velkého množství částic, které jsou jednotlivě povlečeny sekvestračním materiálem, který v podstatě brání uvolnění antagonistické látky.

15 Podle dalšího možného provedení se vynález týká farmaceutického prostředku pro perorální podání, který obsahuje i) opioidní látku v uvolnitelné formě a ii) sekvestrovanou antagonistickou látku, která se v podstatě neuvolňuje při podání neporušeného prostředku, takže poměr množství antagonistické látky, uvolněné z lékové formy po rozdrcení lékové formy k množství antagonistické látky, uvolněné z neporušené lékové formy je přibližně 4:1 nebo ještě vyšší v závislosti na rozpustnosti in vitro 1 hodinu po podání v 900 ml simulované žaludeční šťávy v zařízení podle US lékopisu při 75 otáčkách za minutu a při teplotě 37 °C, přičemž antagonistická látka je dispergována v matrici, která obsahuje sekvestrační materiál, v podstatě bránící uvolnění antagonistické látky.

20 Podle dalšího možného provedení se vynález týká farmaceutického prostředku pro perorální podání, který obsahuje i) opioidní látku v uvolnitelné formě a ii) sekvestrovanou antagonistickou látku, která se v podstatě neuvolňuje při podání neporušeného prostředku, takže poměr množství antagonistické látky, uvolněné z lékové formy po rozdrcení lékové formy k množství antagonistické látky, uvolněné z neporušené lékové formy je přibližně 4:1 nebo ještě vyšší v závislosti na rozpustnosti in vitro 1 hodinu po podání v 900 ml simulované žaludeční šťávy v zařízení podle US lékopisu při 75 otáčkách za minutu a při teplotě 37 °C, přičemž antagonistická látka je dispergována v matrici, která obsahuje sekvestrační materiál, v podstatě bránící uvolnění antagonistické látky.

25 Podle dalšího možného provedení se vynález týká farmaceutického prostředku pro perorální podání, který obsahuje i) opioidní látku v uvolnitelné formě a ii) sekvestrovanou antagonistickou látku, která se v podstatě neuvolňuje při podání neporušeného prostředku, takže poměr množství antagonistické látky, uvolněné z lékové formy po rozdrcení lékové formy k množství antagonistické látky, uvolněné z neporušené lékové formy je přibližně 4:1 nebo ještě vyšší v závislosti na rozpustnosti in vitro 1 hodinu po podání v 900 ml simulované žaludeční šťávy v zařízení podle US lékopisu při 75 otáčkách za minutu a při teplotě 37 °C, přičemž opioidní látka a antagonistická látka jsou společně dispergovány a nejsou od sebe odděleny ve dvou odlišných vrstvách, přičemž s výhodou je množství antagonistické látky, uvolněné po jedné hodině biologicky ekvivalentní přibližně 0,5 mg naltrexonu nebo vyššímu množství a/nebo je množství antagonistické látky, uvolněné po jedné hodině z neporušeného prostředku biologicky ekvivalentní 0,125 mg naltrexonu nebo nižšímu množství.

30 Podle dalšího možného provedení se vynález týká farmaceutického prostředku pro perorální podání, který obsahuje i) opioidní látku v uvolnitelné formě a ii) sekvestrovaný naltrexon nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, která se v podstatě neuvolňuje při podání neporušeného prostředku, takže množství naltrexonu, uvolněné z neporušeného prostředku po jedné hodině je nižší než 0,25 mg a množství naltrexonu, uvolněné po jedné hodině z rozdrceného prostředku je 0,25 mg nebo vyšší, přičemž uvolňování se sleduje po jedné hodině po rozpuštění prostředku

v 900 ml simulované žaludeční šťávy v zařízení podle US lékopisu typu II při 75 otáčkách za minutu a teplotě 37 °C, přičemž opioidní látka a naltrexon jsou společně dispergovány a nejsou od sebe odděleny ve dvou vrstvách. V jednom z dalších provedení se uvolní z farmaceutického prostředku po rozdrcení po jedné hodině přibližně 0,5 mg naltrexonu nebo vyšší množství a/nebo se po jedné hodině po podání neporušeného prostředku uvolní přibližně 0,125 mg naltrexonu nebo nižší množství.

Podle dalšího provedení se vynález týká farmaceutického prostředku pro perorální podání, který v sobě spojuje i) léčebný účinek opioidní látky a ii) účinek sekvestrované antagonistické látky, takže 1 hodinu po perorálním podání neporušené formy se uvolní nejvýš 25 % antagonistické látky, léková forma zajistí analgetický účinek, který není narušen uvolněnou antagonistickou látkou, současně jsou opioidní látka a antagonistická látka společně dispergovány a nejsou od sebe odděleny ve dvou vrstvách. S výhodou se uvolní z neporušeného prostředku nejvýš 12,5 % antagonistické látky.

Podle dalšího provedení se vynález týká farmaceutického prostředku pro perorální podání, který obsahuje i) opioidní látku v uvolnitelné formě a ii) antagonistickou látku v podstatě v neuvolnitelné formě, přičemž antagonistická látka se nachází ve formě částic, které jsou jednotlivě opatřeny povlakem materiálu, který v podstatě brání uvolnění antagonistické látky.

Podle dalšího provedení se vynález týká farmaceutického prostředku pro perorální podání, který obsahuje i) opioidní látku v uvolnitelné formě a ii) antagonistickou látku v podstatě v neuvolnitelné formě, přičemž antagonistická látka je dispergována v matrici, obsahující materiál, který v podstatě brání uvolnění antagonistické látky.

V některých provedeních vynálezu uvolní neporušený prostředek podle vynálezu určité množství antagonistické látky po 1 hodině po perorálním podání, například se uvolní alespoň 0,025 mg naltrexonu nebo biologický ekvivalent jiné antagonistické látky do jedné hodiny po podání. V těchto provedeních zajistí prostředek analgetický účinek, přičemž množství uvolněné antagonistické látky tento analgetický účinek neovlivní. V uvedených provedeních prostředek s výhodou neuvolní 0,25 mg nebo vyšší množství naltrexonu do 1 hodiny po podání. Množství uvolněného naltrexonu z neporušeného prostředku je pro tyto účely možno měřit in vitro po 1 hodině po uložení prostředku do 900 ml simulované žaludeční šťávy při použití zařízení podle US lékopisu typu II při 75 otáčkách za minutu a teplotu 37 °C.

Podle dalších provedení se vynález týká farmaceutického prostředku pro perorální podání, který obsahuje opioidní látku a naltrexon nebo jeho sůl v podstatě v neuvolnitelné formě, přičemž opioidní látka a naltrexon jsou alespoň z části společně dispergovány.

Podle dalšího možného provedení se vynález týká farmaceutického prostředku pro perorální podání, který obsahuje opioidní látku a perorálně biologicky dostupnou antagonistickou látku v podstatě v neuvolnitelné formě, přičemž opioidní látka a antagonistická látka jsou alespoň z části společně dispergovány.

V případě, že v některých provedeních se antagonistická látka nachází ve formě částic, opatřených povlakem sekvestračního materiálu, mohou mít částice formu inertních kuliček, opatřených povlakem antagonistické látky a pak dalším povlakem, nebo může jít o granulát, který obsahuje antagonistickou látku a sekvestrační materiál. Dále mohou být částice dispergovány v matrici, obsahující opioidní látku nebo mohou být uloženy do kapsle společně s opioidní látkou.

V dalších možných provedeních vynálezu může být antagonistická látka dispergována v matrici, obsahující sekvestrační materiál, který v podstatě brání uvolnění antagonistické látky, přičemž tato matrice může být upravena na formu pelet. Pelety pak mohou být dispergovány v další matrici, která obsahuje opioidní látku nebo mohou být uloženy do kapslí spolu s opioidní látkou.

Podle dalšího možného provedení se část antagonistické látky nachází v matrici a/nebo se část antagonistické látky nachází v kuličkách, které jsou opatřeny povlakem.

V některých provedeních vynálezu je poměr antagonistické látky, uvolněné z farmaceutického prostředku po jeho rozdrcení k množství antagonistické látky, uvolněné z neporušeného prostředku přibližně 4:1, tato hodnota se stanoví po 1 hodině po rozpuštění prostředku v 900 ml simulované žaludeční šťávy při použití zařízení podle US lékopisu typ II při 75 otáčkách za minutu a teplotě 37 °C. Neporušený prostředek uvolní po 1 hodině 22,5 % nebo nižší množství antagonistické látky, rozdrcený prostředek uvolní za stejnou dobu 90 % antagonistické látky nebo ještě vyšší množství. Podle dalšího možného provedení uvolní neporušený prostředek po 1 hodině 20 % antagonistické látky nebo nižší množství, kdežto rozdrcený prostředek uvolní za tuto dobu 80 % antagonistické látky nebo ještě vyšší množství. Podle ještě dalšího provedení uvolní neporušený prostředek po 1 hodině 10 % antagonistické látky nebo nižší množství, kdežto rozdrcený prostředek uvolní za tuto dobu 40 % antagonistické látky nebo ještě vyšší množství. Podle ještě dalšího možného provedení uvolní neporušený prostředek po 1 hodině 5 % antagonistické látky nebo nižší množství, kdežto rozdrcený prostředek uvolní za tuto dobu 20 % antagonistické látky nebo ještě vyšší množství.

V některých provedeních vynálezu je poměr množství antagonistické látky, uvolněné z prostředku po jeho rozdrcení k množství antagonistické látky, které se uvolní z neporušeného prostředku po jedné hodině po jeho rozpuštění v 900 ml simulované žaludeční šťávy při použití zařízení podle US lékopisu typ II při 75 otáčkách za minutu a teplotě 37 °C 10:1 nebo vyšší, 50:1 nebo vyšší nebo 100:1 nebo vyšší.

Podle některých provedení vynálezu obsahuje farmaceutický prostředek jako antagonistickou látku naltrexon nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl. V těchto provedeních s výhodou uvolní neporušený prostředek po 1 hodině méně než 0,25 mg, s výhodou 0,125 mg naltrexonu nebo ještě nižší množství v závislosti na podmínkách rozpouštění. Rozdrcený prostředek uvolní za 1 hodinu za stejných podmínek 0,25 mg naltrexonu nebo ještě vyšší množství.

V některých těchto provedeních je poměr množství antagonistické látky, uvolněné z prostředku po jeho rozdrcení k množství antagonistické látky, které se uvolní z neporušeného prostředku po jedné hodině po jeho rozpuštění v 900 ml simulované žaludeční šťávy při použití zařízení podle US lékopisu typ II při 75 otáčkách za minutu a teplotě 37 °C 10:1 nebo vyšší, 50:1 nebo vyšší nebo 100:1 nebo vyšší.

V některých dalších provedeních je farmaceutický prostředek s obsahem antagonistické látky ve v podstatě neuvolnitelné formě upraven tak, že po 36 hodinách in vivo uvolní méně než 15 % hmotnostních antagonistické látky. V některých těchto provedeních je antagonistická látka, obsažená v prostředku ve v podstatě neuvolnitelné formě upravena tak, že se in vivo po 36 hodinách uvolní méně než 8 % hmotnostní této látky. V některých dalších provedeních je antagonistická látka, obsažená v prostředku ve v podstatě neuvolnitelné formě upravena tak, že se in vivo po 36 hodinách uvolní méně než 3 % hmotnostní této látky. V některých těchto provedeních je antagonistická látka, obsažená v prostředku ve v podstatě neuvolnitelné formě upravena tak, že se in vivo po 36 hodinách uvolní méně než 1 % hmotnostní této látky. V některých těchto provedeních je antagonistická látka, obsažená v prostředku ve v podstatě neuvolnitelné formě upravena tak, že se in vivo po 36 hodinách uvolní méně než 0,5 % hmotnostních této látky.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu je tedy možno použít k prevenci zneužití opioidní látky, která je v něm obsažena. V případě, že dojde k rozrušení farmaceutického prostředku například rozdrcením nebo použitím rozpouštědel nebo použitím teplot vyšších než 45 °C, dojde k uvolnění antagonistické látky v množství, které natolik naruší účinek opioidní látky, že nemůže dojít k jejímu zneužití.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu je tedy vhodný pro snížení možnosti zneužití opioidní látky v lékových formách pro perorální podání. Postupuje se tak, že se tato léková forma připraví svrchu uvedeným způsobem. Je například možno postupovat tak, že se připraví léková forma, která obsahuje i) perorální účinné množství opioidní látky a ii) antagonistickou látku v podstatě v neuvolnitelné formě, takže po podání lékové formy je možno zajistit požadovaný analgetický účinek, který není blokován antagonistickou látkou v případě, že se léková forma podává v neporušeném stavu. Jinak je účinek opioidní látky alespoň částečně blokován po rozrušení této lékové formy, například v případě jejího žvýkání, rozdrcení nebo rozpuštění v rozpouštědle s následným podáním perorálně, nosní sliznicí, parenterálně nebo pod jazyk.

Při použití farmaceutického prostředku podle vynálezu je tedy možno pomocí svrchu uvedené kombinace účinně potlačovat bolestivé stavů.

Při použití farmaceutického prostředku k léčení bolestivých stavů dochází po perorálním podání ke vzestupu koncentrace opioidní látky v krevní plazmě, přičemž tato koncentrace je vyšší než minimální účinná analgetická koncentrace opioidní látky.

Vynález se týká také způsobu výroby svrchu popsaných lékových forem, zejména forem, vhodných pro perorální podání. Postup spočívá v tom, že se předem zpracuje antagonistická látka na formu, z níž je v podstatě neuvolnitelná a takto upravená antagonistická látka se pak mísi s uvolnitelnou formou opioidní látky způsobem, při němž je zachována integrita neuvolnitelné formy antagonistické látky.

Některá provedení vynálezu se týkají farmaceutických prostředků, v nichž je opioidní látka a antagonistická látka ve vzájemné disperzi, takže látky nejsou od sebe odděleny ve dvou vrstvách. V některých dalších provedeních mohou být opioidní látka a antagonistická látka pouze částečně vzájemně dispergovány.

Pod pojmem „analgetický účinek“ se pro účely vynálezu rozumí dostatečné utlumení nebo potlačení bolesti spolu s přijatelnou úrovní vedlejších účinků, který nemocný udává. Skutečnost, že nedochází k podstatnějšímu blokování analgetického účinku opioidní látky znamená, že antagonistická látka neblokuje účinek opioidní látky tak, aby farmaceutický prostředek byl z tohoto důvodu méně analgeticky účinný. Riziko abstinenčních příznaků znamená, že při správné úpravě farmaceutického prostředku účinek nezávisí na specifickém poměru opioidní látky a antagonistické látky nebo na diferenciálním metabolismu těchto látek.

Pod pojmem „antagonistická látka ve v podstatě neuvolnitelné formě“ znamená, že antagonistická látka není uvolňována nebo v podstatě není uvolňována po jedné hodině po perorálním podání prostředku, který obsahuje opioidní látka a antagonistickou látka v případě, že jde o neporušený prostředek. Pro účely vynálezu je možno měřit množství, uvolněné po perorálním podání neporušeného prostředku rozpouštěním *in vitro* po 1 hodině v 900 ml simulované žaludeční šťávy při použití zařízení podle US lékopisu typu II při 75 otáčkách za minutu a 37 °C. Tato léková forma se také uvádí jako forma, obsahující sekvestrovanou antagonistickou látka.

Prestože ve výhodném provedení vynálezu obsahuje prostředek antagonistickou látka ve formě, která zcela brání uvolnění této antagonistické látky, zahrnuje vynález také prostředky, obsahující antagonistickou látka ve v podstatě neuvolnitelné formě. Tím se rozumí, že antagonistická látka může být uvolněna v malém množství, pokud toto množství podstatně neovlivní analgetický účinek farmaceutického prostředku při jeho perorálním podání u člověka.

V některých výhodných provedeních vynálezu je antagonistická látka, která se nachází v podstatě v neuvolnitelné formě odolná proti projímadlům, například proti působení minerálního oleje, který se často užívá ke zvládnutí zácpys, vznikající v tlustém střevě po podání opioidních látek a v případě nedostatku žaludeční kyseliny.

V některých dalších provedeních může být antagonistická látka v podstatě v neuvolnitelné formě upravena tak, že se smísí s jedním nebo větším počtem farmaceuticky přijatelných hydrofobních materiálů, takže se antagonistická látka neuvolňuje nebo v podstatě neuvolňuje při průchodu zažívacím systémem po perorálním podání v neporušené formě.

5

V některých dalších provedeních je antagonistická látka, obsažená v podstatě v neuvolnitelné formě rozrušitelná mechanickým rozdracením nebo tepelným a/nebo chemickým působením, může jít například o rozdracení, mletí, žvýkání a/nebo rozpouštění v rozpouštědlech v kombinaci se zahříváním, například na teplotu vyšší než 45 °C. V případě tohoto rozrušení integrity antagonistické látky, upravené na neuvolnitelnou formu, může dojít k uvolnění antagonistické látky. V některých provedeních v případě, že dojde ke žvýkání, rozdracení, rozpouštění nebo zahřátí prostředku v rozpouštědle s následným podáním získaného materiálu perorálně, nosní sliznicí, parenterálně nebo pod jazyk, dojde současně ke snížení analgetického nebo euforického účinku opioidní látky nebo k úplnému potlačení tohoto účinku. V tomto případě tedy dochází k alespoň částečnému blokování účinku opioidní látky působením antagonistické látky. V některých dalších provedeních je tímto způsobem účinek opioidní látky zcela blokován.

10

15

Pod pojmem „drcení“ se rozumí jakákoli mechanická manipulace, tepelné působení a/nebo chemické působení, při němž dochází ke změně fyzikálních vlastností farmaceutického prostředku, například pro uvolnění opioidní látky pro okamžité uvolnění v případě, že běží o formu s rízeným uvolňováním nebo pro uvolnění opioidní látky pro jiný účel, například pro parenterální aplikaci v případě, že prostředek je určen k perorálnímu podání. Rozrušení prostředku může být provedeno drcením, mletím, žvýkáním, rozpouštěním v rozpouštědle, zahříváním, například na teplotu vyšší než 45 °C nebo kombinací uvedených opatření.

20

25

Pod pojmem „alespoň částečně blokování účinku opioidní látky“ se rozumí skutečnost, že antagonistická látka alespoň významně blokuje euforický účinek opioidní látky a tím snižuje možnost zneužití této opioidní látky, v prostředku obsažené.

30

35

V některých výhodných provedeních vynálezu je antagonistická látka zpracována na částice, které jsou opatřeny povlakem, v podstatě bráničím uvolnění antagonistické látky. Podle některých výhodných provedení je povlak tvořen jedním nebo větším počtem farmaceuticky přijatelných hydrofobních materiálů. Povlak je s výhodou nepropustný pro antagonistickou látku a je nerozpustný v zažívací soustavě, takže v podstatě brání uvolnění antagonistické látky při perorálním podání farmaceutického prostředku předpokládaným způsobem.

40

45

V případě, že farmaceutický prostředek pro perorální podání není narušen tak, aby byla porušena integrita povlaku, nemůže dojít k uvolnění antagonistické látky v průběhu první hodiny průchodu zažívacím systémem, takže tato látka nebude k dispozici pro vstřebávání. V některých dalších výhodných provedeních vynálezu je hydrofobní materiál tvořen celulózovým polymerem nebo akrylovým polymerem, které jsou nerozpustné v žaludeční a střevní šťávě a současně nepropustné pro antagonistickou látku.

50

55

Pod pojmem „částice“ antagonistické látky se v průběhu přihlášky rozumí granuláty, sféroidní částice, kuličky nebo pelety s obsahem antagonistické látky. Podle některých výhodných provedení mají částice antagonistické látky průměr 0,2 až 2 mm, s výhodou 0,5 až 2 mm.

Podle některých provedení vynálezu obsahuje farmaceutický prostředek pro perorální podání také antagonistickou látku v uvolnitelné formě, takže tato látka se z farmaceutického prostředku pro perorální podání uvolní v poměru opioidní látky k antagonistické látce, který je takový, že po podání lékové formy dojde k analgetickému účinku. Například v případě, že antagonistická látka je opatřena povlakem, který v podstatě brání jejímu uvolnění a pak je smísená s opioidní látkou a lisována na tablety, může dojít k narušení povlaku na některých částicích, takže určitý podíl antagonistické látky se po perorálním podání této lékové formy uvolní.

55

Opioidní látka, použitá pro výrobu farmaceutického prostředku podle vynálezu se s výhodou volí ze skupiny morfin, hydromorphon, hydrocodon, oxycodon, kodein, levorphanol, meperidin, methadon a směsi těchto látek. Výhodnými příklady antagonistických látek pro použití ve farmaceutickém prostředku podle vynálezu mohou být naltrexon, naloxon, nalmefen, cyclazacin, levallorphan, farmaceuticky přijatelné soli těchto látek a jejich směsi.

Podle některých provedení vynálezu se hmotnostní poměr množství opioidní látky a antagonistické látky, přítomné ve v podstatě neuvolnitelné formě pohybuje v rozmezí 1:1 až 50:1, s výhodou 1:1 až 20:1 a zvláště 15:1 až 30:1. Hmotnostní poměr opioidní látky k antagonistické látce se v průběhu přihlášky rozumí jako hmotnost účinných složek. To znamená, že při stanovení hmotnosti antagonistické látky se odečítá hmotnost povlaku nebo matrice pro zpomalené uvolnění antagonistické látky nebo se odečítají jiné pomocné látky, které mohou být obsaženy v částicích s obsahem antagonistické látky. V některých výhodných provedeních farmaceutického prostředku podle vynálezu se svrchu uvedený hmotnostní poměr pohybuje v rozmezí 1:1 až 10:1. Vzhledem k tomu, že se antagonistická látka nachází v podstatě v neuvolnitelné formě, může být množství této látky v prostředku měněno v širším rozmezí než u farmaceutických prostředků, které obsahují opioidní látku ve směsi s antagonistickou látkou, přičemž obě tyto látky se po podání uvolňují nezávisle na diferenciálním metabolismu nebo metabolismu těchto látek v játrech. Z bezpečnostních důvodů se množství antagonistické látky v prostředku podle vynálezu obvykle volí tak, aby nebylo pro člověka škodlivé ani v případě, že by po rozdrcení nebo rozrušení prostředku došlo k uvolnění celého množství antagonistické látky.

V některých výhodných provedeních vynálezu je opioidní látkou hydrocodon, oxycodon nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli s antagonistickou látkou, přítomnou v podstatě v neuvolnitelné formě, je naloxon, naltrexon nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

Pokud jde o perorální lékovou formu, která obsahuje opioidní látku v kombinaci s antagonistickou látkou ve v podstatě neuvolnitelné formě, jde obvykle o tablety nebo kapsle. Tyto lékové formy mohou obsahovat jakékoli běžné farmaceutické pomocné látky, užívané v oboru. Perorální léková forma může dále obsahovat určitý podíl opioidní látky pro okamžité uvolnění. V některých provedeních naopak může léková forma zajistit prodloužené uvolňování obsažené opioidní látky. Tyto lékové formy se zpomaleným uvolňováním opioidních látek mohou být připraveny způsobem, který je ve farmaceutickém průmyslu běžně užíván, například použitím nosiče pro zpomalené uvolňování v matrici, která obsahuje antagonistickou látku ve v podstatě neuvolnitelné formě, nebo je možno opatřit povlakem matrici, obsahující opioidní látku a antagonistickou látku ve v podstatě neuvolnitelné formě.

Příznivý účinek uváděného farmaceutického prostředku je zvláště výrazný při použití silných opioidních látek, jako je oxycodon nebo hydrocodon, tyto látky jsou cennými analgetiky, avšak mohou být velmi snadno zneužity. To platí zvláště pro prostředky s prodlouženým uvolňováním opioidních látek, které obsahují velkou dávku těchto látek, určenou k uvolnění v průběhu delšího časového období. Při zneužití těchto lékových forem dochází k drcení, mletí, extrakci nebo jinému porušení těchto lékových forem tak, že celý obsah účinné látky v lékové formě je k dispozici pro okamžité vstřebání. Vzhledem k tomu, že při stejném zpracování farmaceutického prostředku podle vynálezu dojde k uvolnění antagonistické látky, která je pak také k dispozici pro vstřebávání, nebo možno dosáhnout při tomto zpracování lékové formy podle vynálezu žádoucího efektu. Mimo to nedochází při aplikaci farmaceutického prostředku podle vynálezu k riziku předávkování běžných nemocných v případě, že farmaceutický prostředek je náhodně rozdrcen nebo rozžvýkán.

Pod pojmem „prodloužené uvolňování“ se rozumí v průběhu přihlášky uvolňování opioidní látky z lékové formy pro perorální podání takovou rychlostí, že se koncentrace této látky v krevní plazmě udržuje nad minimální účinnou analgetickou koncentrací MEAC, avšak pod toxickej koncentrací v průběhu 8 až 24 hodin, s výhodou po dobu, která umožní podávání prostředku 2krát denně nebo pouze 1krát denně.

Vynález tedy poskytuje bezpečnější výrobek, při jehož použití například dochází k menší depresi dýchacího ústrojí i v případě jeho zneužití.

5 V některých provedeních může farmaceutický prostředek obsahovat kombinaci dvou opioidních látek. Podle dalšího možného provedení obsahuje prostředek jednu nebo větší počet opioidních látek a mimoto další neopiodinovou látku. Touto látkou je s výhodou další analgetická látka, například aspirin, acetaminophen, nesteroidní protizánětlivé látky typu NSAID, látky, antagonizující NMDA a inhibitory cyklooxygenázy-II, COX-II.

10 Podle ještě dalšího možného provedení může farmaceutický prostředek obsahovat neopiodinovou látku, která má jiný než analgetický žádoucí účinek, může jít o prostředky proti kašli, prostředky pro usnadnění vykašlávání, prostředky, snižující překrvání nebo o antihistaminové látky a podobně.

15 Pod pojmem „opioidní látka“ jsou zahrnuty také kombinace více než jedné látky, může také jít o směs opioidní látky a antagonistické látky, o částečně agonistickou opioidní látku, farmaceuticky přijatelné soli takových látek, jejich stereoizomery, ethery a estery a o směsi takových látek.

20 Pod pojmem „antagonistická látka“ mohou být podle vynálezu zahrnuty také kombinace více než jedné antagonistické látky, farmaceuticky přijatelné soli těchto látek, stereoizomery, ethery a estery a také směsi těchto látek.

25 Vynález zahrnuje také všechny farmaceuticky přijatelné soli opioidních látek a antagonistických látek. Mezi farmaceuticky přijatelné soli je možno zařadit například soli s kovy, jako soli sodné, draselné a podobně, soli s kovy alkalických zemin, například soli vápenaté a hořečnaté, soli s organickými aminy, jako je triethylamin, pyridin, pikolin, ethanolamin, triethanolamin, dicyklohexylamin, N,N'-dibenzylethylendiamin a podobně. Dále může jít o soli s anorganickými kyselinami, jako hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, fosforečnany a podobně a o soli s organickými kyselinami, jako jsou mravenčany, octany, trifluoracetáty, maleáty, vínany a podobně a také sulfonáty, jako methansulfonát, benzensulfonát, p-toluenulfonát a podobně. Použitelné jsou také soli s aminokyselinami, například arginát, asparaginát, glutamát a podobně.

35 Některé z opioidních látek a antagonistických látek, použitých ve farmaceutickém prostředku mohou obsahovat jeden nebo větší počet středů asymetrie a mohou tedy vznikat enantiomery, diastereomery a další stereoizomerní formy. Vynález zahrnuje všechny tyto formy, racemické i rozdelené a jejich směsi. V případě, že popsané látky obsahují olefinové dvojné vazby nebo jiné středy geometrické asymetrie, jsou zahrnuty geometrické izomery E i Z. Zahrnuty jsou také všechny tautomery.

40 45 Pod pojmem „střed chirality“ se obecně rozumí všechny izomery jednotlivých molekul, které se liší pouze orientací svých atomů v prostoru. Jsou tedy zahrnuty enantiomery a izomery sloučenin s více než jedním středem chirality, které nejsou svými vzájemnými zrcadlovými obrazy (diastereomery).

Pod pojmem „střed chirality“ se rozumí atom uhlíku, na nějž jsou vázány čtyři od sebe odlišné skupiny.

50 Pod pojmem „enantiomery“ se rozumí molekuly, které nejsou svým zrcadlovým obrazem a jsou tedy opticky aktivní v případě, že se molekula enantiomeru otáčí v rovině polarizovaného světla v jednom směru a její zrcadlový obraz se otáčí v opačném směru.

Pod pojmem „racemický“ se rozumí směs stejného podílu enantiomerů, která je opticky neaktivní.

Pod pojmem „rozdělení“ se rozumí dělení nebo koncentrace nebo odstranění jednoho z obou enantiomerů téže molekuly.

Vynález bude dále osvětlen v souvislosti s přiloženými výkresy.

5

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 jsou graficky znázorněny výsledky zkoušek podle příkladu 20.

10

Na obr. 2 jsou graficky znázorněny výsledky zkoušek podle příkladu 23.

Na obr. 3 jsou graficky znázorněny výsledky zkoušek podle příkladu 24.

15

Předpokládalo se, že existují alespoň tři podskupiny opioidních receptorů, které byly označeny mu, kappa a delta. Předpokládá se, že receptor mu se účastní superspinálního analgetického účinku, útlumu dýchacího ústrojí, euporie a fyzické závislosti. Receptory kappa se patrně účastní spinální analgezie, miózy a sedativního účinku. Aktivace receptorů gama vyvolává dysphorii a halucinace a má také vasomotorický stimulační účinek a stimulační účinek na dýchací ústrojí. Receptor, odlišný od receptoru mu a označený jako gama byl popsán také ve vas deferens u myší podle publikace Lord a další, Nature, 1977, 267, 495–99. Opioidní látky pravděpodobně vykonávají svůj agonistický účinek primárně na receptoru mu a v menší míře na receptoru kappa. Existuje několik účinných látek, které patrně působí jako parciální agonistické látky na některém z těchto receptorů. Jde o nalorphin, propiram a buprenorphin. Ještě další látky působí jako kompetitivní antagonistické látky na receptoru mu a blokují účinky látek morfinového typu, jejich vlastní účinek probíhá na receptorech kappa a omega. Pojmy agonistických a antagonistických látek se vyvinuly, aby bylo možno popsat mechanismy účinku na různých receptorech.

30

Vynález se zásadně týká řízeného uvolňování opioidních látek a analgetického spektra existujících opioidních látek, užívaných pro řízené uvolňování tak, aby pokud možno nedocházelo k jejich zneužití. V některých případech se tato úprava uskuteční zařazením antagonistické opioidní látky, jako je naltrexon HCl, který se odděleně zpracuje do matrice s řízeným uvolňováním. Vlastnosti takto upraveného farmaceutického prostředku umožňují uvolnění antagonistické látky při rozdcení nebo jiném narušení prostředku, kdežto při správném použití dojde pouze k zanedbatelnému uvolnění antagonistické látky v množství, které nepříznivě neovlivní žádoucí analgetický účinek.

35

V některých provedených vynálezu se uvolňování antagonistické složky prostředku vyjadřuje jako poměr množství, uvolněného po rozdcení nebo žvýkání k poměru množství, které se uvolní z neporušeného prostředku. Tento poměr má mít hodnotu alespoň 4:1 nebo vyšší, jde o množství uvolněné látky po jedné hodině. V případě, že antagonistickou látkou je naltrexon, je výhodné, aby se z neporušeného prostředku uvolnilo méně než 0,25 mg, s výhodou 0,125 mg nebo ještě nižší množství této látky za 1 hodinu, přičemž se po téže době uvolní 0,25 mg nebo vyšší množství naltrexonu v případě, že farmaceutický prostředek je rozdcen nebo rozžvýkán. Odvozené těchto hodnot je podrobněji popsáno v příkladech 17, 18 a 19.

45

Vynález tedy popisuje farmaceutický prostředek pro perorální podání s obsahem opioidní látky, použitelný ke snížení potenciálního zneužití této látky. Prostředek podle vynálezu obsahuje perorálně účinné množství opioidní látky v kombinaci s antagonistickou látkou. Tato antagonistická látka je přítomna v podstatě v neuvolnitelné formě.

50

V některých výhodných provedených se antagonistická látka v podstatě v neuvolnitelné formě nachází ve formě částic, opatřených povlakem, který v podstatě brání uvolnění antagonistické látky. V dalších výhodných provedených tento povlak obklopuje částice antagonistické látky a je nepropustný pro tuto látku a současně je nerozpustný v zažívací soustavě. V případě perorálního

55

podání tohoto farmaceutického prostředku nedochází v podstatě vůbec k uvolnění antagonistické látky z povlaku a tato látky tedy není k dispozici pro vstřebání do lidského organismu. To znamená, že antagonistická látka, přestože je ve farmaceutickém prostředku přítomna, neblokuje v podstatnější míře analgetický účinek opioidní látky.⁵ Avšak v případě, že dojde k narušení farmaceutického prostředku podle vynálezu, takže je porušena integrita povlaku, bude antagonistická látka k dispozici a bude alespoň částečně blokovat účinek opioidní látky. Tyto vlastnosti farmaceutického prostředku podle vynálezu snižují možnost zneužití opioidní látky v této lékové formě pro perorální podání. V případě, že například dojde k pokusu o zneužití látky, obsažené ve farmaceutickém prostředku například žvýkáním, drcením, mletím nebo rozpuštěním v rozpouštědle při použití tepla, například 45 až 50 °C, dojde k poškození povlaku, který již nebude bránit uvolnění antagonistické látky. Po podání tedy dojde k uvolnění antagonistické látky, která bude podstatným způsobem blokovat euphorický účinek opioidní látky.

¹⁰ V některých provedeních vynálezu je poměr opioidní látky k antagonistické látce, opatřené povlakem takový, že v případě poškození lékové formy s rozrušením povlaku, který zajišťuje neuvolnitelnost antagonistické látky, dojde k úplnému potlačení euphorického účinku opioidní látky při perorálním, parenterálním podání, podání do nosu nebo pod jazyk. V některých výhodných provedeních vynálezu bude euphorický účinek potlačen alespoň při parenterálním podání nebo podání pod jazyk.

¹⁵ 20 Vynález se týká také farmaceutického prostředku pro perorální podání, který obsahuje antagonistickou látku také v uvolnitelné formě spolu s opioidní látkou a povlékanými částicemi s obsahem antagonistické látky, přičemž poměr opioidní látky k antagonistické látce pro okamžité uvolnění je takový, že po perorálním podání je léková forma analgeticky účinná.

²⁵ 30 V některých dalších provedeních vynálezu je antagonistická látka v podstatě v neuvolnitelné formě upravena tak, že je dispergována v matrici, která zajistí neuvolnitelnost antagonistické látky a která obsahuje jeden nebo větší počet farmaceuticky přijatelných hydrofobních materiálů. Antagonistická látka se z matice v podstatě neuvolňuje, takže není k dispozici pro vstřebávání při průchodu farmaceutického prostředku zažívací soustavou.

³⁵ V některých dalších provedeních vynálezu se antagonistická látka nachází v matrici, která zajistí v podstatě neuvolnitelnost antagonistické látky, přičemž tato matrice je spolu s antagonistickou látkou vytlačována z taveniny a obsahuje jeden nebo větší počet farmaceuticky přijatelných hydrofobních materiálů.

⁴⁰ Agonistické opioidní látky, použitelné pro účely vynálezu, je například možno volit ze skupiny alfentanil, allylprodin, alphaprodin, anileridin, benzylmorphin, bezitramid, buprenorphin, butorphanol clonitazen, codein, desomorphin, dextromoramide, dezocin, diampromid, diamorphon, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambutén, dioxaphetylbutyrát, dipipanon, eptazocin, ethoheptazin, ethylmethylthiambutén, ethylmorphin, etonitazen, fentanyl, heroin, hydrocodon, hydromorphon, hydroxypethidin, isomethadon, ketobemidon, levorphanol, levophenacylmorphan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, methadon, metopon, morfin, myrophin, narcein, nicomorphin, norlevophanol, normethadon, nalorphin, nalbuphen, normorfin, norpipanon, opium, oxycodon, oxymorphon, papveretum, pentazocin, phenadoxon, phenomorphan, phenazocin, phenoperidin, piminodin, piritramid, propheptazin, promedol, properidin, propoxyphen, sufentanil, tilidin, tramadol, směsi těchto látek, soli kterékoliv z těchto látek a podobně.

⁴⁵ 50 V některých provedeních se agonistické látky s bimodálním účinkem volí ze skupiny morfin, kodein, fentanylové analogy, pentazocin, methadon, buprenorphin, enkephaliny, dynorphiny, endorphiny a podobně působící opioidní alkoloidy a opioidní peptidy.

⁵⁵ V některých výhodných provedeních se opioidní látky volí ze skupiny hydroxycodon, morfin, hydromorphon, oxycodon, kodein, levorphanol, meperidin, methadon nebo soli těchto látek

nebo jejich směsi. V dalších výhodných provedeních se jako opioidní agonistické látky volí oxycodon a hydrocodon. Ekvianalgetické dávky těchto opioidních látek, odpovídající 15 mg hydrocodonu jsou uvedeny v následující tabulce 1.

5

Tabulka 1. Ekvianalgetické dávky opioidních látek.

Látka	Dávka v mg
Oxycodon	13,5
Kodein	90,0
Hydrocodon	15,0
Hydromorfon	3,375
Levorphanol	1,8
Meperidin	135,0
Méthadon	9,0
Morfín	27,0

Přestože hydrocodon a oxycodon jsou účinnými látkami při potlačování bolesti, jsou tyto látky stále více zneužívány jednotlivci s psychologickou závislostí na opioidních látkách nebo jednotlivci, kteří užívají opioidní látky pro jiné než léčebné účely. U jiných opioidních látek bylo prokázáno, že dochází k menšímu množství případů zneužívání v případě, že opioidní látky jsou podávány v kombinaci s antagonisty narkotických látek, zvláště u nemocných, kteří již byli na svou závislost léčeni. Tyto případy jsou popsány zejména v publikacích Weinhold L. L. a další, Buprenorphine Alone and in Combination with Naltrexone in Non-Dependent Humans, Drug and Alcohol Dependence 1992, 30: 263–274, Mendelson, J. et al., Buprenorphine and Naloxone Interactions in Opiate-Dependent Volunteers, Clin. Pharm. Ther. 1996, 60, 105–114. Prostředky, popsané v těchto publikacích však neobsahují antagonistické látky ve v podstatě neuvolnitelné formě. Antagonistická látka se po perorálním podání v zažívacím systému uvolní a je k dispozici pro vstřebávání v závislosti na fyziologii hostitele, takže dochází k diferenciálnímu metabolismu opioidní látky a antagonistické látky a k potlačení agonistického účinku.

Hydrocodon je semisyntetické narkotické analgetikum a látka, potlačující kašel s rozsáhlým působením na centrální nervový systém i názaživací souběhu. Chemicky jde o 4,5-epoxy-3-methoxy-7-methylmorphinan-6-on, který je také označován jako dihydrocodeinon. Stejně jako všechny ostatní opioidní látky může na hydrocodon vznikat návyk a závislost morfinového typu. Při vyšších dávkách hydrocodonu dochází stejně jako v případě dalších opiových derivátů k útlumu dýchacího ústrojí.

V Evropě, například v Belgii, SRN, Řecku, Itálii, Lucembursku, Norsku a Švýcarsku je dodáván hydrocodon pro perorální podání také jako prostředek proti kašli. K témuž účelu se v SRN tato látka podává také parenterálně. K analgetickým účinkům se užívá hydrocodonhydrogentartrát ve Spojených státech pouze v kombinaci s látkami, odlišnými od opiátů, jako je ibuprofen, acetaminophen, aspirin a podobně k potlačení středně silné nebo silné bolesti.

Běžná léková forma, která obsahuje hydrocodon v kombinaci s acetaminophenem, se dodává například pod názvem Lortab^R (UCB Pharma, Inc.) ve Spojených státech, tato léková forma může obsahovat v tabletách 2,5/500 mg, 5/500 mg, 7,5/500 mg nebo 10/500 mg hydrocodonu-acetaminophenu. Tablety mohou obsahovat také 7,5 mg hydrocodon hydrogentartrátu a 650 mg acetaminophenu nebo 7,5 mg hydrocodonhydrogentartrátu a 750 mg acetaminophenu. Hydrocodon v kombinaci s aspirinem se perorálně podává v lékové formě dospělým obvykle v množst-

ví 1 až 2 tablety každých 4 až 6 hodin pro potlačení bolestivých stavů. Tato tabletová forma obsahuje 5 mg hydrocodonhydrogentarátu, 224 mg aspirinu a 32 mg kofeinu nebo 5 mg hydrocodonhydrogentartáru a 500 mg aspirinu. Poměrně nová léková forma obsahuje hydrocodonhydrogentarát a ibuprofen. Například farmaceutický prostředek Vicoprofen^R (Knoll Laboratories) dodávaný na trh ve Spojených státech má formu tablet, které obsahují 7,5 mg hydrocodonhydrogentarátu a 200 mg ibuprofenu. Vynález zahrnuje všechny takové prostředky, které navíc obsahují antagonistickou látku ve formě částic, opatřených povlakem, který tuto látku činí v podstatě neuvolnitelnou.

- 10 Oxycodon, chemicky 4,5-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on je opioidní látku, jejímž hlavním použitím je potlačování bolestivých stavů. Jinak může oxycodon potlačovat úzkost a vyvolávat euporii a pocit uvolnění. Přesný mechanismus analgetického účinku není znám, byly však identifikovány specifické receptory pro opioidní látky v centrálním nervovém systému, a to v mozku i v mísce, tyto receptory patrně hrají svou úlohu při analgetickém účinku této látky.

Ve Spojených státech se oxycodon běžně dodává například jako prostředek Oxycontin^R (Purdue Pharma L.P.), jde o tablety s řízeným uvolňováním účinné látky, určené pro perorální podání a obsahující 10 mg, 20 mg, 40 mg nebo 80 mg oxycodonhydrochloridu, nebo jako prostředek OxyIR^R (Purdue Pharma L.P.), jde o kapsle s okamžitým uvolňováním účinné látky a s obsahem 5 mg oxycodonhydrochloridu. Vynález zahrnuje všechny takové prostředky, pokud navíc obsahují antagonistickou látku v podstatě v neuvolnitelné formě.

25 Ve výhodných provedeních zahrnuje antagonistická látka v prostředcích podle vynálezu naltrexon, nalmetfen, cyclazacin, levallorphan a směsi těchto láték. V některých výhodných provedeních je antagonistickou látkou naloxon nebo naltrexon. V některých provedeních se může pohybovat množství antagonistické látky, přítomné ve v podstatě neuvolnitelné formě, v rozmezí 10 ng až 275 mg.

30 Naloxon je antagonistická látka, která je v podstatě prostá agonistických účinků. Při podkožním podání až do dávky 12 mg naloxonu nedochází k žádným rozeznatelným subjektivním účinkům, dávka 24 mg naloxonu způsobuje pouze lehkou nevolnost. Malé dávky 0,4 až 0,8 mg naloxonu nitrosovalově nebo nitrožilně u lidí mohou zabránit nebo rychle potlačit účinek opioidních láték morfinového typu. Uvádí se, že 1 mg naloxonu nitrožilně úplně potlačí účinek 25 mg heroinu. K účinku naloxonu dochází téměř okamžitě po nitrožilném podání. Látka se vstřebává také po perorálním podání, avšak je rychle inaktivována při prvním průchodu játry, kde je metabolizována na neúčinnou formu, takže je v této formě daleko méně účinná než při parenterálním podání. Uvádí se, že v průběhu méně než 24 hodin dochází k téměř úplnému metabolismu více než 1 g této látky. Při sublinguálním podání se popisuje vstřebání 25 % podané látky podle publikace Weinberg a další, Sublingual Absorption of selected Opioid Analgesics, Clin. Pharmacol. Ther., 1988, 44, 335–340.

40 Další antagonistické látky, například cyclazocin a naltrexon, které jsou na atomu dusíku substituovaný cyklopropylmethylovou skupinou si udržují většinu své účinnosti i při perorálním podání a trvání jejich účinku je daleko delší, po perorálním podání přibližně 24 hodin.

45 Při léčení nemocných se závislostí na opioidní látky se naltrexon užívá ve značných dávkách i přes 100 mg k zábraně vzniku euporie po podání opioidních láték. Uvádí se, že tato látka přednostně blokuje účinek na receptorech typu mu a daleko méně na receptorech typu delta.

50 Naltrexon je znám jako syntetický analog oxymorphonu, který je prostý agonistických vlastností a liší se od oxymorphonu tak, že methylová skupina, která se nachází na atomu dusíku v oxymorphonu, je nahrazena cyklopropylmethylovou skupinou. Hydrochlorid naltrexonu je rozpustný ve vodě až do množství 100 mg/ml. Farmakologické a farmakokinetické vlastnosti naltrexonu byly vyhodnoceny v řadě pokusů na laboratorních zvířatech i v řadě klinických studií, výsledky

jsou popsány například v souhrnné publikaci Gonzalez JP a další, Naltrexon: A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Opioid Dependence. Drugs 1988, 35, 192–213. Po perorálním podání dochází v průběhu 1 hodiny k rychlému vstřebání naltrexonu, biologická dostupnost této látky je 5 až 40 %. Naltrexon se váže na bílkovinu v množství přibližně 21 % a distribuce po jednorázovém podání je přibližně 16,1 l/kg.

Naltrexon se běžně dodává ve formě prostředku Revia^R (DuPont), jde o tablety, určené k léčení závislosti na alkoholu a k blokování exogenně podaných opioidních látek, jak je popsáno v publikaci Revia (naltrexone hydrochloride tablets). Physician's Desk Reference 51. vyd., Montvale, NJ, Medical Economics, 1997, 51, 957–959. Dávka 50 mg prostředku Revia blokuje farmakologické účinky 25 mg nitrožilně podaného heroinu na dobu až 24 hodin.

Je známo, že v případě společného podání s morfinem, heroinem nebo jinými opioidními látkami, blokuje naltrexon při chronickém podávání vznik fyzické závislosti na uvedené opioidní látky. Naltrexon pravděpodobně blokuje účinek heroinu kompetitivní vazbou na receptory opioidních látek. Naltrexon se užívá k léčení návyku na narkotika úplnou blokádou účinku opioidních látek. Bylo prokázáno, že nejvýhodnějším použitím naltrexonu pro léčení závislosti na narkotických látkách je v případě, že toto léčení je součástí rehabilitačního programu, který zahrnuje také patřičné zaměstnání, řízené využívání času a další postupy, které zlepšují spolupráci nemocných. Při léčení závislosti na narkotických látkách naltrexonem je žádoucí, aby byl nemocný prostý opioidní látek po dobu alespoň 7 až 10 dnů. Počáteční dávka naltrexonu pro uvedený účel je v typických případech přibližně 25 mg. V případě, že se nedostaví žádné abstinenční příznaky, je možno dávku zvýšit na 50 mg denně. Předpokládá se, že dávka 50 mg denně vyvolá dostatečnou klinickou blokádu účinku parenterálně podaných opioidních látek. Naltrexon se také užívá pro léčení alkoholismu a jako přídatná léčba v případě různých psychoterapeutických postupů.

V některých provedených vynálezu je poměr opioidní látky k antagonistické látce, přítomné v podstatě v neuvolnitelné formě v lékové formě pro perorální podání takový, že účinek opioidní látky je alespoň částečně blokován v případě, že dojde k rozsvýkání lékové formy, jejímu rozdržení nebo rozpuštění v rozpouštědle a zahřátí s následným perorálním podáním, podáním nosní sliznicí, parenterálně nebo pod jazyk. Vzhledem k tomu, že při předpokládaném perorálním podání neporušeného farmaceutického prostředku podle vynálezu v podstatě nedochází k podstatnějšímu uvolnění antagonistické látky, je možno množství této látky měnit v širším rozmezí než v případě, že se antagonistická látka může z lékové formy v zažívací soustavě po perorálním podání uvolnit. Z bezpečnostních důvodů by však mělo být množství antagonistické látky v prostředku podle vynálezu takové, aby nebylo škodlivé pro uživatele ani v případě, že by došlo k uvolnění celého množství této látky. Poměr určité opioidní látky k antagonistické látce je možno snadno stanovit bez složitějších pokusů.

V některých provedených prostředku podle vynálezu se může pohybovat hmotnostní poměr opioidní látky a antagonistické látky, přítomné ve v podstatě neuvolnitelné formě v rozmezí 1:1 až 50:1, s výhodou 1:1 až 20:1. V některých dalších výhodných provedeních je tento poměr 1:1 až 10:1. Ve výhodném provedení prostředku podle vynálezu je použitou opioidní látkou oxycodon nebo hydrocodon, který je obsažen v množství 15 až 45 mg, antagonistickou látkou je naltrexon, který je obsažen v množství 0,5 až 5 mg.

Prostředek pro perorální podání podle vynálezu může kromě opioidní látky a antagonistické látky obsahovat ještě jednu nebo větší počet účinných látek, které mohou, ale nemusí mít synergní účinek. To znamená, že v některých provedeních je možno použít kombinaci dvou opioidních látek a jedné antagonistické látky. Farmaceutický prostředek může například obsahovat dvě opioidní látky s odlišnými vlastnostmi, pokud jde o biologický poločas, rozpustnost, účinnost a podobně. Podle dalších možných provedení obsahuje prostředek jednu nebo větší počet opioidních látek a mimoto ještě antagonistickou látku a neopioidní účinnou látku. Taková další neopioidní látka, jako aspirin, acetaminophen, nesteroidní protizánětlivé látky NSAID, jako ibu-

profen, ketoprofen a podobně, dále může jít o látky, antagonizující receptory N-methyl-D-aspartátu, NMDA, jako morphina, například dextromethorphan nebo dextrorphan nebo také ketamin, dále může jít o inhibitory COX-II a/nebo látky, antagonizující receptor glycinu.

- 5 V některých výhodných provedeních vynálezu je možno použít nižší dávku opioidní dávky vzhledem k zařazení další agonistické látky ne opioidní povahy, jako je například NSAID nebo inhibitor COX-2. Při použití nižších dávek jedné nebo obou látek je možno snadněji snížit množství vedlejších účinků a současně dosáhnout účinného potlačení bolesti.
- 10 Vhodné nesteroidní protizánětlivé látky pro toto použití jsou například ibuprofen, diclofenac, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprozin, pramoprofen, muroprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, kyselina tiaprofenová, fluprofen, kyselina bucloxová, indomethacin, sulindac, tolmetin, zomepirac, tiopinac, zidometacin, acemetacin, fentiazac, clidanac, oxpipac, kyselina mefenamová, meclofenamová, flufenamová, niflumová, tolfenamová, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sodoxicam, isoxicam a podobně. Použitelné dávky těchto látek jsou odborníkům známé.

Antagonistické látky receptoru N-methyl-D-aspartátu, NMDA jsou známé látky, které zahrnují například morfinany, jako dextromethorphan nebo dextrorphan, dále ketamin, d-methadon a farmaceuticky přijatelné soli těchto látek. Pro použití podle vynálezu tyto látky zahrnují všechny účinné látky, které blokují důsledky aktivace receptoru NMDA, zejména intracelulární důsledky, jde například o gangliosidy, jako GM₁ nebo GT_{1b}, fenothiaziny jako trifluoperazin nebo naftalensulfonamidy, jako N-(6-aminothexyl)-5-chlor-1-naftalensulfónamid. Uvádí se, že tyto látky vyvolávají inhibici vzniku tolerance a/nebo závislosti na látky, které obvykle závislost vyvolávají, jako jsou narkotické analgetické látky, například morfin, kodein a podobně. Informace je možno nalézt v US 5 321 012 a US 5 556 838 (Mayer a další). Podle US 5 502 058 (Mayer a další) je možno uvedené látky použít k léčení chronických bolestivých stavů. Látky, antagonizující NMDA je možno použít jako takové nebo v kombinaci s místní anestetickou látkou, například lidocainem, jak je rovněž popsáno v uvedených dokumentech.

30 Léčení chronických bolestivých stavů s použitím látek, antagonizujících receptor glycinu je uvedeno v US 5 514 680 (Weber a další).

Inhibitory COX-2 jsou látky, které jsou v oboru rovněž známé a mohou mít různou chemickou strukturu. Inhibitory tohoto typu jsou popsány například v US patentových spisech č. 5 616 601, 5 604 260, 5 593 994, 5 550 142, 5 536 752, 5 521 213, 5 475 995, 5 639 780, 5 604 253, 5 552 422, 5 510 368, 5 436 265, 5 409 944 a 5 130 311. Výhodné inhibitory COX-2 zahrnují například celecoxib (SC-58435), DUP-697, flosulid (CGP-28238), meloxičam, kyselinu 6-methoxy-2-naftyloctovou (6-MNA), MK-966 (uvádí se také jako Vioxx), nabumeton (prekursor pro 6-MNA), nimesulid, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614, použit je možno také kombinace těchto látek. Obvykle se podávají dávky inhibitory COX-2 v rozmezí 0,005 až 140 mg/kg hmotnosti denně v kombinaci s opioidní analgetickou látkou. Výhodné rozmezí uvedených dávek je 0,25 až 7 g pro nemocného denně.

45 Podle ještě dalších provedení je možno do farmaceutického prostředku zařadit ne opioidní látku s jiným než analgetickým účinkem, může jít například o látku, potlačující kašel, usnadňující vykašlávání, zmírňující překrvení, o antihistaminovou látku, látku pro místní znecitlivění a podobně.

50 Příprava antagonistické látky ve v podstatě neuvolnitelné formě

V některých provedeních vynálezu je možno připravit antagonistickou látku ve v podstatě neuvolnitelné formě tak, že se tato antagonistická látka smísí s jedním nebo větším počtem hydrofobních materiálů. Částice antagonistické látky je například možno opatřit povlakem, který v podstatě brání uvolnění antagonistické látky, přičemž tento povlak je tvořen hydrofobním mate-

riálem nebo hydrofobními materiály. Další možností je dispergování antagonistické látky v matrice, která způsobí, že antagonistická látka je v podstatě neuvolnitelná. Matrice obsahuje hydrofobní materiály. V některých provedeních je farmaceuticky přijatelným hydrofobním materiélem polymer celulózy ze skupiny ethylcelulóza, acetát celulózy, propionát celulózy s nižší, střední nebo vysokou molekulovou hmotností, acetátpropionát celulózy, acetát butyrát celulózy, acetátfatlát celulózy a triacetát celulózy. Příkladem může být ethylcelulóza s obsahem ethoxyskupin v rozmezí 44 až 55 %. Ethylcelulózu je možno použít ve formě roztoku v alkoholu. V některých dalších provedeních je možno jako hydrofobní materiál použít kyselinu polymléčnou, polyglykolovou nebo kopolymer kyseliny polymléčné a polyglykolové.

V některých provedeních může hydrofobní materiál obsahovat polymery celulózy ze skupiny ether celulózy, ester celulózy, esterether celulózy nebo může jít o celulózu jako takovou. Polymery celulózy mají určitý stupeň substituce D.S. na anhydroglukózové jednotce, tento stupeň se pohybuje v rozmezí 0 až 3 včetně. Stupněm substituce se rozumí průměrný počet hydroxylových skupin, přítomných na anhydroglukózové jednotce celulózového polymeru, který je nahrazen skupinou, tvořící substituent. Reprezentativní materiály zahrnují polymer ze skupiny acylát, diacylát nebo triacylát celulózy, acetát, diacetát nebo triacetát celulózy, mono-, di- a trialkanyláty celulózy, mono-, di- a triaroyláty celulózy a mono-, di- a trialkenyláty celulózy. Příkladem takového polymeru může být acetát celulózy s hodnotou D.S. a obsahem acetyllových skupin až 21 %, acetát celulózy s obsahem acetyllových skupin až 32 nebo 39,8 % acetát celulózy s hodnotou D.S. 1 až 2 a obsahem acetyllových skupin 21 až 35 %, a také acetát celulózy s hodnotou D.S. 2 až 3 a obsahem acetyllových skupin 35 až 44,8 %.

Další použitelné polymery celulózy zahrnují propionát celulózy s hodnotou D.S. 1,8 a obsahem propyllových skupin 39,2 až 45 a hydroxylových skupin 2,8 až 5,4 % acetátbutyrát celulózy s hodnotou D.S. 1,8, obsahem acetyllových skupin 13 až 15 % a butyrylových skupin 34 až 39 %, acetát butyrát celulózy s obsahem acetyllových skupin 2 až 29 % a butyrylových skupin 17 až 53 % a hydroxylových skupin 0,5 až 4,7 %, triacylát celulózy s hodnotou D.S. 2,9 až 3, jako triacetát celulózy, trivalerát celulózy, trilaurát celulózy, tripalmitát celulózy, trisukcinát celulózy a trioktanoát celulózy, dále diacylát celulózy s hodnotou D.S. 2,2 až 2,6, jako disukcinát celulózy, dipalmitát celulózy, dioktanoát celulózy, dipentanoát celulózy a také koestery celulózy, jako acetátbutyrát celulózy, acetátoktanoátbutyrát celulózy a acetátpropionát celulózy.

Další polymery celulózy, které je možno využít při přípravě antagonistické látky ve v podstatě neuvolnitelné formě zahrnují acetát, acetaldehyddimethylcelulózy, ethylkarbamát acetátu celulózy, methylkarbamát acetátu celulózy a acetát dimethylaminocelulózy.

Z akrylových polymérů, použitelných pro přípravu antagonistické látky ve v podstatě neuvolnitelné formě lze uvést například akrylové pryskyřice, jako kopolymeru, syntetizované z esterů kyseliny akrylové a methakrylové, může jít například o kopolymer nižšího alkylesteru kyseliny akrylové a nižšího alkylesteru kyseliny methakrylové, tyto materiály obsahují 0,02 až 0,03 mol tri(nižší alkyl)amonných skupin na 1 mol použitych monomerů kyseliny akrylové a methakrylové. Příkladem vhodné akrylové pryskyřice může být polymer, dodávaný pod názvem Eudragit^R RS (Rohm Pharma GmbH). Zvláště výhodný je Eudragit RS30D. Eudragit RS je ve vodě nerozpustný kopolymer ethylakrylátu EA, methylmethakrylátu MM a trimethylamoniummethylmethakrylátchloridu, TAM, přičemž molární poměr TAM ke zbývajícím složkám EA a MM je 1:40. Akrylové pryskyřice, například Eudragit RS je možno použít ve formě vodné suspenze.

V některých provedeních vynálezu je možno akrylové polymery volit ze skupiny kopolymeru kyseliny akrylové a methakrylové, methylmethakrylátové kopolymeru, ethoxyethylmethakrylátu, kyanoethylmethakrylát, kyselina polyakrylová, kyselina polymethakrylová, kopolymer kyseliny methakrylové a alkylamidu, polymethylmethakrylát, polymethakrylát, kopolymer polymethylmethakrylátu, polyakrylamid, kopolymer aminoalkylmethakrylátu, anhydrid kyseliny polymethylmethakrylové a kopolymeru glycidylmethakrylátu.

V případě, že antagonistická látka ve v podstatě neuvolnitelné formě obsahuje částice, opatřené povlakem, který antagonistickou látku v podstatě neuvolní a v případě, že pro tvorbu tohoto povlaku se užívá polymer celulózy nebo akrylový polymer, je vhodné použít zmékčovadlo, například acetyltriethylcitrát a/nebo acetyltributylcitrát. Povlak může také obsahovat další přísady, jako barviva, mastek a/nebo stearan hořečnatý, jde o běžně používané přísady.

Prostředek pro tvorbu povlaku může být nanášen na částice antagonistické látky postřikem při použití jakéhokoliv známého zařízení. Je například možno použít Wusterův přístroj s vířivou vrstvou, v němž proud vzduchu, přiváděný ze spodní části vytváří z povlékaného materiálu vířivou vrstvu a při postřiku nerozpustným polymerem zajišťuje sušení. Tloušťka povlaku bude záviset na vlastnostech použitého prostředku pro tvorbu povlaku. Vhodnou tloušťku povlaku je vždy možno určit jednoduchými pokusy pro každou dávku účinných látek.

Farmaceuticky přijatelný hydrofobní materiál, použitelný pro přípravu antagonistické látky v podstatě v neuvolnitelné formě zahrnuje také biologicky degradovatelný polymer jako kyselinu polymléčnou a polyglykolovou, PLGA, polyaktid, polyglykolid, polyanhydrid, polyorthoester, polykaprolaktony, polyphosphazeny, polysacharidy, proteinové polymery, polyestery, polydioxygeny, polyglukonáty, kopolymer kyseliny polymléčné a polyethylenoxidu, polyhydroxybutyrát, polyfosfoestery nebo směsi uvedených látek.

V některých provedeních obsahují biologicky degradovatelné polymery kopolymer kyseliny polymléčné a polyglykolové, kopolymer kyseliny mléčné a glykolové s molekulovou hmotností 2000 až 500 000 a podobně. Poměr kyseliny mléčné a kyseliny glykolové se může pohybovat v rozmezí 100:0 až 25:75, výhodný poměr kyseliny mléčné ke kyselině glykolové je 65:35.

Kopolymer kyseliny polymléčné a polyglykolové může být připraven způsobem podle US 4 293 539 (Ludwig a další). V tomto případě se kopolymer připravuje kondenzací kyseliny mléční a glykolové v přítomnosti snadno odstranitelného katalyzátoru polymerace, může jít například o silně kyselou iontoměničovou pryskyřici, jako (Dowex HCR-W2-H). Množství katalyzátoru není pro polymeraci kritické, v kritických případech jde o 0,01 až 20 hmotnostních dílů, vztaženo na celkovou hmotnost směsi kyseliny mléčné a kyseliny glykolové. Polymerační reakci je možno uskutečnit bez rozpouštědla při teplotě 100 až 250 °C. Reakce probíhá 48 až 96 hodin, s výhodou za sníženého tlaku pro usnadnění odstranění vody a vedlejších produktů. Výsledný polymer se izoluje filtrace roztavené reakční směsi v organickém rozpouštědle, například dichlormethanu nebo acetonu s následnou filtrace k odstranění katalyzátoru.

Jakmile je připravena antagonistická látka v podstatě v neuvolnitelné formě, je možno ji smísit s opioidní látkou a běžnými pomocnými látkami, čímž se získá farmaceutický prostředek podle vynálezu.

V některých výhodných provedeních farmaceutického prostředku podle vynálezu je lékovou formou kapsle nebo tableta. V případě zpracování na tabletu je možno smísit antagonistickou látku a opioidní látku s jednou nebo větším počtem inertních, netoxických pomocných látek, vhodných pro výrobu tablet. Pomocnými látkami mohou být například inertní ředitla, jako laktóza, granulační a dezintegrační prostředky, jako kukuřičný škrob, pojiva, jako škrob a kluzné látky, jako stearan hořečnatý.

Farmaceutický prostředek pro perorální podání může být také upraven tak, že opioidní látka se z prostředku okamžitě uvolní. V dalších provedeních vynálezu se opioidní látka ve farmaceutickém prostředku nachází ve formě s prodlouženým uvolňováním.

V některých provedeních vynálezu může být farmaceutický prostředek s prodlouženým uvolňováním opioidní látky připraven tak, že se smíší antagonistická látka ve v podstatě neuvolnitelné formě s opioidní látkou a farmaceutickými pomocnými látkami a směs se zpracuje na tablety, které se pak opatří povlakem pro prodloužené uvolňování účinné látky.

V některých provedeních vynálezu je možno takovou lékovou formu ve formě tablet připravit tak, že se smísí antagonistická látka ve v podstatě neuvolnitelné formě s matricí, při jejímž použití vznikají tablety se zpomaleným uvolňováním účinných látek.

5

Dále bude podrobněji rozveden způsob výroby lékových forem podle vynálezu, určených pro perorální podání.

Příprava lékových forem s řízeným uvolňováním, obsahujících opioidní látku a antagonistickou látku ve v podstatě neuvolnitelné formě.

Směs opioidní látky a antagonistické látky ve v podstatě neuvolnitelné formě je možno zpracovat na lékovou formu pro perorální podání s řízeným uvolňováním nebo se zpomaleným uvolňováním. Může jít o tablety, povlékané tablety nebo prostředky, které se nacházejí ve větším počtu částic, tak jak je to v oboru běžné. Tato léková forma může popřípadě zahrnovat nosič pro zpomalené uvolňování, který je zařazen do matrice spolu s opioidní látkou a s antagonistickou látkou ve v podstatě neuvolnitelné formě. Nebo je možno jej nanášet jako povlak pro zpomalené uvolňování.

20 V těch provedeních, v nichž je opioidní látkou hydrocodon, může farmaceutický prostředek pro zpomalené uvolňování obsahovat analgetickou dávku 8 až 50 mg hydrocodonu. V případě, že opioidní látkou je hydromorphon, užívá se tato látka v množství 2 až 64 mg hydromorphonhydrochloridu. V dalších provedeních, v nichž opioidní látkou je morfin, může léková forma se zpomaleným uvolňováním obsahovat 2,5 až 800 mg morfinu. Podle ještě dalších provedení může být opioidní látkou oxycodon a léková forma se zpomaleným uvolňováním může obsahovat 2,5 až 800 mg oxycodonu. V některých výhodných provedeních zahrnuje tato léková forma 20 až 30 mg oxycodonu. Prostředky s obsahem oxycodonu s řízeným uvolňováním jsou známé. Různé prostředky tohoto typu, vhodné pro použití podle vynálezu byly popsány například v US 5 266 331, US 5 549 912, US 5 508 042 a US 5 656 295. Opioidní látkou může být také tramadol a pak může farmaceutický prostředek pro perorální podání obsahovat v jednotlivé dávce 25 až 800 mg tramadolu. Farmaceutický prostředek může také obsahovat více než jednu opioidní látku pro dosažení ekvivalentního léčebného účinku. Prostředek může také obsahovat molární ekvivalenty různých solí opioidních látok.

35 Podle jednoho z výhodných provedení vynálezu může farmaceutický prostředek obsahovat částice opioidní látky s průměrem 0,1 až 2,5, s výhodou 0,5 až 2 mm.

Částice opioidní látky jsou s výhodou opatřeny povlakem filmu z materiálu, který vě vodním prostředí umožňuje uvolňování opioidní látky řízeným způsobem. Povlak se volí tak, aby v kombinaci s ostatními vlastnostmi bylo dosaženo požadované rychlosti uvolňování in vitro. Povlaky podle vynálezu by mely vytvářet silný, pevný, kontinuální film, který je hladký, může obsahovat pigmenty a další přísady a měl by být netoxický, inertní a nelepisivý.

45 Farmaceutické prostředky, které obsahují opioidní látku a antagonistickou látku ve v podstatě neuvolnitelné formě, mohou být popřípadě povlékány jedním nebo větším počtem materiálů, které jsou vhodné pro řízení rychlosti uvolňování opioidní látky nebo pro ochranu farmaceutického prostředku. Podle jednoho z možných provedení mohou tyto povlaky zajistit uvolňování v závislosti na hodnotě pH, například při vystavení účinku žaludeční a střevní štávy. Takový povlak může zajistit uvolňování opioidní látky v požadovaných oblastech zažívací soustavy GI, například v žaludku nebo v tenkém střevě tak, aby bylo dosaženo profilu vstřebávání, při němž se dosáhne analgetického účinku na dobu alespoň 8 hodin, s výhodou na 12 až 24 hodin. V případě, že je žádoucí použít povlak, umožňují uvolňování bez závislosti na pH, je povlak konstruován tak, že zajistí optimální uvolnění opioidní látky bez ohledu na změny pH v okolním prostředí, například v zažívací soustavě. Je také možno připravit farmaceutické prostředky, které uvolní

část obsažené dávky v jedné oblasti, například v žaludku, a zbytek dávky uvolní v další oblasti zažívací soustavy, například v tenkém střevě.

Prostředky podle vynálezu, v nichž se užívá povlaku, závislého na hodnotě pH, mohou být upraveny také pro opakováný účinek tak, že se nechráněná účinná látka opatří zčásti enterosolventním povlakem, takže účinná látka z nechráněných částic se uvolní v žaludku a zbytek, který je chráněn enterosolventním povlakem, se pak uvolní v dalších částech zažívací soustavy. Povlaky, závislé na hodnotě pH mohou obsahovat šelak, acetátfatlát celulózy CAP, polyvinylacetátfatlát PVAP, ftalát hydroxypropylmethylecelulózy a kopolymery esterů kyseliny methakrylové, zein a podobně.

V některých výhodných provedeních je možno substrát, například kuličku nebo částici matrice s obsahem opioidní látky, popřípadě spolu s inhibitorem COX-2, opatřit povlakem hydrofobního materiálu, který se volí z i) alkylcelulózy, ii) akrylového polymeru nebo iii) směsi těchto látek. Povlak je možno nanášet z roztoku nebo disperze ve vodě nebo v organickém rozpouštědle. K dosažení požadovaného profilu uvolňování může povlak tvořit 2 až 25 % hmotnostních celého prostředku. Povlaky, nanášené z vodních disperzí jsou podrobně uvedeny v dokumentech US 5 273 760 a US 5 286 493.

Další příklady farmaceutických prostředků se zpomaleným uvolňováním účinných látek a příslušných povlaků pro toto použití je možno nalézt v dokumentech US 5 324 351, 5 356 467 a 5 472 712.

Polymery alkylcelulózy

Celulózové materiály a polymery včetně alkylcelulóz jsou hydrofobní materiály, které jsou velmi vhodné pro tvorbu povlaků podle vynálezu. Výhodným polymerem tohoto typu je ethylcelulóza, zásadně však může každý odborník zvolit jiný derivát celulózy nebo polymery alkylcelulózy pro tvorbu hydrofobního povlaku podle vynálezu.

Běžně se dodává vodná disperze ethylcelulózy pod názvem Aquacoat (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). Aquacoat se připravuje tak, že se ethylcelulóza rozpustí v organickém rozpouštědle, nemísitelném s vodou a roztok se pak emulguje ve vodě v přítomnosti smáčedla a stabilizátoru. Po homogenizaci k dosažení kapek s průměrem menším než 1 µm se organické rozpouštědlo odpaří ve vakuu za vzniku pseudolatexu. V průběhu výroby se do pseudolatexu nepřidává změkčovadlo. To znamená, že před použitím tohoto prostředku pro tvorbu povlaku je zapotřebí přidat vhodné změkčovadlo.

Další vodnou disperzi ethylcelulózy, která se běžně dodává je prostředek Surelease (Colorcon, Inc., West Point Pennsylvania, U.S.A). Tento produkt se připravuje tak, že se do disperze v průběhu výroby přidává změkčovadlo. Připraví se horká tavenina polymeru, dibutylsebakátu jako změkčovadla a kyseliny olejové jako stabilizátoru, tato homogenní směs se pak zředí alkaličkým roztokem za vzniku vodné disperze, kterou je možno přímo aplikovat na substráty.

Akrylové polymery

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu je hydrofobním materiálem pro tvorbu povlaku farmaceuticky přijatelný akrylový polymer. Může jít například o kopolymeru kyseliny akrylové a methakrylové, methylmethakrylátové kopolymeru, ethoxyethylmethakryláty, kyanoethylmethakrylát, kyselinu polyakrylovou, kyselinu polymethakrylovou, kopolymer kyseliny methakrylové a alkylamidu, polymethylmethakrylát, polymethakrylát, kopolymer polymethylmethakrylátu, polyakrylamid, kopolymer aminoalkylmethakrylátu, anhydrid kyseliny polymethakrylové a kopolymeru glycidylmethakrylátu.

V určitých výhodných provedeních je akrylovým polymerem jeden nebo větší počet methakrylátových kopolymerů s obsahem amoniových skupin. Tyto látky jsou v oboru dobře známé a jsou popsány v lékisu jako plně polymerované kopolymeru kyseliny akrylové a esteru kyseliny methakrylové s nízkým obsahem kvartérních amoniových skupin.

5

Aby bylo možno dosáhnout požadovaného profilu rozpouštění, může být zapotřebí použít dva nebo větší počet kopolymerů methakrylátu s amoniovými skupinami s odlišnými fyzikálními vlastnostmi, například s odlišným molárním poměrem kvartérních amoniových skupin k neutrálním esterům kyseliny akrylové a methakrylové.

10

Některé polymery typu esteru kyseliny methakrylové je možno využít pro přípravu povlaků, závislých na hodnotě pH. Existuje například skupina kopolymerů, které se připravují z diethylaminoethylmethakrylátu a dalších neutrálních esterů kyseliny methakrylové, tyto kopolymeru se někdy označují také jako kopolymeru kyseliny methakrylové nebo polymerní methakrylátu, běžně se dodávají například pod názvem Eudragit (Röhm Tech. Inc.). Existuje několik typů těchto prostředků. Například Eudragit E je příkladem kopolymeru kyseliny methakrylové, který bobtná a rozpouští se v kyselém prostředí. Eudragit L je kopolymer kyseliny methakrylové, který nebobtná až do pH 5,7 a je rozpustný při pH vyšším než 6. Eudragit S nebobtná až do pH 6,5 a je rozpustný při pH vyšším než 7. Eudragit RL a Eudragit RS ve vodě bobtnají, přičemž množství vody, absorbované těmito polymery je závislé na pH, avšak lékové formy, opatřené povlakem Eudragitu RL nebo RS uvolňují účinnou látku nezávisle na hodnotě pH.

15

V některých výhodných provedeních je akrylový povlak tvořen směsi dvou akrylových pryskyřic, běžně dodávaných pod názvem Eudragit RL30D a Eudragit RS30D (Rohm Pharma). Oba tyto prostředky jsou kopolymeru esteru kyseliny akrylové a methakrylové s nízkým obsahem kvartérních amoniových skupin, molární poměr amoniových skupin ke zbývajícímu podílu neutrálních esterů kyseliny akrylové a methakrylové je u Eudragitu RL30D 1:20 a u Eudragitu RS30D 1:40. Střední molekulová hmotnost je přibližně 150 000. Kódové označení RL (vysoká permeabilita) a RS (nízká permeabilita) se týkají propustnosti uvedených materiálů. Směsi Eudragitu RL/RS jsou nerozpustné ve vodě a v kapalinách zažívací soustavy. Avšak povlaky, vytvořené z tohoto materiálu jsou bobtnatelné a propustné ve vodních roztocích a v kapalinách zažívací soustavy.

20

Disperze Eudragitu RL/RS podle vynálezu je možno mísit v jakémkoliv požadovaném poměru pro získání požadovaného profilu rozpouštění. Žádoucí prostředky se zpomaleným uvolňováním účinné látky je možno připravit například při použití povlaku, který obsahuje 100 % Eudragitu RL, povlaku s obsahem 50 % Eudragitu RL a 50 % Eudragitu RS nebo povlaku, který obsahuje 10 % Eudragitu RL a 90 % Eudragitu RS. Je zřejmé, že je možno použít i další akrylové polymery, například Eudragit L.

25

40 Změkčovadla

30

V těch provedeních vynálezu, v nichž povlak obsahuje vodnou disperzi hydrofobního materiálu, může přídavek účinného množství změkčovadla do vodné disperze hydrofobního materiálu dále zlepšit fyzikální vlastnosti povlaku. Například vzhledem k tomu, že ethylcelulóza má poměrně vysokou teplotu skelného přechodu a nevytváří tedy ohebné filmy za běžných podmínek povlékání, je výhodné zařadit do prostředku pro tvorbu povlaků z tohoto materiálu změkčovadlo před jeho použitím. Množství změkčovadla v prostředku pro povlékání závisí na množství látky pro tvorbu filmu, obvykle jde o 1 až 50 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost látky pro tvorbu filmu. Skutečnou koncentraci změkčovadla je však možno správně určit pouze jednoduchými předběžnými pokusy.

35

Jako příklady vhodných změkčovadel pro ethylcelulózu je možno uvést změkčovadla, která jsou nerozpustná ve vodě, jako dibutylsebakát, diethylftalát, triethylcitrat, tributylcitrat a triacetin. Je však možno použít i další ve vodě nerozpustná změkčovadla, jako acetylované monoglyceridy,

estery typu ftalátu, ricinový olej a podobně. Zvláště výhodným zmékčovadlem pro vodné disperze ethylcelulózy je triethylcitrát.

5 Jako příklady vhodných zmékčovadel pro akrylové polymery je možno uvést estery kyseliny citronové, například triethylcitrát, tributylcitrát, dibutylftalát a také 1,2-propylenglykol. Další zmékčovadla, která jsou vhodná pro zvýšení elasticnosti akrylových filmů, například filmů z Eudragitu RL/RS jsou polyethylenglykoly, propylenglykol, diethylftalát, ricinový olej a triacetin. Zvláště výhodným zmékčovadlem je triethylcitrát.

10 Bylo dále prokázáno, že při přidání malého množství mastku dochází ke snížení tendence vodních disperzí k lepivosti v průběhu zpracování, mimo to tato látka účinkuje také jako leštící prostředek.

Způsob výroby povlékaných kuliček

15 V případě, že se užije hydrofobní materiál pro tvorbu povlaku pro řízené uvolňování pro povlékání inertních farmaceutických kuliček, například kuliček nu pariel 18/20, které již jsou opatřeny povlakem opioidní látky, je pak možno určité množství těchto kuliček uložit do želatinových kapslí spolu s antagonistickou látkou ve v podstatě neuvolnitelné formě. Taková léková forma zajistí řízené uvolňování opioidní látky po požití prostředku a po jeho styku například se žaludeční šťávou nebo s jiným prostředím, v němž se farmaceutický prostředek může rozpouštět.

20 Prostředky s obsahem kuliček pro řízené uvolňování účinné látky pomalu uvolňují opioidní látku například po požití a po styku s žaludeční šťávou a pak se střevní šťávou. Profil uvolňování je možno pozměnit například změnami množství povlaku s obsahem hydrofobního materiálu, změnou 25 způsobu přidávání zmékčovadla k hydrofobnímu materiálu, změnami množství zmékčovadla vzhledem k množství hydrofobního materiálu, přidáním dalších složek nebo pomocných látek, změnami způsobu výroby a podobně. Profil rozpouštění je také možno měnit zvýšením nebo snížením tloušťky retardujícího povlaku.

30 Sféroidní útvary nebo kuličky, opatřené povlakem opioidní látky, je možno připravit například tak, že se účinná látka rozpustí ve vodě a roztok se pak nanáší ve formě postřiku na substrát, například na kuličky nu pariel 18/20 při použití Wusterova zařízení. Před nanášením na kuličky je možno přidávat ještě další složky tak, aby se materiál lépe vázal na kuličky a/nebo je možno 35 roztok zabarvit a podobně. Je například možno přidávat hydroxypropylmethylcelulózu, popřípadě spolu s barvivem, například prostředek Opadry^R (Colorcon Inc.) a roztok mísit například 1 hodinu před jeho nanesením na kuličky. Na výsledný povlečený substrát, v tomto případě na kuličky, je pak možno ještě popřípadě nanést povlak bariérového činidla k oddělení účinné látky od hydrofobního povlaku pro řízené uvolňování této látky. Jako příklad vhodného bariérového materiálu může být uvedena hydroxypropylmethylcelulóza. Je však možno použít jakoukoliv jinou známou látku pro tvorbu filmu. Ve výhodném provedení tento bariérový povlak neovlivní rychlosť rozpouštění výsledného prostředku.

40 Kuličky je pak možno opatřit povlakem z vodné disperze hydrofobního materiálu. Vodná disperze hydrofobního materiálu s výhodou dále obsahuje účinné množství zmékčovadla, například triethylcitrátu. Je přitom možno použít předem připravené vodné disperze ethylcelulózy, například prostředky Aquacoat^R nebo Surelease^R. V případě použití prostředku Surelease není zapotřebí samostatně přidávat zmékčovadlo. Je také možno použít předem připravené vodné disperze akrylových polymerů, jako je Eudragit.

45 Roztoky pro tvorbu povlaku mohou s výhodou obsahovat kromě látky pro tvorbu filmu, zmékčovadla a systému rozpouštědel, například vody také barvivo pro lepší vzhled nebo pro odlišení prostředku. Toto barvivo je možno přidávat také k roztoku účinné látky nebo k vodné disperzi hydrofobního materiálu. Barvivo je například možno přidat k prostředku Aquacoat při použití disperze barviva v alkoholu nebo v propylenglykolu, mimo to je možno přidávat také mleté hliní-

kové laky nebo oxid titaničitý. Je možno použít jakýkoliv vhodný postup pro zbarvení prostředků podle vynálezu. Vhodné složky pro zabarvení prostředku v případě, že se užije vodná disperze akrylového polymeru, jsou oxid titaničitý a barevné pigmenty, například na bázi oxida železitého. Při zařazení pigmentů však dochází ke zvýšení retardujícího účinku vytvořeného povlaku.

5

Hydrofobní materiál spolu se změkčovadlem je možno nanášet na substrát, který obsahuje účinnou látku formou postřiku při použití jakéhokoliv vhodného známého zařízení. Ve výhodném provedení se používá Wursterův systém s vířivou vrstvou, do jehož spodní části se přivádí proud vzduchu, který vytváří ze základního materiálu jádra vířivou vrstvu a napomáhá sušení povlaku z akrylového polymeru. Nanáší se s výhodou dostatečné množství hydrofobního materiálu pro dosažení předem určené rychlosti uvolňování účinné látky po vystavení prostředku účinku různých vodních prostředí, například žaludeční šťávy. Nanesené množství bude záviset na fyzikálních vlastnostech účinné látky, na způsobu přidávání změkčovadla a podobně. Po vytvoření povlaku z hydrofobního materiálu je popřípadě možno nanést ještě další krycí povlak, například při použití prostředku Opadry. Tento krycí povlak obvykle slouží k zábraně shlukování kuliček.

10

15

Uvolňování účinné látky z prostředku podle vynálezu s řízeným uvolňováním je možno dále upravit například přidáním jednoho nebo většího počtu látek, modifikujících rychlosť uvolňování nebo také tak, že se povlakem upraví průchody. Poměr hydrofobního materiálu k materiálu, rozpustnému ve vodě, se stanoví mimo jiné na základě požadované rychlosti uvolňování a na základě rozpustnosti zvolených materiálů.

20

25

Z látek, které mohou modifikovat rychlosť uvolňování a které mohou vytvořit průchody, je možno uvést organické nebo anorganické materiály, které mohou být rozpuštěny, extrahovány nebo vyluhovány z vytvořeného povlaku za podmínek použití prostředku. Může jít například o některé hydrofilní materiály, jako je hydroxypropylmethylcelulóza.

Povlaky podle vynálezu pro řízené uvolňování účinné látky mohou také obsahovat činidla, podporující otěr, jako jsou škroby a gumy.

30

Mimo to mohou povlaky podle vynálezu pro řízené uvolňování obsahovat také materiály, které mohou vytvářet v prostředí, v němž je prostředek použit, mikroporézní vrstvy, může jít například o polykarbonáty, tvořené lineárními polyestery kyseliny uhličité, v jejichž polymerním řetězci se opakují zbytky kyseliny uhličité.

35

Činidlem pro modifikaci rychlosťi uvolňování může také být semipermeabilní polymer.

V některých výhodných provedeních se činidlo pro modifikace uvolňování volí ze skupiny hydroxypropylmethylcelulóza, laktóza, stearáty kovů a směsi těchto látek.

40

Povlaky pro řízené uvolňování účinné látky mohou také obsahovat výstupní prostředky, například alespoň jeden průchod, otvor a podobně. Tyto výstupní prostředky je možno vytvořit způsoby podle US patentových spisů 3845770, 3916889, 4063064 a 4088864. Průchod může mít jakýkoliv tvar, může mít například průřez kruhový, trojúhelníkový, čtvercový, eliptický nebo nepravidelný.

Složení matrice

50

V dalších provedeních vynálezu se dosahuje řízeného uvolňování s použitím matrice pro řízené uvolňování, která tvoří povlak. Vynález zahrnuje také tablety pro řízené uvolňování, obsahující opioidní látku a částice antagonistické látky, opatřené povlakem, v jehož důsledku se antagonistická látká stává v podstatě neuvolnitelnou, přičemž opioidní látku a antagonistická látku jsou dispergovány v matrici pro řízené uvolňování, která zajistí in vitro rychlosť rozpouštění opioidní látky ve výhodném rozmezí, v závislosti na pH nebo nezávisle na hodnotě pH. Materiály, vhodné pro zařazení do matrice budou záviset na způsobu, jímž bude matrice připravována.

Matrice ve farmaceutickém prostředku, který obsahuje opioidní látku a v podstatě neuvolnitelnou antagonistickou látku, opatřenou příslušným povlakem, může obsahovat:

5 Hydrofilní a/nebo hydrofobní materiály, například gumy, ethery celulózy, akrylové pryskyřice nebo materiály, odvozené od proteinů, zásadně je možno použít jakýkoliv farmaceuticky přijatelný hydrofobní nebo hydrofilní materiál, při jehož použití je možno dosáhnout řízeného uvolňování účinné látky z prostředku podle vynálezu.

10 Poživatelné, substituované nebo nesubstituované uhlovodíky s dlouhým řetězcem o 8 až 50, zvláště 12 až 40 atomech uhlíku, jako jsou mastné kyseliny, mastné alkoholy, glycerylestery mastných kyselin, minerální a rostlinné oleje a vosky, stearylalkohol a polyethylenglykoly.

15 Z uvedených polymerů jsou výhodné akrylové polymery, zvláště eudragit RSPO, ethery celulózy, zvláště hydroxylalkylcelulózy a karboxylalkylcelulózy. Farmaceutický prostředek pro perorální podání může obsahovat 1 až 80 % hmotnostních alespoň jednoho hydrofilního nebo hydrofobního materiálu.

20 V případě, že hydrofobním materiálem je uhlovodík jde s výhodou o uhlovodík s teplotou tání v rozmezí 25 až 90 °C. Z materiálů, odvozených od uhlovodíků s dlouhým řetězcem, jsou zvláště výhodné mastné (alifatické) alkoholy. Farmaceutický prostředek pro perorální podání může obsahovat až 60 % hmotnostních alespoň jednoho poživatelného uhlovodíku s dlouhým řetězcem.

25 Farmaceutický prostředek pro perorální podání s výhodou obsahuje až 60 % hmotnostních alespoň jednoho polyalkylenglykolu.

Hydrofobní materiál se s výhodou volí ze skupiny alkylcelulóza, polymery a kopolymeru kyseliny akrylové a methakrylové, šelak, zein, hydrogenovaný ricinový olej, hydrogenovaný rostlinný olej nebo směsi těchto láttek. V některých výhodných provedeních vynálezu je možno akrylové polymery volit ze skupiny kopolymeru kyseliny akrylové a methakrylové, methylmethakrylatové kopolymeru, ethoxyethylmethakrylaty, kyanoethylmethakrylat, kyselina polyakrylová, kyselina polymethakrylová, kopolymer kyseliny methakrylové a alkylamidu, polymethylmethakrylat, polymethakrylat, kopolymer polymethylmethakrylatu, polyakrylamid, kopolymer aminoalkylmethakrylatu, anhydrid kyseliny polymethakrylové a kopolymer glycidylmethakrylatu. V dalších provedeních se hydrofobní materiály mohou volit z hydroxylalkylcelulóz, jako je hydroxypropylmethakrylát, použit je možno také směsi všech uvedených materiálů.

30 Výhodným hydrofobním materiálem je ve vodě neropustný materiál s více nebo méně vyjádřenou hydrofilní a/nebo hydrofobní tendencí. Hydrofobní materiály, použitelné pro účely vynálezu, mají s výhodou teplotu tání 30 až 200 a zvláště 45 až 90 °C. Hydrofobním materiálem může být specificky látka ze skupiny přírodní nebo syntetické vosky, mastné alkoholy, jako lauryl-, myristyl-, stearyl-, cetyl- nebo s výhodou cetostearylalkohol, dále mastné kyseliny včetně esterů, glyceridy mastných kyselin, a to mono-, di- i triglyceridy, hydrogenované tuky, uhlovodíky, normální vosky, kyselina stearová, stearylalkohol a další hydrofobní a hydrofilní materiály s uhlovodíkovou kostrou. Vhodnými vosky jsou například včelí vosk, vosk z ricinového oleje a karnaubový vosk. Pro účely vynálezu je vhodná voskovitá látka, která je za běžných teplot v pevném stavu a má teplotu tání v rozmezí 30 až 100 °C.

50 Vhodné hydrofobní materiály, které je možno využít pro účely vynálezu, zahrnují substituované nebo nesubstituované poživatelné uhlovodíky s dlouhým řetězcem o 80 až 50, zvláště 12 až 40 atomech uhlíku, jako jsou mastné kyseliny, mastné alkoholy, glycerylestery mastných kyselin, minerální a rostlinné oleje a přírodní a syntetické vosky. Výhodné jsou uhlovodíky s teplotou tání v rozmezí 25 až 90 °C. Pro některá provedení jsou výhodnými látkami mastné (alifatické) alkoholy. Farmaceutický prostředek pro perorální podání může obsahovat až 60 % hmotnostních alespoň jedné látky, odvozené od uhlovodíku s dlouhým řetězcem.

S výhodou matrice obsahuje kombinaci dvou nebo většího počtu hydrofobních materiálů. V případě, že jsou přítomny další hydrofobní materiály, volí se tyto materiály s výhodou ze skupiny přírodní a syntetické vosky, mastné kyseliny, mastné alkoholy a směsi těchto látek. Jako příklady je možno uvést vcelí vosk, karnaubový vosk, kyselinu stearovou a stearylalkohol.

Příkladem specifického provedení matrice může být matrice, která obsahuje alespoň jednu ve vodě rozpustnou hydroxyalkylcelulózu, alespoň jeden alifatický alkohol o 12 až 36, s výhodou 14 až 22 atomech uhlíku a popřípadě alespoň jeden polyalkylenglykol. Hydroxyalkylcelulózou je s výhodou hydroxyalkylcelulóza o 1 až 6 atomech uhlíku, jako hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza a zvláště hydroxyethylcelulóza. Množství hydroxyalkylcelulózy ve farmaceutickém prostředu pro perorální podání bude určováno požadovanou rychlosí uvolňování opioidní látky. Alifatickým alkoholem může být například laurylalkohol, myristylalkohol nebo stearylalkohol. Ve zvláště výhodných provedeních je však alifatickým alkoholem cetylalkohol nebo cetostearylalkohol. Množství alifatického alkoholu ve farmaceutickém prostředu bude stejně jako svrchu určováno požadovanou rychlosí uvolňování opioidní látky. Toto množství bude také záviset na tom, zda farmaceutický prostředek obsahuje nebo neobsahuje polyalkylenglykol. V případě, že farmaceutický prostředek polyalkylenglykol neobsahuje, obsahuje tento prostředek s výhodou 20 až 50 % hmotnostních alespoň jednoho alifatického alkoholu. V případě, že farmaceutický prostředek polyalkylenglykol obsahuje, pak tvoří hmotnost alifatického alkoholu a polyalkylenglyku společně s výhodou 20 až 50 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost farmaceutického prostředu pro perorální podání.

Podle jednoho z možných provedení určuje poměr hydroxyalkylcelulózy nebo akrylové pryskyřice k množství alifatického alkoholu nebo polyalkylenglyku do značné míry rychlosí uvolňování opioidní látky z farmaceutického prostředu. Hmotnostní poměr hydroxyalkylcelulózy ke směsi alifatického alkoholu a polyalkylenglyku se s výhodou pohybuje v rozmezí 1:2 až 1:4, zvláště 1:3 až 1:4.

Použitým polyalkylenglykolem může být například polypropylenglykol nebo zvláště polyethyleneglykol. Průměrná číselná molekulová hmotnost použitého polyalkylenglyku se s výhodou pohybuje v rozmezí 1000 až 15 000, zvláště v rozmezí 1500 až 12 000.

Další vhodná matrice pro řízené uvolňování může obsahovat alkylcelulózu, zvláště ethylcelulózu, alifatický alkohol o 12 až 36 atomech uhlíku a popřípadě polyalkylenglykol.

Podle dalšího výhodného provedení obsahuje matrice farmaceuticky přijatelnou kombinaci alespoň dvou hydrofobních materiálů:

Kromě svrchu uvedených složek může matrice pro řízené uvolňování obsahovat ještě vhodné množství dalších materiálů, jako jsou ředitla, kluzné látky, pojiva, pomocné látky pro granulaci, barviva, látky pro úpravu chuti a podobně, tak jak jsou běžně užívány ve farmaceutickém průmyslu.

45 Způsob výroby kuliček na bázi matrice

Aby bylo možno usnadnit přípravu farmaceutických prostředků v pevné formě s řízeným uvolňováním účinné látky podle vynálezu, je možno použít jakýkoliv způsob přípravy matrice. Je například možno postupovat tak, že se a) vytvoří granule, obsahující alespoň jednu ve vodě rozpustnou hydroxyalkylcelulózu a opioidní látku nebo její sůl, b) granule s obsahem hydroxyalkylcelulózy se smísí s alespoň jedním alifatickým alkoholem o 12 až 36 atomech uhlíku a c) granulát se popřípadě slisuje nebo jinak zpracovává na požadovaný tvar. Granulát se s výhodou připraví granulací směsi hydroxyalkylcelulózy a opioidní látky za vlnka s použitím vody. Ve zvláště výhodném provedení tohoto postupu se užije množství vody, které s výhodou odpovídá 1,5 až 5násobku, zvláště 1,75 až 3,5násobku suché hmotnosti opioidní látky.

Podle ještě dalšího možného provedení je možno použít sféronizační činidlo spolu s účinnou složkou, takže vznikají sféroidní útvary. Výhodná je mikrokristalická celulóza. Vhodným typem mikrokristalické celulózy je například materiál, dodávaný pod názvem Avicel PH 101 (FMC Corporation). V těchto provedeních mohou sféroidní útvary kromě účinné látky a sféronizačního činidla obsahovat ještě pojivo. Vhodná pojiva jsou známa, jde například o ve vodě rozpustné polymery s nízkou viskozitou. Výhodné jsou zejména ve vodě rozpustné nižší hydroxyalkylcelulózy, například hydroxypropylcelulóza. Mimo to nebo místo toho mohou sféroidní útvary obsahovat ještě ve vodě nerozpustný polymer, zejména akrylový polymer, akrylový kopolymer, například kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu nebo ethylcelulózu. V těchto provedeních bude povlak pro řízené uvolňování obvykle obsahovat hydrofobní materiál, například a) vosk, a to jako takový nebo ve směsi s mastným alkoholem nebo b) šelak nebo zein.

Matrice, připravená vytlačováním z taveniny

Matrice pro řízené uvolňování je možno také připravit granulací z taveniny nebo vytlačováním z taveniny, pokud tato technika nepoškodí integritu antagonistické látky ve v podstatě neuvolnitelné formě, která je přidávána při přípravě matrice, tak aby nedošlo po podání farmaceutického prostředku k uvolnění antagonistické látky do žaludečního a střevního systému. Je také možno postupovat tak, že se z taveniny vytlačuje pouze materiál, obsahující opioidní látku a výsledný produkt se pak mísi s antagonistickou látkou ve v podstatě neuvolnitelné formě. Obvykle se postupuje tak, že se roztaví pevný hydrofobní materiál, který je za běžných podmínek v pevném stavu, například vosk a přidá se prášková účinná látka. K dosažení lékové formy se zpomaleným uvolňováním může být nezbytné přidat další hydrofobní látku, například ethylcelulózu nebo ve vodě nerozpustný akrylový polymer do roztavené směsi hydrofobního materiálu typu vosku. Příklady prostředků se zpomaleným uvolňováním účinné látky připravených granulací z taveniny je možno nalézt v US 4861598.

Dalším hydrofobním materiélem může být jedna nebo větší počet voskovitých, ve vodě nerozpustných, termoplastických látek, které mohou být smíseny s jednou nebo větším počtem voskovitých termoplastických látek, které jsou méně hydrofobní než svrchu uvedené ve vodě nerozpustné voskovité látky. Aby bylo možno dosáhnout stálé rychlosti uvolňování, měly by být jednotlivé voskovité látky v podstatě nedegradovatelné a nerozpustné v žaludeční a střevní šťávě v průběhu počáteční fáze uvolňování. Vhodnými ve vodě nerozpustnými voskovitými látkami jsou látky, jejichž rozpustnost ve vodě je nižší než přibližně 1:5000 (jde o hmotnostních poměr).

Kromě svrchu uvedených složek může matrice pro zpomalené uvolňování obsahovat ještě vhodné množství dalších materiálů, jako jsou ředitla, kluzné látky, pojiva, pomocné prostředky pro granulaci, barviva, látky pro úpravu chuti a podobně, množství těchto přídatných materiálů má být dostatečné pro dosažení požadovaného účinku farmaceutického prostředku. Tyto prostředky mohou být obsaženy v množství až 50 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost částicového materiálu.

Specifické příklady farmaceuticky přijatelných nosičů a pomocných látek pro použití v lékových formách pro perorální podání je možno nalézt v příručce Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

Částice, připravené vytlačováním z taveniny

Příprava matrice podle vynálezu vytlačováním z taveniny může zahrnovat například mísení opioidní analgetické látky s alespoň jedním hydrofobním materiélem a s výhodou s dalším hydrofobním materiélem až do vzniku homogenní směsi. Tato homogenní směs se pak zahřívá alespoň na teplotu, dostatečnou ke zméknutí směsi do té míry, aby ji bylo možno vytlačovat. Výsledná homogenní směs se tak vytlačuje na provazce, které se s výhodou chladí a pak rozřežou na částice jakýmkoliv známým způsobem. Výsledné částice se pak mísi s částicemi antagonistické látky,

které jsou opatřeny povlakem, který je činí v podstatě neuvolnitelnými. Výsledná směs se pak dělí na jednotlivé dávky. Vytlačené částice mají s výhodou průměr 0,1 až 5 mm a mohou zajistit prodloužené uvolňování opioidní látky po dobu 8 až 24 hodin.

- 5 Další možný postup pro přípravu matrice z taveniny vytlačováním spočívá v tom, že se do vytlačovacího zařízení přímo přídá odměřené množství hydrofobního materiálu, účinné látky a popřípadě pojiva, homogenní směs se zahřeje a pak vytlačí na provazce, které se zchladí a rozřežou na částice s průměrem 0,1 až 12 mm a tyto částice se smísí s částicemi antagonistické látky, opatřené povlakem, načež se směs rozdělí na jednotlivé dávky. Tímto způsobem je možno dosáhnout relativně kontinuálního způsobu výroby prostředku.

10 Výstupní otvor vytlačovacího zařízení je možno nastavit tak, aby bylo možno změnit tloušťku vytlačovaných provazců. Mimo to nemusí být otvor kruhový, může mít tvar podlouhlý, pravoúhlý a podobně. Vzniklé provazce je možno rozdělit na částice při použití horkého drátu, čepele 15 a podobně.

15 Vytlačený systém může mít například formu granulátu, sféroidních útvarů nebo pelet v závislosti na výstupním otvoru vytlačovacího zařízení. Tento systém bude tedy obsahovat větší počet jednotek, obvykle podobných rozměrů a/nebo podobného tvaru, tyto jednotky budou obsahovat jednu nebo větší počet účinných látek a jednu nebo větší počet pomocných látek a s výhodou budou obsahovat hydrofobní materiál, jak již bylo svrchu popsáno. Velikost častic bude obvykle 20 v rozmezí 0,1 až 12 mm délky při průměru 0,1 až 5 mm. Mimo to mohou mít vytlačené materiály jakýkoliv geometrický tvar v uvedeném rozmezí délky a šířky. Vytlačený materiál je také možno jednoduše rozřezat na požadovanou délku a pak rozdělit na jednotky, obsahující určitou dávku 25 účinné látky, aniž by bylo zapotřebí použít sféronizační stupeň.

30 Podle jednoho z výhodných provedení je možno farmaceutický prostředek pro perorální podání připravit tak, že se účinné množství častic, získaných vytlačováním, uloží do kapsle. Může jít například o želatinovou kapsli, která pak bude obsahovat dostatečné množství účinné látky pro požadovaný účinek po podání a po styku se žaludeční šťávou.

35 Podle dalšího výhodného provedení se vytlačené částice smísí s částicemi antagonistické látky, opatřenými povlakem a pak se společně lisují na tablety pro perorální podání při použití běžného tabletovacího stroje. Postupy pro výrobu lisovaných a odlévaných tablet, kapslí z tvrdé a měkké želatiny a pilulek, je možno nalézt v příručce Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, ed.), 1553–1593, 1980.

40 Podle ještě dalšího výhodného provedení se povlečené částice s obsahem antagonistické látky přidávají v průběhu vytlačování a vytlačený materiál se pak tvaruje na tablety podle dokumentu US 4 957 681 (Klimesch a další).

45 Vytlačené částice, upravené pro prodloužené uvolňování účinné látky, je ještě možno opatřit povlakem nebo je možno opatřit povlakem želatinové kapsle, přičemž může jít o povlak pro zpomalené uvolňování účinných látek. Takové povlaky s výhodou opět obsahují dostatečné množství hydrofobního materiálu, takže hmotnost povlaku je v rozmezí 2 až 30 % hmotnostních nebo i více v závislosti na fyzikálních vlastnostech použití opioidní látky a zejména na požadované rychlosti uvolňování této látky.

50 Farmaceutické prostředky podle vynálezu, které obsahují vytlačený materiál, mohou dále obsahovat směs častic, vytlačených z taveniny a obsahujících jednu nebo větší počet účinných látek v zapouzdřeném stavu. Mimo to mohou tyto prostředky obsahovat ještě určité množství opioidní látky pro okamžité uvolnění k dosažení rychlého účinku. Opioidní látka pro okamžité uvolnění může být do prostředku zařazena například ve formě samostatných pelet, přidaných do želatinové kapsle nebo může být uložena jako povlak na povrch častic po výrobě příslušné lékové formy, například opatřené povlakem pro řízené uvolňování nebo uložených do matrice pro řízené uvol-

ňování. Prostředky podle vynálezu mohou také obsahovat směs kuliček s řízeným uvolňováním a částicový materiál, získaný vytlačováním pro dosažený požadovaný výsledek.

5 Farmaceutický prostředek podle vynálezu po podání a po styku s žaludeční šťávou a pak se střevní šťávou s výhodou pomalu uvolňuje opioidní látku. Profil uvolňování je možno měnit například změnou množství retardující složky, zejména hydrofobního materiálu, změnou množství změkčovadla v poměru k hydrofobnímu materiálu, přídavkem dalších složek nebo pomocných látek, změnou způsobu zpracování a podobně.

10 10 V jiných provedeních vynálezu se vytlačovaný materiál připraví bez opioidní látky a/nebo bez antagonistické látky a tyto látky se přidávají až k vytlačenému materiálu. V takovém prostředku budou účinné látky smíseny s vytlačenou matricí a výslednou směs pak bude možno tabletovat za vzniku prostředku, který bude pomalu uvolňovat opioidní látku. Prostředky tohoto typu mohou být výhodné například v případě, že je účinná látka citlivá na teploty, které je nutno užít pro změkčení hydrofobního materiálu a/nebo retardujícího materiálu.

15 15 Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

20

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

25

V příkladu 1 se připravuje antagonistická látka ve v podstatě neuvolnitelné formě, jde o naltrexon HCl, který se v této formě připravuje tak, že se částice opatří povlakem, který způsobí praktickou neuvolnitelnost antagonistické látky.

Složení farmaceutického prostředku je uvedeno v následující tabulce:

Složka	Množství/jednotka (mg)
Základní směs	
Naltrexon HCl	5,0
Kuličky cukru 30/35 mesh	50,0
Opadry White Y-5-7068	2,5
Čištěná voda	42,5*
Povlak	
Opadry White Y-5-7068	3,02
Čištěná voda	17,11*
Povlak pro zpracování antagonistické látky na neúvolnitelnou formu	
Eudragit RS30D (sůchá hmotnost)	12,10
Triethylcitrát	2,42
Mastek	4,84
Čištěná voda	49,21*
Konečný povlak	
Opadry White Y-5-7068	4,12
Čištěná voda	23,35*
Celkem	84,0

* Zůstává v produktu pouze jako zbytková voda

5. Způsob výroby

1. Příprava roztoku: Naltrexon HCl se rozpustí v čištěné vodě. Po rozpuštění se přidá Opadry White a směs se míchá až do vzniku homogenní disperze.
- 10 2. Nanesení disperze na kuličky: Disperze se nanáší na cukrové kuličky v zařízení pro povlékání kuliček s vířivou vrstvou.
- 15 3. Tvorba povlaku: Roztok pro povlékání se připraví tak, že se Opadry White disperguje v čištěné vodě. Tato disperze se pak nanese na cukrové kuličky, na které je již nanesen Naltrexon HCl v zařízení pro povlékání s vířivou vrstvou.
4. Retardující povlak: Roztok pro tvorbu retardujícího povlaku se připraví tak, že se smísí Eudragit RS30D, Triethylcitrát, mastek a čištěná voda. Disperze se pak nanese na kuličky s povlakem z předchozího stupně při použití zařízení s vířivou vrstvou.

5. Konečný povlak: Roztok pro tvorbu konečného povlaku se připraví dispergováním Opadry White v čištěné vodě. Disperze se nanese na kuličky s obsahem naltrexonu v neuvolnitelné formě při použití zařízení s vířivou vrstvou.
- 5 6. Vytvrzení: Kuličky se vytvrdí v průběhu přibližně 48 hodin při teplotě 45 °C.

Příklad 2

- 10 V příkladu 2 se připraví antagonistická látka naltrexon HCl ve formě granulátu. Granulát je tvořen naltrexon HCl dispergovaným v matrici, která činí účinnou látku v podstatě neuvolnitelnou. Složení granulátu je uvedeno v následující tabulce.

Složka	Množství/jednotka (mg)
Naltrexon HCl	5,0
Hydrogenfosforečnan vápenatý	53,0
Polylaktidglykolidový kopolymer (PLGA), molekulová hmotnost 100 000	12,0
Ethylacetát	*
Celkem	70,0

- * Ethylacetát se užije jako prostředí pro nanášení polymeru PLGA
- 15 Způsob výroby
1. Příprava roztoku: PLGA se rozpustí za míchání v ethylacetátu.
 - 20 2. Granulace: Naltrexon HCl a hydrogenfosforečnan vápenatý se uloží do zařízení s vířivou vrstvou a směs se granuluje při použití svrchu připraveného roztoku ve formě postřiku.

- 25 Příklad 3
- V příkladu 3 se připravuje neuvolnitelná formá antagonistické látky naltrexonu HCl ve formě vytlačovaných pelet. Složení pelet je uvedeno v následující tabulce.

Složka	Množství/jednotka (mg)
Naltrexon HCl	5,0
Éudragit RSPO	180,0
Stearylalkohol	55,0
Celkem	240,0

Způsob výroby

1. Mletí: Vločky stearylalkoholu se nechají projít rázovým mlýnem.
- 5 2. Mísení: Naltrexon HCl, Eudragit a mletý stearylalkohol se smísí v mísicím zařízení s dvojitým šnekem.
3. Vytlačování: Materiál se kontinuálně přivádí do vytlačovacího zařízení s dvojitým šnekem a vytlačené provazce se ukládají na běžící pás.
- 10 4. Chlazení: Provazce se nechají zchladnout na běžícím pásu.
5. Zpracování na pelety: Zchlazené provazce se rozřezou na pelety při použití příslušného zařízení.
- 15 6. Prosévání: Pelety se prosévají a pelety s požadovaným rozměrem se oddělí.

Příklad 4

20 Tablety s řízeným uvolňováním hydrocodonbitartrátu s kuličkami s obsahem naltrexonu HCl.

Složka	Množství/jednotka (mg)
Hydrocodonbitartrát	30,0
Stearylalkohol	44,0
Bezvodý práškový hydrogenfosforečnan vápenatý	62,0
Mikrokryrstalická celulóza	62,0
Glycerylbehenát	20,0
Kuličky naltrexonu HCl z příkl. 1	84,0
Stearan hořečnatý	2,0
Opadry Red	10,0
Čištěná voda	56,7*
Celkem	314,0

* Zbývá v produktu pouze jako zbytková voda

25 Způsob výroby

1. Mletí: Vločky stearylalkoholu se nechají projít oscilačním mlýnem.
- 30 2. Mísení: Smísí se hydrocodonbitartrát, mletý stearylalkohol, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokryrstalická celulóza a glycerolbehenát v mísicím zařízení s dvojitým šnekem.
3. Vytlačování: Materiál se kontinuálně přivádí do vytlačovacího zařízení s dvojitým šnekem a výsledný materiál se uloží na běžící pás.
- 35 4. Chlazení: Vytlačený materiál se nechá zchladnout na běžícím pásu.
5. Mletí: Zchlazený vytlačený materiál se mele v oscilačním mlýnu.

6. Mísení: Smísí se mletý vytlačený materiál, kuličky naltrexonu HCl z příkladu 1 a stearan hořečnatý.
- 5 7. Lisování: Výsledný granulát se lisuje při použití tabletovacího lisu.
8. Povlékání: Připraví se roztok pro tvorbu povlaku dispergováním Opadry v čištěné vodě a nanesením disperze na jádra tablet.

10

Příklad 5

Tablety s řízeným uvolňováním hydrocodonbitartrátu s granulátem s obsahem naltrexonu HCl

Složka	Množství/jednotka (mg)
Hydrocodonbitartrát	30,0
Stearylalkohol	44,0
Práškový bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	62,0
Mikrokystalická celulóza	62,0
Glycerolbehenát	20,0
Granulát naltrexonu HCl z příkladu 2	70,0
Stearan hořečnatý	2,0
Opadry Red	10,0
Čištěná voda	56,7*
Celkem	300,0

15

* Zůstává v produktu pouze jako zbytková voda

Způsob výroby

1. Mletí: Vločky stearylalkoholu se nechají projít oscilačním mlýnem.

20

2. Mísení: Smísí se hydrocodonbitartrát, mletý stearylalkohol, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokystalická celulóza a glycerolbehenát v mísicím zařízení s dvojitým šnekem.

25

3. Vytlačování: Směs se kontinuálně přivádí do vytlačovacího zařízení s dvojitým šnekem a výsledný teplý materiál se uloží na běžící pás.

4. Chlazení: Vytlačený materiál se nechá zchladnout na běžícím pásu.

5. Mletí: Zchlazený vytlačený materiál se mele při použití oscilačního mlýnu.

30

6. Mísení: Smísí se mletý vytlačený materiál, granulát naltrexonu HCl z příkladu 2 a stearan hořečnatý.

7. Lisování: Výsledný granulát se lisuje při použití tabletovacího lisu.
8. Povlékání: Roztok pro povlékání se připraví dispergováním Opadry v čištěné vodě a nanesením disperze na jádra tablet.

5

Příklad 6

Tablety s řízeným uvolňováním oxycodonu HCl s kuličkami naltrexonu HCl

Složka	Množství/jednotka (mg)
Oxycodon HCl	20,00
Laktóza sušená rozprašováním	59,25
Polyvinylpyrrolidon	5,00
Eudragit RS30D (suchá hmotnost)	10,00
Triacetin	2,00
Stearylalkohol	25,00
Mastek	2,50
Stearan hořečnatý	1,25
Kuličky naltrexonu HCl z příkladu 1	84,00
Opadry Pink	6,00
Čištěná voda	34,00*
Celkem	215,00

10

* Zůstává v produktu pouze jako zbytková

Způsob výroby

15

- Příprava roztoku: Eudragit se za míchání zméká přidáním triacetinu.
- Granulace: Oxycodon HCl, laktóza sušená rozprašováním a polyvinylpyrrolidon se uloží do granulačního zařízení s vířivou vrstvou a směs se zvlhčí svrchu uvedeným roztokem.
- Mletí: Granulát se nechá projít rotačním mlýnem.
- Sušení: Granulát se suší v případě příliš vysokého obsahu vody.
- Přidání vosku: Stearylalkohol se rozpustí a přidá ke svrchu uvedenému granulátu za míchání.
- Chlazení: Granulát smísený s voskem se suší v zařízení s vířivou vrstvou.
- Mletí: Zchlazený granulát s obsahem vosku se nechá projít rotačním mlýnem.
- Mísení: Smíší se granulát s obsahem vosku, mastek, stearan hořečnatý a kuličky naltrexonu HCl z příkladu 1.

20

25

30

9. Lisování: Výsledný granulát se lisuje při použití tabletovacího lisu.
10. Povlékání: Připraví se disperze pro tvorbu povlaku dispergováním Opadry v čistěné vodě
5 a disperze se nanese na jádra tablet.

Příklad 7

- 10 Tablety s obsahem oxycodonu HCl s řízeným uvolňováním s granulátem naltrexonu HCl

Složka	Množství/jednotka (mg)
Oxycodon HCl	20,00
Laktóza sušená rozprašováním	59,25
Polyvinylpyrrolidon	5,00
Eudragit RS30D (suchá hmotnost)	10,00
Triacetin	2,00
Stearylalkohol	25,00
Mastek	2,50
Stearan hořečnatý	1,25
Granulát naltrexonu HCl z příkladu 2	70,00
Opadry Pink	6,00
Čistěná voda	34,00*
Celkem	215,00

* Zůstává v produktu pouze jako zbytková

- 15 1. Příprava roztoku: Eudragit se za míchání zmékčí přidáním triacetinu.
2. Granulace: Oxycodon HCl, laktóza sušená rozprašováním a polyvinylpyrrolidon se uloží do granulačního zařízení s vířivou vrstvou a směs se zvlhčí svrchu uvedeným roztokem.
- 20 3. Mletí: Granulát se nechá projít rotačním mlýnem.
4. Sušení: Granulát se suší v případě příliš vysokého obsahu vody.
- 25 5. Přidání vosku: Stearylalkohol se rozpustí a přidá ke svrchu uvedenému granulátu za míchání.
6. Chlazení: Granulát smísený s voskem se suší v zařízení s vířivou vrstvou.
- 30 7. Mletí: Zchlazený granulát s obsahem vosku se nechá projít rotačním mlýnem.
8. Mísení: Smísí se granulát s obsahem vosku, mastek, stearan hořečnatý a granulát naltrexonu HCl z příkladu 2.
- 35 9. Lisování: Výsledný granulát se lisuje při použití tabletovacího lisu.

10. Povlékání: Připraví se disperze pro tvorbu povlaku dispergováním Opadry v čistěné vodě a disperze se nanese na jádra tablet.

5

Příklad 8

Kapsle s řízeným uvolňováním hydromorphonu HCl s vytlačovanými peletami naltrexonu HCl

Sloužka	Množství/jednotka (mg.)
Hydromorphon HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Ethylcelulóza	4,5
Stearylalkohol	27,0
Pelety naltrexonu HCl z příkladu 3	240,0
Kapsle z tvrdé želatiny	
Celkem	360,0

10 Způsob výroby

1. Mletí: Vločky stearylalkoholu se nechají projít rázovým mlýnem.
2. Mísení: Smísí se hydromorphon HCl, eudragit, ethylcelulóza a mletý stearylalkohol při použití zařízení s dvojitým šnekem.
3. Vytlačování: Směs se kontinuálně přivádí do vytlačovacího zařízení s dvojitým šnekem a vytlačené provazce se ukládají na běžící pás.
4. Chlazení: Provazce se nechají zchladnout na běžícím pásu.
5. Zpracování na pelety: Provazce se rozřežou na pelety pomocí příslušného zařízení.
6. Prosévání: Pelety se prosévají a podíl s požadovanými rozměry se oddělí.
7. Uložení do kapslí: Pelety s obsahem hydromorphon HCl v množství 120 mg a pelety naltrexonu HCl z příkladu 3 v množství 240 mg se uloží do kapslí z tvrdé želatiny.

25

Příklad 9

Tablety s řízeným uvolňováním hydrocodonbitartrátu s kuličkami naltrexonu HCl.

Složka	Množství/jednotka (mg)
Hydrocodonbitartrát	30,0
Stearylalkohol	44,0
Bezvodý práškový hydrogenfosforečnán vápenatý	62,0
Mikrokryrstalická celulóza	62,0
Glycerylbehenát	20,0
Kuličky naltrexonu HCl z příkl. 1	84,0
Stearan hořečnatý	2,0
Opadry Réd	10,0
Čištěná voda	56,7*
Celkem	314,0

* Zbývá v produktu pouze jako zbytková voda

Způsob výroby

1. Mletí: Vločky stearylalkoholu se nechají projít oscilačním mlýnem.
2. Mísení: Smísí se hydrocodonbitartrát, mletý stearylalkohol, bezvodý hydrogenfosforečnán vápenatý, mikrokryrstalická celulóza a glycerolbehenát v mísicím zařízení s dvojitým šnekem.
3. Vytlačování: Materiál se kontinuálně přivádí do vytlačovacího zařízení s dvojitým šnekem a výsledný materiál se uloží na běžící pás.
4. Chlazení: Vytlačený materiál se nechá zchladnout na běžícím pásu.
5. Mletí: Zchlazený vytlačený materiál se mele v oscilačním mlýnu.
6. Mísení: Smísí se mletý vytlačený materiál, kuličky naltrexonu HCl z příkladu 1 a stearan hořečnatý.
7. Lisování: Výsledný granulát se lisuje při použití tabletovacího lisu.
8. Povlékání: Připraví se roztok pro tvorbu povlaku dispergováním Opadry v čištěné vodě a nanesením disperze na jádra tablet.

Příklad 10

Tablety s řízeným uvolňováním hydrocodonbitartrátu s granulátem s obsahem naltrexonu HCl

Složka	Množství/jednotka (mg)
Hydrocodonbitartrát	30,
Stearylalkohol	44,0
Práškový bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	62,0
Mikrokryštatická celulóza	62,0
Glycerolbehenát	20,0
Granulát naltrexonu HCl z příkladu 2	70,0
Stearan hořečnatý	2,0
Opadry Red	10,0
Čištěná voda	56,7*
Celkem	300,5

* Zůstává v produktu pouze jako zbytková voda

Způsob výroby

- 10 1. Mletí: Vločky stearylalkoholu se nechají projít oscilačním mlýnem.
2. Mísení: Smísí se hydrocodonbitartrát, mletý stearylalkohol, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokryštatická celulóza a glycerolbehenát v mísicím zařízení s dvojitým šnekem.
- 15 3. Vytlačování: Směs se kontinuálně přivádí do vytlačovacího zařízení s dvojitým šnekem a výsledný teplý materiál se uloží na běžící pásmu.
4. Chlazení: Vytlačený materiál se nechá zchladnout na běžícím pásu.
- 20 5. Mletí: Zchlazený vytlačený materiál se mele při použití oscilačního mlýnu.
6. Mísení: Smísí se mletý vytlačený materiál, granulát naltrexonu HCl z příkladu 2 a stearan hořečnatý.
- 25 7. Lisování: Výsledný granulát se lisuje při použití tabletovacího lisu.
8. Povlékání: Roztok pro povlékání se připraví dispergováním Opadry v čištěné vodě a nanesene-
ním disperze na jádra tablet.

Příklad 11

Tablety s řízeným uvolňováním oxycodonu HCl s kuličkami naltrexonu HCl

Složka	Množství/jednotka (mg)
Oxycodon HCl	20,00
Laktóza sušená rozprašováním	58,75
Polyvinylpyrrolidon	5,00
Eudragit RS30D (suchá hmotnost)	10,00
Triacetin	2,00
Stearylalkohol	25,00
Mastek	2,50
Stearan hořečnatý	1,25
Kuličky naltrexonu HCl z příkladu 1	84,00
Opadry Pink	6,00
Čištěná voda	34,00*
Celkem	215,00

* Zůstává v produktu pouze jako zbytková

Způsob výroby

1. Příprava roztoku: Eudragit se za míchání zméká přidáním triacetinu.
2. Granulce: Oxycodon HCl, laktóza sušená rozprašováním a polyvinylpyrrolidon se uloží do granulačního zařízení s vířivou vrstvou a směs se zvlhčí svrchu uvedeným roztokem.
3. Mletí: Granulát se nechá projít rotačním mlýnem.
4. Sušení: Granulát se suší v případě příliš vysokého obsahu vody.
5. Přidání vosku: Stearylalkohol se rozpustí a přidá ke svrchu uvedenému granulátu za míchání.
6. Chlazení: Granulát smísený s voskem se suší v zařízení s vířivou vrstvou.
7. Mletí: Zchlazený granulát s obsahem vosku se nechá projít rotačním mlýnem.
8. Mísení: Smísí se granulát s obsahem vosku, mastek, stearan hořečnatý a kuličky naltrexonu HCl z příkladu 1.
9. Lisování: Výsledný granulát se lisuje při použití tabletovacího lisu.
10. Povlékání: Připraví se disperze pro tvorbu povlaku dispergováním Opadry v čištěné vodě a disperze se nanese na jádra tablet.

Příklad 12

Tablety s obsahem oxycodonu HCl s řízeným uvolňováním s granulátem naltrexonu HCl

Složka	Množství/jednotka (mg)
Oxycodon HCl	20,00
Laktóza sušená rozprašováním	58,75
Polyvinylpyrrolidon	5,00
Eudragit RS30D (suchá hmotnost)	10,00
Triacetin	2,00
Stearylalkohol	25,00
Mastek	2,50
Steáran hořečnatý	1,25
Granulát naltrexonu HCl z příkladu 2	70,00
Opadry Pink	6,00
Čištěná voda	34,00*
Celkem	215,00

5

* Zůstává v produktu pouze jako zbytková

Způsob výroby

- 10 1. Příprava roztoku: Eudragit se za míchání zmékčí přidáním triacetinu.
2. Granulace: Oxycodon HCl, laktóza sušená rozprašováním a polyvinylpyrrolidon se uloží do granulačního zařízení s vířivou vrstvou a směs se zvlhčí svrchu uvedeným roztokem.
- 15 3. Mletí: Granulát se nechá projít rotačním mlýnem.
4. Sušení: Granulát se suší v případě příliš vysokého obsahu vody.
5. Přidání vosku: Stearylalkohol se rozpustí a přidá ke svrchu uvedenému granulátu za míchání.
- 20 6. Chlazení: Granulát smísený s voskem se suší v zařízení s vířivou vrstvou.
7. Mletí: Zchlazený granulát s obsahem vosku se nechá projít rotačním mlýnem.
- 25 8. Mísení: Smí se granulát s obsahem vosku, mastek, stearan hořečnatý a granulát naltrexonu HCl z příkladu 2.
9. Lisování: Výsledný granulát se lisuje při použití tabletovacího lisu.
- 30 10. Povlékání: Připraví se disperze pro tvorbu povlaku dispergován Opadry v čištěné vodě a disperze se nanese na jádra tablet.

Příklad 13

Kapsle s řízeným uvolňováním hydromorphonu HCl s vytlačovanými peletami naltrexonu HCl

Složka	Množství/jednotka (mg)
Hydromorphon HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Ethylcelulóza	4,5
Stearylalkohol	27,0
Pelety naltrexonu HCl z příkladu 3	240,0
Kapsle z tvrdé želatiny	
Celkem	360,0

Způsob výroby

1. Mletí: Vločky stearylalkoholu se nechají projít rázovým mlýnem.
- 10 2. Mísení: Smísí se hydromorphon HCl, eudragit, ethylcelulóza a mletý stearylalkohol při použití zařízení s dvojitým šnekem.
3. Vytlačování: Směs se kontinuálně přivádí do vytlačovacího zařízení s dvojitým šnekem a vytlačené provazce se ukládají na běžící pás.
- 15 4. Chlazení: Provazce se nechají zchladnout na běžícím pásu.
5. Zpracování na pelety: Provazce se rozřežou na pelety pomocí příslušného zařízení.
- 20 6. Prosévání: Pelety se prosévají a podíl s požadovanými rozměry se oddělí.
7. Uložení do kapslí: Pelety s obsahem hydromorphon HCl v množství 120 mg a pelety naltrexonu HCl z příkladu 3 v množství 240 mg se uloží do kapslí z tvrdé želatiny.

Příklad 14

Tablety s řízeným uvolňováním a s obsahem 10 mg oxycodonhydrochloridu

30 Oxycodonhydrochlorid (10 mg/tableta) a laktóza sušená rozprašováním (71,25 mg/tableta) se přenesou do mísicího zařízení vhodného rozměru a mísi se přibližně 6 minut. Práškový Eudragit^R RS PM (6 mg/tableta) se disperguje v ethanolu. Za mísení práškových materiálů se tyto materiály granulují za přidávání uvedené disperze a směs se dále míchá až do vzniku vlhkého granulátu. 35 V případě potřeby se přidá ethanol. Pak se granulát přemístí do sušicího zařízení s vřívou vrstvou a suší při teplotě 30 °C, načež se nechá projít sítem 12 mesh. Zbývající Eudragit RS PM (9 mg/tableta) se disperguje ve směsi 90 dílů ethanolu a 10 dílů čištěné vody a disperze se nanáší ve formě postřiku na granulát ve vřívé vrstvě při teplotě 30 °C. Pak se granulát nechá projít sítem 1,397 mm (12 mesh). Stearylalkohol (25 mg/tableta) se rozpustí při teplotě přibližně 60 až 40 70 °C. Teplý granulát se vloží zpět do mísicího zařízení. Pak se za míchání přidá rozpuštěný stearylalkohol. Povlečený granulát se vyjmé z mísicího zařízení, nechá se zchladnout a pak se

nechá projít sitem 12 mesh. Pak se granulát smísí s částicemi naloxonu (přibližně 1 až 5 mg na tabletu), opatřenými povlakem, který činí naloxon prakticky neuvolnitelným, přidají se ještě farmaceutické pomocné látky, například stearan hořečnatý a výsledná směs se pak lisuje na tablety.

5

Částice naloxonu mají průměr 0,5 až 2 mm. Částice naloxonu, opatřené povlakem, který činí naloxon v podstatě neuvolnitelný, je možno připravit tak, že se na částice ve formě postřiku nanesou povlak z celulózového polymeru nebo z akrylového polymeru, nerozpustný ve vodě a nepropustný pro naloxon. Vhodnými částicemi jsou granuláty, pelety, sféroidní částice nebo kuličky s obsahem naloxonu. V případě, že částicemi jsou kuličky nebo pelety, mohou být tyto částice připraveny rozpuštěním naloxonu s následným nanesením roztoku ve formě postřiku na inertní pelety nebo kuličky.

10

Roztok pro tvorbu povlaku s výhodou obsahuje Eudragit RS, který může být použit ve formě vodné suspenze v kombinaci se změkčovadlem, jako oje acetyltriethylcitrát a/nebo acetyltributylcitrát.

Příklad 15

20

Léčení bolestivých stavů

25

Prostředek podle vynálezu pro perorální podání je určen k potlačování bolestivých stavů. Tento prostředek může obsahovat perorálně účinné množství opioidní látky a mimo to antagonistickou látku ve v podstatě neuvolnitelném stavu.

30

V případě, že je prostředek pro perorální podání podán perorálně a dostane se do zažívací soustavy nemocného, dojde k uvolnění opioidní látky v průběhu normálního zažívání, čímž se dostaví analgetický účinek. Antagonistická látka však není v průběhu zažívacího systému uvolňována vzhledem k tomu, že se nachází v neuvolnitelné formě. S výhodou je tato neuvolnitelná forma antagonistické látky odolná i proti působení projímadel, například minerálních olejů, často používaných k urychlení průchodu tlustým střevem nebo v případě nedostatku žaludeční kyseliny. U nemocných, kteří používají prostředek pro perorální podání podle předpisu, bez jeho narušení například mechanickým způsobem, zahřátím nebo rozpuštěním, nedojde k uvolnění antagonistické látky v takovém množství, aby došlo k narušení analgetického účinku opioidní látky. Jinak řečeno, množství antagonistické látky, které se uvolní z neporušené lékové formy při jejím perorálním podání nedosáhne v krevním oběhu koncentrace, která by mohla narušit analgetický účinek opioidní látky.

35

Příklad 16

Prevence zneužití opioidní látky

40

Farmaceutický prostředek pro perorální podání podle vynálezu je upraven tak, aby nedocházelo ke zneužití obsažené opioidní látky. Prostředek pro perorální podání obsahuje tuto opioidní látku v kombinaci s antagonistickou látkou. Antagonistická látka je přitom přítomna ve formě, prakticky neuvolnitelné v průběhu zažívání. To znamená, že v případě perorálního podání prostředku bez jeho narušení prakticky nedojde k uvolnění antagonistické látky. Avšak v případě, že je prostředek rozrušen například mechanickým drcením nebo mletím, působením tepla, například teplotami vyššími než 45 °C, s výhodou v rozmezí 45 až 50 °C nebo rozpuštěním v rozpouštědlech, popřípadě ještě za současného zahřívání, uvolní se antagonistická látka, která potlačí účinky opioidní látky. To znamená, že v případě, že dojde ke žvýkání, drcení, zahřívání nebo rozpuštění prostředku s jeho následnou aplikací perorálně, nosní sliznicí, parenterálně nebo pod jazyk, je účinek opioidní látky alespoň částečně blokován antagonistickou látkou.

50

55

Příklad 17

Byl proveden pokus s 12 dobrovolníky, závislými na morfinu. Byly sledovány abstinenciní příznaky po podání tablet s obsahem hydrocodonu pro okamžité uvolnění v případě, že tyto tablety byly podány současně s tabletami, které obsahovaly 0,25 až 8 mg naltrexonu. Šlo o jednoduchou slepu zkoušku s použitím placebo se stoupající dávkou naltrexonu. Po podání léčiv byly měřeny subjektivní pocity a fyziologické změny, přičemž nejvyšší dávka naltrexonu byla 32násobkem nejnižší použití dávky. Z výsledků vyplývá, že v případě podání 1 mg naltrexonu vzniká u závislých jedinců menší vazba na opioidní látku ve srovnání s případem, kdy bylo podáno placebo, koncentrace opioidní látky v krevní plazmě přitom poklesla natolik, že došlo k 50% hodnocení závažnosti abstinenciálních příznaků.

Příklad 18

Byla provedena dvojitá slepá zkouška s použitím placebo ke zjištění prahu, při němž vznikají abstinenciní příznaky po podání naltrexonu s okamžitým uvolňováním u 12 osob, závislých na methadonu. Bylo prokázáno, že již dávka 0,5 mg naltrexonu může vyvolat u těchto osob abstinenciní příznaky. Tyto testy prokazují, že dávka naltrexonu, již je zapotřebí k vyvolání abstinenciálních příznaků u osob, závislých na opioidních látkách, leží v rozmezí 0,25 až 1 mg.

Příklad 19

Byla provedena další slepá zkouška s použitím placebo pro zjištění účinků naltrexonu na subjektivní a fyziologický účinek 15 mg hydrocodonu u 16 normálních osob. Bylo hodnoceno 10 ukazatelů. Dávky naltrexonu se pohybovaly v rozmezí 0,4 až 12,8 mg. Při těchto testech bylo 0,4 mg naltrexonu dostatečnou dávkou pro antagonizaci několika centrálně zprostředkovovaných opioidních účinků hydrocodonu včetně zúžení zornic. Na základě těchto údajů bylo také prokázáno, že dávky pod 0,25 mg naltrexonu vyvolají pouze nízký antagonistický účinek. Na tento účinek je možno soudit také ze skutečnosti, že v příkladu 17 nedošlo po podání 0,25 mg naltrexonu k žádným abstinenciálním příznakům.

Klinické údaje z příkladů 17, 18 a 19 napovídají, že biologicky dostupná dávka 0,125 mg naltrexonu při jeho okamžitému uvolnění nebo ekvivalentní dávka při řízeném uvolňování podstatně neovlivní analgetický účinek, kdežto při podání vyšší dávky, zejména 0,25 mg a vyšší dojde k omezení analgetického účinku. To znamená, že naltrexon by měl být přítomen v matrici s obsahem opioidní látky například v hmotnostním poměru 1:5 až 1:30 (naltrexon/hydrocodon). Při narušení prostředku pro perorální podání pak tento poměr stoupne alespoň na 4:1 nebo dojde k ještě vyššímu uvolnění naltrexonu. Je tedy možno definovat, že z neporušeného prostředku se smí uvolnit méně než 0,25 mg naltrexonu, kdežto po jeho narušení se uvolní 0,25 mg této látky nebo vyšší množství.

Příklad 20

Kuličky s obsahem naltrexonu HCl

	Složka	Množst. / /jednot. (mg)
Stupeň 1. Uložení látky	naltrexon HCl	0,5
	kuličky non-pareil 30/35 mesh	61,4
	Opadry Clear, hydroxypropylmethylecelulóza	0,6
	voda	
Stupeň 2. Povlak aniontového polymeru	Eudragit L30D (suchý)	6,3
	tributylcitrát	1,6
	mastek	3,1
	voda (v průběhu postupu se odpaří)	
Stupeň 3. Povlak pro zpomalené uvolňování	Eudragit RS30D (suchý)	17,9
	tributylcitrát	4,5
	mastek	8,8
	voda (v průběhu postupu se odpaří)	
Stupeň 4. Konečný povlak	Opadry Clear, hydroxypropylmethylecelulóza	3,2
	voda (v průběhu postupu se odpaří)	
Celkem (suchá hmotnost)		108

5 Způsob výroby kuliček

1. Naltrexon HCl a Opadry Clear se rozpustí ve vodě. Roztok účinné látky se postříkem nanese na kuličky non-pareil v zařízení s vřívou vrstvou (Wurster).
- 10 2. Eudragit L30D, tributylcitrát a mastek se rozpustí ve vodě. Disperze se nanese ve formě postříku na kuličky s obsahem účinné látky v zařízení s vřívou vrstvou.

3. Eudragit RS30D, tributylcitrát a mastek se rozpustí ve vodě. Disperze se nanese ve formě postřiku na kuličky s obsahem účinné látky v zařízení s vířivou vrstvou.

4. Opadry Clear se rozpustí ve vodě. Roztok se nanese na kuličky v zařízení s vířivou vrstvou.

5. Kuličky se vytvrdí v průběhu 24 hodin při teplotě 60 °C.

Test na rozpouštění

10 1. Zařízení podle US lékopisu, typ II (s lopatkami), 75 otáček za minutu, teplota 37 °C.

2. Doba odběru vzorku: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36

3. Prostředí: SGF po dobu jedné hodiny, pak SIF

15 Analytická metoda: Vysokotlaká kapalinová chromatografie.

Výsledky a diskuse

20 Bylo prokázáno, že kuličky 108 mg měly následující rychlosť rozpouštění:

Čas (h)	1	2	4	12	24	36
% rozpouštění	nd	nd	nd	nd	6,0	10,0

nd = nebylo provedeno

25 Výsledky prokazují, že pouze 10 % naltrexonu HCl (0,06 mg) z původního množství této látky se uvolnilo po 36 hodinách. To znamená, že látka by z kuliček nebyla biologicky dostupná při perorálním podání kuliček v neporušeném stavu.

30 Naltrexon HCl je dobře rozpustný ve vodě. Má tendenci procházet povlakem pro zpomalené uvolňování při použití vodného roztoku. V případě, že v tomto stupni povlékání dojde k migraci, stane se film v průběhu rozpouštění porézním a účinná látka se poměrně rychle rozpustí. Aniontový povlak ve stupni 2 vytváří ve vodě nerozpustnou komplexní vrstvu s protonovaným naltrexonhydrochloridem a nedovolí, aby účinná látka prošla tímto povlakem.

Rozpouštění rozdrcených kuliček

35 Přibližně 108 mg naltrexonových kuliček bylo rozdrceno pomocí moždíře a tlouku na prášek, který byl použit pro rozpouštění. Bylo použito stejněho postupu jako svrchu.

Výsledky a diskuse

40 Bylo prokázáno, že 108 mg rozdrcených kuliček uvolnilo účinnou látku následujícím způsobem:

Čas (h)	0,25	0,5	1
% rozpouštění	91	100	104

45 Je tedy zřejmé, že po jedné hodině není možno prokázat v případě nerozrušených kuliček žádnou uvolněnou účinnou látku, kdežto po rozdrcení kuliček se v této době uvolní veškerý naltrexon, to znamená 0,6 mg. Tato závislost je graficky znázorněna na obr. 1. Je tedy zřejmé, že poměr uvolněné látky z rozdrcených kuliček a neporušených kuliček za 1 hodinu je 100:0, což je vyšší hodnota než požadovaná hodnota 4:1, která vyplývá z výsledků v příkladech 17, 18 a 19.

Příklad 21

Kapsle oxycodonu s okamžitým uvolňováním s kuličkami s obsahem naltrexonu

	Složka	Množst. / /jedn. (mg)
Stupeň 1. Nanesení účinné látky	oxycodon HCl	5,0
	kuličky non-pareil 30/35 mesh	1,25
	hydroxypropylmethylecelulóza HPMC	54,35
	voda (v průběhu postupu se odpaří)	
Stupeň 2. Povlak filmu	Opadry Butterscotch	1,9
	voda (v průběhu postupu se odpaří)	
Stupeň 3. Uložení do kapslí	kuličky oxycodonu ze stupně 2	62,5
	kuličky naltrexonu (příklad 20)*	108

* V příkladu 20 by bylo zapotřebí použít Opadry Butterscotch jako těsnící povlak ve stupni 4 k oddělení od kuliček OxyIR

Způsob výroby

10

1. Oxycodon HCl a HPMC se rozpustí ve vodě. Roztok účinné látky se ve formě postřiku nanese na kuličky non-pareil v zařízení s vířivou vrstvou (Wurster).

15

2. Zbarvený prostředek Opadry se rozpustí ve vodě. Roztok se nanáší ve formě postřiku na kuličky s obsahem účinné látky v zařízení s vířivou vrstvou.

3. Smísí se stejně množství kuliček s obsahem oxycodonu pro okamžité uvolnění OxyIR a kuliček s obsahem naltrexonu. Směs se uloží do kapslí z tvrdé želatiny.

20

Příklad 22

Kapsle s obsahem morfinsulfátu s řízeným uvolňováním s naltrexonovými kuličkami

	Složka	Množst./jedn.* (mg)
Stupeň 1. Uložení účinné látky	morfinsulfát	60,0
	jemně prášková laktóza	12,0
	Eudragit RS30D	2,0
	polyvinylpyrrolidon	3,5
	Nupareil PG 30/35	16,8
	Opadry blue	4,9
	voda	
Stupeň 2. Povlak pro řízené uvolnění	kuličky MSIR (stupeň 1)	99,2
	Eudragit RS30D	4,712
	Eudragit RL30D	0,248
	triethylcitrátn	0,992
	mastek	1,884
	Opadry blue	5,639
	voda	
Stupeň 3. Uložení do kapslí	kuličky MSCR (svrchu)	212
	naltrexonové kuličky (příklad 20)*	108

5 * V příkladu 22 ve stupni 4 by bylo možno zapotřebí použít Opadry blue jako těsnící povlak pro naltrexonové kuličky k jejich oddělení od kuliček morfinsulfátu s řízeným uvolňováním.

Způsob výroby

- 10 1. Polyvinylpyrrolidon a Eudragit RS30D se disperguje ve vodě. Morfinsulfát a laktóza se smísí.
- 11 2. Účinná látka se nanese na kuličky v rotačním zařízení ve formě postřiku roztokem s obsahem účinné látky.
- 15 3. V tomtéž zařízení se kuličky opatří povlakem filmu.
- 20 4. Eudragit RS30D, Eudragit RL30D, triethylcitrátn a mastek se rozpustí ve vodě. Svrchu připravené kuličky se pak uloží do vířivé vrstvy ve Wursterově zařízení a roztok se nanese ve formě postřiku.
- 25 5. Kuličky MSCR se vytvrdí.
6. Stejně množství kuliček MSCR a naltrexonových kuliček se smísí a směs se uloží do kapslí z tvrdé želatiny.

Příklad 23

Vytlačované pelety s obsahem naltrexon HCl

Složka	Množství/jednotka (mg)
Naltrexon HCl	2,0
Eudragit RSPO	88,0
Stearylalkohol	15,0
Kyselina stearová	15,0
Butylovaný hydroxytoluen (BHT)	1,0
Celkem	121,0

5 Způsob výroby

1. Mletí: Vločky stearylalkoholu se nechají projít mlýnem.
2. Mísení: Naltrexon HCl, Eudragit, mletý stearylalkohol, kyselina stearová a BHT se míší v zařízení s dvojitým šnekem.
- 10 3. Vytlačování: Směs materiálu se kontinuálně přivádí do vytlačovacího zařízení s dvojitým šnekem a vzniklé provazce se ukládají na běžící pás.
- 15 4. Chlazení: Provazce se nechají zchladnout na běžícím pásu.
5. Zpracování na pelety: Zchlazené provazce se rozřežou na pelety s průměrem 1 mm s použitím příslušného zařízení.
- 20 6. Prosévání: Pelety se nechají projít sítem a podíl s požadovanou velikostí se oddělí.

Zkouška na rozpouštění

1. Užije se zařízení podle US lékopisu typ II s lopatkami, 75 otáček za minutu, teplota 37 °C.
2. Doba odběru vzorků: 1, 2, 4, 8, 12, 24 a 36 h.
- 25 3. Prostředí: Na jednu hodinu SGF, pak SIF.
4. Analytický postup: Vysokotlaká kapalinová chromatografie.

Výsledky:

Čas (h)	1	2	4	8	12	24	36
% rozpouštění	1,3	2,6	2,9	3,6	4,0	5,2	6,2

Simulované rozrušení pelet

- 35 Pelety s obsahem naltrexonu byly rozdrrceny v moždíři s použitím tlouku na prášek, který byl použit ke zkoušce na rozpouštění, provedené stejně jako svrchu.

Výsledky:

Čas (h)	1
% rozpuštění	33,5

Je tedy zřejmé, že z neporušených pelet bylo uvolněno po jedné hodině 0,026 mg účinné látky a po rozdrcení pelet bylo uvolněno 0,67 mg této látky. Pelety vyhovují požadavku, že tento poměr musí být vyšší než 4:1. Tento výsledek je graficky shrnut na obr. 2.

Příklad 24

10 Vytlačované pelety s obsahem naltrexonu HCl

Složka	Množství/jednotka (mg)
Naltrexon HCl	2,0
Eudragit RSPO	96,0
Stearylalkohol	22,0
Hydrogenfosforečnan vápenatý	6,0
Butylováný hydroxytoluen (BHT)	1,0
Celkem	127,0

Způsob výroby

1. Mletí: Vločky stearylalkoholu se nechají projít mlýnem.
- 15 2. Mísení: Naltrexon HCl, Eudragit, mletý stearylalkohol, hydrogenfosforečnan vápenatý a BHT se míší v zařízení s dvojitým šnekem.
3. Vytlačování: Směs materiálu se kontinuálně přivádí do vytlačovacího zařízení s dvojitým šnekem a vzniklé provazce se ukládají na běžící pás.
- 20 4. Chlazení: Provazce se nechají zchladnout na běžícím pásu.
5. Zpracování na pelety: Zchlazené provazce se rozřežou na pelety s průměrem 1 mm s použitím příslušného zařízení.
- 25 6. Prosévání: Pelety se nechají projít sítem a podíl s požadovanou velikostí se oddělí.

Zkouška na rozpouštění

1. Užije se zařízení podle US lékopisu typ II s lopatkami, 75 otáček za minutu, teplota 37 °C.
2. Doba odběru vzorků: 1, 2, 4, 8, 12, 24 a 36 h.
- 35 3. Prostředí: Na jednu hodinu SGF, pak SIF.
4. Analytický postup: Vysokotlaká kapalinová chromatografie.

Výsledky:

Čas (h)	1	2	4	8	12	24	36
% rozpuštění	3,1	5,9	8,9	12,2	14,7	19,9	24,6

Simulované rozrušení pelet

- 5 Pelety s obsahem naltrexonu byly rozdrceny v moždíři s použitím tlouku na prášek, který byl použit ke zkoušce na rozpouštění, provedené stejně jako svrchu.

Výsledky:

Čas (h)	1
% rozpuštění	36,4

- 10 Je tedy zřejmé, že z neporušených pelet bylo uvolněno po jedné hodině 0,062 mg účinné látky a po rozdrcení pelet bylo uvolněno 0,728 mg této látky. Pelety vyhovují požadavku, že tento poměr musí být vyšší než 4:1. Tento výsledek je graficky shrnut na obr. 3.

15 Příklad 25

Kapsle s řízeným uvolňováním hydromorphonu HCl s vytlačovanými peletami naltrexonu HCl

Složka	Množství/jednotka (mg)
Hydromorphon HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Ethylcelulóza	4,5
Stearylalkohol	27,0
Pelety naltrexonu HCl (příkl. 23)	121,0
Kapsle z tvrdé želatiny	
Celkem	241,0

Způsob výroby

- 20 1. Mletí: Vločky stearylalkoholu se nechají projít rázovým mlýnem.
2. Mísení: Hydromorphon HCl, Eudragit, ethylcelulóza a mletý stearylalkohol se smísí v zařízení s dvojitým šnekem.
- 25 3. Vytlačování: Smísený materiál se kontinuálně přivádí do vytlačovacího zařízení s dvojitým šnekem a vzniklé provazce se ukládají na běžící pás.
4. Chlazení: Provazce se nechají zchladnout na běžícím pásu.
- 30 5. Zpracování na pelety: Zchlazené provazce se rozřežou na pelety příslušným zařízením.
6. Prosévání: Pelety se prosévají a oddělí se podíl s požadovanou velikostí částic.

7. Uložení do kapslí: Vytlačené pelety hydromorphonu HCl v množství 120 mg se uloží spolu se 121 mg naltrexonových pelet z příkladu 23 do kapslí z tvrdé želatiny.

5

Příklad 26

Kapsle s řízeným uvolňováním hydromorphonu HCl s vytlačovanými peletami naltrexonu HCl

Složka	Množství/jednotka (mg)
Hydromorphon HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Ethylcelulóza	4,5
Stearylalkohol	27,0
Pelety naltrexonu HCl (příkl. 23)	127,0
Kapsle z tvrdé želatiny	
Celkem	247,0

10 Způsob výroby

1. Mletí: Vločky stearylalkoholu se nechají projít rázovým mlýnem.
2. Mísení: Hydromorphon HCl, Eudragit, ethylcelulóza a mletý stearylalkohol se smísí v zařízení s dvojitým šnekem.
3. Vytlačování: Smísený materiál se kontinuálně přivádí do vytlačovacího zařízení s dvojitým šnekem a vzniklé provazce se ukládají na běžící pás.
4. Chlazení: Provazce se nechají zchladnout na běžícím pásu.
5. Zpracování na pelety: Zchlazené provazce se rozřežou na pelety příslušným zařízením.
6. Prosévání: Pelety se prosévají a oddělí se podíl s požadovanou velikostí částic.
- 25 7. Uložení do kapslí: Vytlačené pelety hydromorphonu HCl v množství 120 mg se uloží spolu se 121 mg naltrexonových pelet z příkladu 24 do kapslí z tvrdé želatiny.

Příklad 27A

Kuličky s řízeným uvolňováním naltrexonu

- 5 Kuličky s řízeným uvolňováním naltrexonu je možno zařadit do granulátu s obsahem opioidní látky s řízeným uvolňováním a výslednou směs pak lisovat na tablety. Jako příklad bude použit s naltrexonovými kuličkami granulát, obsahující oxycodon HCl s řízeným uvolňováním.

	Složka	Množství/ /jednotka (mg)
Stupeň 1. Ukládání účinné látky	naltrexon HCl	3,3
	kuličky non-pareil 14/18 mesh	95,0
	Plasdon C30	1,5
	mastek	0,2
	voda	
Stupeň 2. Bariérový povlak	Opadry Clear (hydroxypropylmethylecelulóza)	5,0
	voda	
Stupeň 3. Povlak pro řízené uvolňování	Eudragit RS30D (sůchý)	17,63
	tributylcitrát	3,53
	Tween 80	0,04
	mastek	8,81
	voda	
Stupeň 4. Konečný povlak	Opadry Clear (hydroxypropylmethylecelulóza)	5,0
	voda	
Celkem		140

Způsob výroby kuliček

1. Naltrexon HCl a HPMC se rozpustí ve vodě. Výsledný roztok se nanáší ve formě postřiku na kuličky non-pareil ve Wursterově přístroji s vířivou vrstvou.
- 5 2. Eudragit L, tributylcitrát a mastek se disperguje ve vodě. Disperze se nanáší ve formě postřiku na kuličky s nanesenou účinnou látkou v zařízení s vířivou vrstvou.
- 10 3. Eudragit RS, tributylcitrát a mastek se disperguje ve vodě. Disperze se nanáší ve formě postřiku na kuličky z předchozího stupně v zařízení s vířivou vrstvou.
- 15 4. HPMC se rozpustí ve vodě. Roztok se nanese ve formě postřiku na kuličky z předchozího stupně v zařízení s vířivou vrstvou.
5. Kuličky se vytvrdí po dobu 24 hodin při teplotě 60 °C.

Zkouška na rozpouštění

- 20 1. Užije se zařízení podle US lékopisu typ II s lopatkami, 75 otáček za minutu, teplota 37 °C.
2. Doba odběru vzorků: 1, 2, 4, 8, 12, 24 a 36 h.
3. Prostředí: Na jednu hodinu SGF, pak SIF.
- 25 4. Analytický postup: Vysokotlaká kapalinová chromatografie.

Výsledky a diskuse:

Rozpouštění naltrexonu z neporušených kuliček

Čas (h)	1	4	8	12	24	36
% rozpouštění	2	2	4	5	6	33

Rozpouštění naltrexonu z rozdrcených kuliček

Čas (h)	1
% rozpouštění	100

Příklad 27B

Tablety s řízeným uvolňováním oxycodonu HCl a naltrexonu

	Složka	Množství/ /jednotka (mg)
Stupeň 1. Granulát	oxycodon HCl	10,0
	laktóza sušená rozprašováním	69,25
	polyvinylpyrrolidon	5,0
	Eudragit RS30D (sůchý)	10,0
	triacetin	2,0
	stearylalkohol	25,0
	mastek	2,5
	stearan hořečnatý	1,25
Stupeň 2. Kombinační tabletá	granulát OxyContin (svrchu)	125
	kuličky naltrexonu CR (příklad 27A)	140

5 CR = s řízeným uvolňováním

Způsob výroby tablet

1. Disperze Eudragitu a triacetinu se ve formě postřiku nanese na směs oxycodonu HCl, laktózy, sušené rozprašováním a polyvinylpyrrolidonu při použití zařízení s vřívou vrstvou.
- 10 2. Výsledný granulát se nechá projít mlýnem.
3. Stearylalkohol se rozpustí a přidá se ke granulátu v mlýnu, načež se výsledná směs nechá zchladnout.
- 15 4. Zchlazený granulát se nechá znovu projít mlýnem.
5. Granulát se smísí s mastkem a stearanem hořečnatým při použití mísicího zařízení.
- 20 6. Naltrexonové kuličky se smísí s výsledným granulátem a směs se lisuje na tablety.

Zkouška na rozpouštění

- 25 1. Užije se zařízení podle US lékopisu typ II s lopatkami, 50 otáček za minutu, teplota 37 °C.
2. Doba odběru vzorků: 1, 2, 4, 8, 12, 24 a 36 h.
3. Prostředí: 900 ml fosfátového pufru o pH 6,5.
- 30 4. Analytický postup: Vysokotlaká kapalinová chromatografie.

Výsledky:

Rozpuštění naltrexonu z neporušených tablet

Čas (h)	1	4	8	12	24	36
% rozpuštění	1	3	9	15	25	36

5 Rozpuštění naltrexonu z rozdrcených tablet

Čas (h)	1
% rozpuštění	95

10

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Léková forma, **vyznačující se tím**, že obsahuje

15

a) opioidní látku a

b) orálně biologicky dostupnou antagonistickou látku ve v podstatě neuvolnitelné formě v případě, že je léková forma podávána v neporušeném stavu,

20

přičemž opioidní látka a antagonistická látka jsou zcela nebo z části společně dispergovány,

25

a pod pojmem „v podstatě neuvolnitelná forma“ se rozumí, že antagonistická látka není uvolňována v množství, které podstatně ovlivní analgetickou účinnost po jedné hodině po orálním podání lékové formy v neporušeném stavu.

2. Léková forma podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že poměr množství antagonistické látky, uvolněné z lékové formy po rozdrcení lékové formy k množství antagonistické látky, uvolněné z neporušené lékové formy je 4:1 nebo vyšší v závislosti na rozpustnosti in vitro 1 hodinu po podání v 900 ml simulované žaludeční šťávy v zařízení podle US lékopisu při 75 otáčkách za minutu a při teplotě 37 °C.

30

3. Léková forma podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že poměr množství antagonistické látky, uvolněné z lékové formy po rozdrcení lékové formy k množství antagonistické látky, uvolněné z neporušené lékové formy je 4:1 nebo vyšší v závislosti na rozpustnosti in vitro 1 hodinu po podání v 900 ml simulované žaludeční šťávy v zařízení podle US lékopisu při 75 otáčkách za minutu a při teplotě 37 °C, přičemž antagonistická látka je ve formě mikročastic, jednotlivě opatřených povlakem hydrofobního materiálu, který brání uvolňování antagonistické látky.

40

4. Léková forma podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že poměr množství antagonistické látky, uvolněné z lékové formy po rozdrcení lékové formy k množství antagonistické látky, uvolněné z neporušené lékové formy je 4:1 nebo vyšší v závislosti na rozpustnosti in vitro 1 hodinu po podání v 900 ml simulované žaludeční šťávy v zařízení podle US lékopisu při 75 otáčkách za minutu a při teplotě 37 °C, přičemž antagonistická látka je dispergována v matrici, obsahující hydrofobní materiál, který brání uvolňování antagonistické látky.

5. Léková forma podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že poměr množství antagonistické látky, obsažené v neporušené lékové formě k množství antagonistické látky, uvolněné z neporušené lékové formy po 1 hodině je 4:1 nebo vyšší v závislosti na rozpustnosti in vitro 1 hodiny po podání v 900 ml simulované žaludeční šťávy v zařízení podle US lékopisu při 75 otáčkách za minutu a při teplotě 37 °C.
10. Léková forma podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že množství antagonistické látky, které se uvolní po 1 hodině z neporušené lékové formy, je nižší než množství, biologicky ekvivalentní 0,25 mg naltrexonu a množství antagonistické látky, uvolněné po 1 hodině z lékové formy po jejím rozdrcení je množství, biologicky ekvivalentní 0,25 mg naltrexonu nebo vyšším množství, v závislosti na rozpustnosti in vitro 1 hodinu po podání v 900 ml simulované žaludeční šťávy v zařízení podle US lékopisu při 75 otáčkách za minutu a při teplotě 37 °C.
15. Léková forma podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako antagonistickou látku obsahuje naltrexon a množství naltrexonu, které se uvolní po 1 hodině z neporušené lékové formy, je nižší než 0,25 mg a množství naltrexonu, uvolněné po 1 hodině z lékové formy po jejím rozdrcení je 0,25 mg naltrexonu nebo vyšší množství, v závislosti na rozpustnosti in vitro 1 hodinu po podání v 900 ml simulované žaludeční šťávy v zařízení podle US lékopisu při 75 otáčkách za minutu a při teplotě 37 °C.
20. Léková forma podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že 1 hodinu po perorálním podání se z ní uvolní nejvýš 25 % antagonistické látky, přičemž po podání lékové formy dochází k analgetickému účinku, který není narušen uvolněnou antagonistickou látkou.
25. Léková forma podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že antagonistická látka je ve formě mikročástic, jednotlivě opatřených povlakem materiálu, který brání uvolňování antagonistické látky.
30. Léková forma podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že antagonistická látka je dispergována v matrici s obsahem materiálu, který brání uvolňování antagonistické látky.

Fig.
1

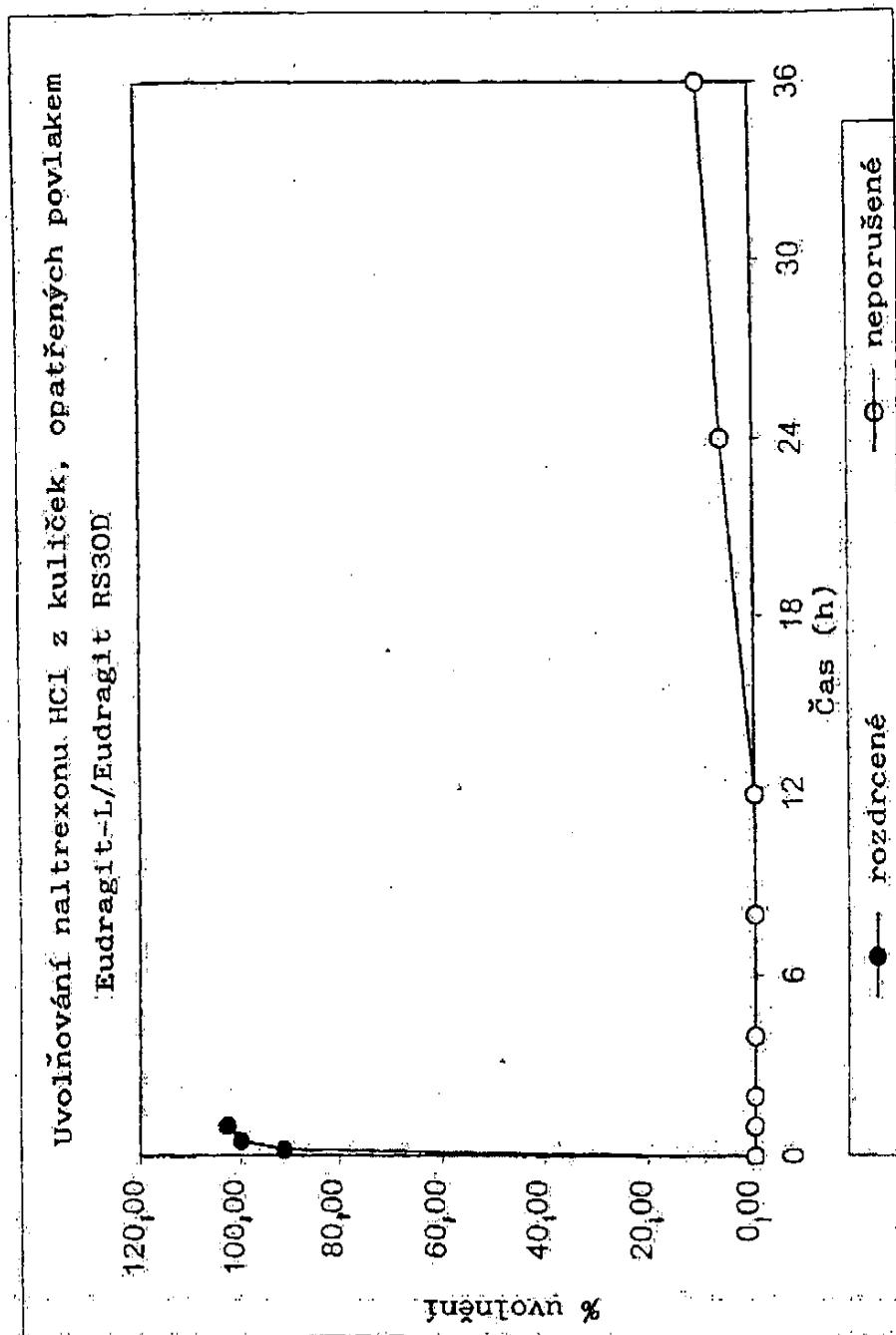


Fig.
2

Uvolnění maltrexonu HCl z neporušených a rozdrcených pelet

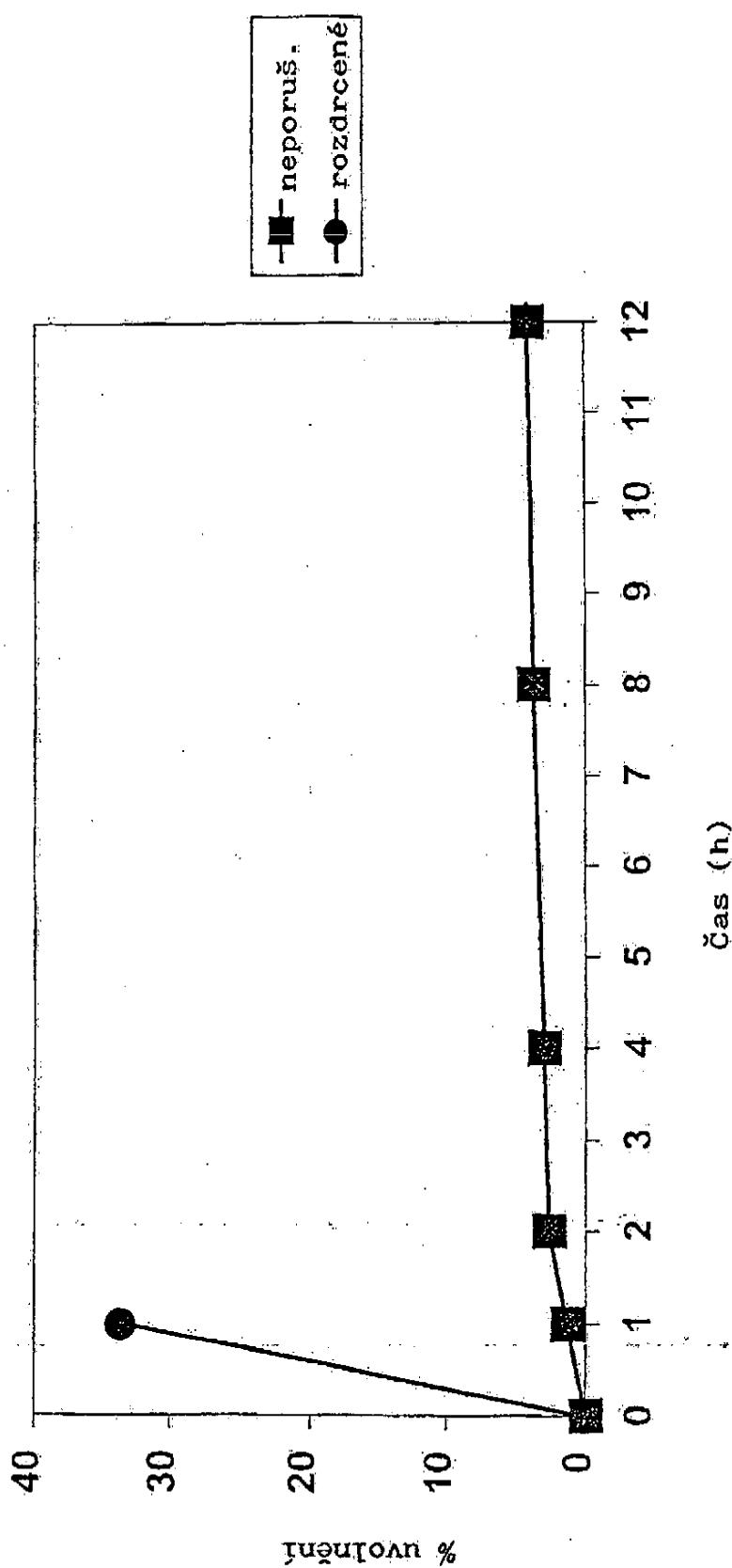
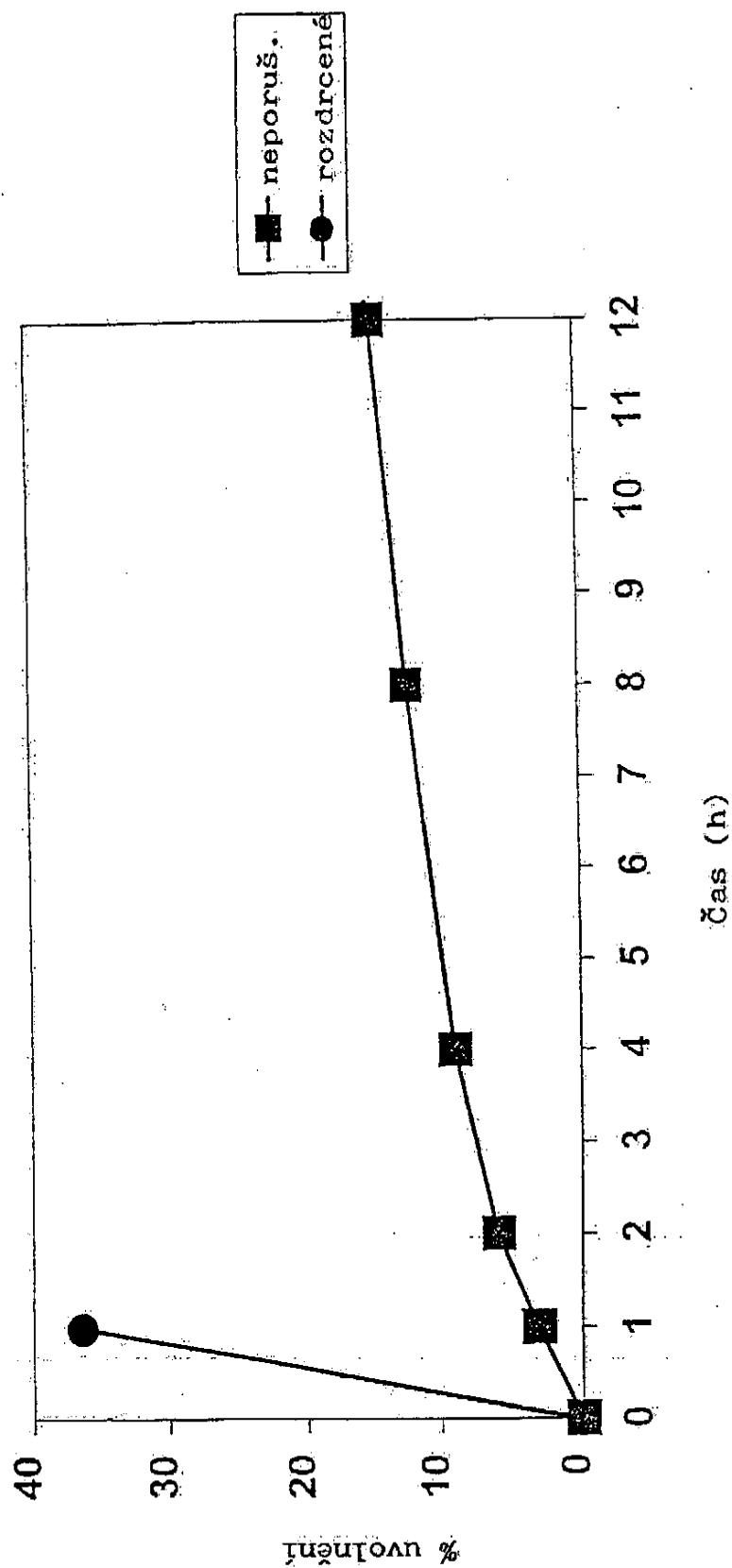


Fig.

3

Uvolnění naltrexonu HCl z neporušených a rozdrcených pelet



Konec dokumentu