

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-4202**
(22) Přihlášeno: **18.05.1998**
(30) Právo přednosti: **28.05.1997 SE 1997/9702000**
(40) Zveřejněno: **17.05.2000**
(**Věstník č. 5/2000**)
(47) Uděleno: **13.02.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **26.03.2008**
(**Věstník č. 13/2008**)
(86) PCT číslo: **PCT/SE1998/000922**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/053803**

(11) Číslo dokumentu:

298 972

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 0247983 A; WO 1996/001623 A; US 5372998 A.

(73) Majitel patentu:

ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE

(72) Původce:

Erickson Magnus, Mölndal, SE

Josefsson Lars, Mölndal, SE

(74) Zástupce:

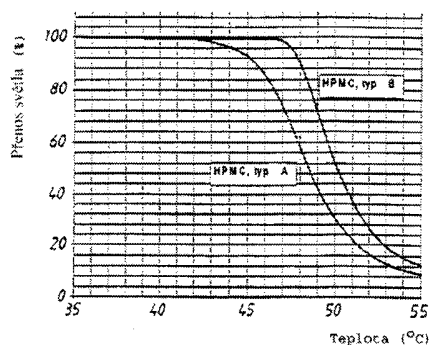
JUDr. Pavel Zelený, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Farmaceutický prostředek z omeprazolu

(57) Anotace:

Entericky potahovaný perorální farmaceutický prostředek obsahující jako účinnou složku sloučeninu zvolenou ze skupiny omeprazol, alkalická sůl omeprazolu, (-)-enantiomer omeprazolu a alkalická sůl (-)-enantiomeru omeprazolu, kde tento prostředek obsahuje materiál jádra účinné složky a případně alkalicky reagující sloučeninu, účinná složka je ve směsi s farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou, jako je například pojivo, a na materiálu jádra vytvořená separační vrstva a enterická potahová vrstva. Při přípravě farmaceutických prostředků se používá hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC) o nízké viskozitě s určitým bodem zátaku. Dále toto řešení popisuje způsoby jejich přípravy a použití nárokovaných přípravků v lékařství.



CZ 298972 B6

Farmaceutický prostředek z omeprazolu

Oblast techniky

5

Tento vynález se týká perorálního farmaceutického prostředku obsahujícího inhibitor H^+ , K^+ -ATPázy labilní v kyselině, omeprazol. Tento přípravek se poskytuje v dávkové formě o více jednotkách obsahující entericky potahované vrstevnaté jednotky omeprazolu. Konkrétněji tyto jednotky obsahují materiál jádra omeprazolu a případně alkalicky reagující látku spolu s jednou či více farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, jako jsou pojiva, plnidla a/nebo rozvolňovadla. Dále každá jednotka obsahuje separační vrstvu pro oddělení enterické potahové vrstvy od materiálu jádra. Separací vrstva a/nebo případné pojivo obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu (HPMC) o specifické kvalitě a případně farmaceutické pomocné látky. Konkrétněji se kvalita HPMC vyznačuje určitým specifickým bodem zákalu.

15

Dále se tento vynález týká použití HPMC určitého typu při přípravě farmaceutického prostředku obsahujícího omeprazol a použití tohoto farmaceutického prostředku v lékařství.

Dosavadní stav techniky

Omeprazol, jeho alkalická sůl, (–)-enantiomer omeprazolu a alkalická sůl (–)-enantiomeru omeprazolu jsou sloučeniny, které se společně dále uvádějí jako omeprazol, a používají se při léčení onemocnění souvisejících se žaludeční kyselinou. Omeprazol a jeho farmaceuticky přijatelné soli se popisují v publikaci EP 005 129 a určité konkrétněji alkalické soli omeprazolu se popisují v publikacích EP 124 495 a WO 95/01977. Určité soli jednotlivých enantiomerů omeprazolu a jejich příprava se popisují v publikaci WO 94/27988.

O omeprazolu je obecně známo, že jej lze použít pro inhibici sekrece žaludeční kyseliny u savců a člověka řízením sekrece žaludeční kyseliny v konečném kroku metabolismu sekrece kyseliny. Proto jej lze obecněji použít pro prevenci a léčení onemocnění souvisejících u savců a člověka s žaludeční kyselinou včetně například refluxní esofagitidy, gastritidy, duodenitidy, žaludečních vředů a dvanácterníkových vředů. Dále jej lze použít pro léčení dalších gastrointestinálních poruch, při kterých se požaduje inhibice žaludeční kyseliny, například u pacientů léčených nesteroidními protizánětlivými léky, u pacientů s nevředovou dyspepsií, u pacientů se symptomatickým gastroesofageálním refluxním onemocněním a u pacientů s gastrinomy. Také jej lze použít u pacientů na intenzivní péči, u pacientů s akutním krvácením v horní části gastrointestinálního traktu, před operací a po operaci pro zabránění aspirace žaludeční kyseliny a pro prevenci a léčení stresové tvorby vředů. Dále jej lze použít při léčení psoriázy a při léčení infekcí způsobených mikroorganismem *Helicobacter* a onemocnění souvisejících s těmito infekcemi stejně tak jako při léčení či profylaxi zánětlivých stavů u savců včetně člověka.

Omeprazol je však náchylný k rozkladu či přeměně v kyselých a neutrálních prostředích. Rozklad se katalyzuje kyselými látkami a lék se stabilizuje ve směsích s alkalickými látkami. Stabilita omeprazolu se též ovlivňuje vlhkostí, teplem, organickými rozpouštědly a do určitého stupně světlem.

Vzhledem k vlastnostem stability omeprazolu je zřejmé, že je třeba perorální pevnou dávkovou formu chránit proti kontaktu s kyselou žaludeční šťávou a že je třeba omeprazol převést v neporušeném stavu do té části gastrointestinálního traktu, kde je pH téměř neutrální a kde může dojít k rychlé absorpci.

Farmaceutická perorální dávková forma omeprazolu se nejlépe chrání před stykem s kyselou žaludeční šťávou vrstvou enterického potahu. V publikaci EP 247 983 se popisuje takový prostředek z omeprazolu opatřený enterickým potahem. Tento prostředek obsahuje omeprazol ve

formě jednotky jádra obsahující omeprazol spolu s alkalickou solí nebo obsahující alkalickou sůl omeprazolu případně s alkalickou solí, jednotka jádra je obklopena oddělovací vrstvou a dále vrstvou enterického potahu. V publikaci WO 96/01623 se popisuje prostředek z omeprazolu ve formě více tabletovaných jednotek.

5

Perorální prostředky popisované v EP 247 983 a tabletové prostředky popisované v práci WO 96/01623 jsou prostředky s vrstvou enterického potahu, které obsahují nebo mohou obsahovat oddělovací vrstvu dělící kyselý enterický potahový materiál od omeprazolu jako látky citlivé vůči kyselině. Hydroxypropylmethylcelulóza o nízké viskozitě se může použít jako pojivo v materiálu

10

jádra nebo jako vrstva oddělující materiál jádra od vrstvy enterického povlaku v popsáných prostředcích. Veškeré složky včetně hydroxypropylmethylcelulózy používané ve farmaceutických prostředcích musí plnit přísná kritéria, jako jsou například požadavky definované v lékopisných monografiích.

15

Rychlost uvolňování omeprazolu z farmaceutické dávkové formy může ovlivňovat celkový rozsah absorpce omeprazolu do krevního oběhu [Pilbrant a Cederberg, Scand. J. Gastroenterology 20 (suppl. 108), 113–120 (1985)]. Proto se při schvalování registrace přípravků uvádějí meze rychlosti uvolňování omeprazolu z farmaceutického prostředku.

20

Nyní se překvapivě zjišťuje, že různé šarže hydroxypropylmethylcelulózy o nízké viskozitě, které splňují lékopisné požadavky a užívají se při přípravě omeprazolu v jádrech jako pojivo nebo jako materiál pro oddělení vrstvy přípravků omeprazolu s enterickou potahovou vrstvou, se mohou lišit vzhledem ke schopnosti ovlivňování rychlosti uvolňování omeprazolu v kapalině napodobující kapalinu ve střevě podle amerického lékopisu (USP) in vitro. Jedním parametrem, který je

25

důležitý pro rychlost uvolňování, a který ovlivňuje schopnost hydroxypropylmethylcelulózy, je rozpustnost ve vodě.

Rozpustnost hydroxypropylmethylcelulózy ve vodě klesá se stoupající teplotou následkem oddělení polymerní fáze. To lze pozorovat jako zakalení polymerního roztoku při zvýšení teploty. Bod zákalu je teplota, při které dochází k tomuto oddělení polymerní fáze. Bod zákalu se určuje měřením světelného přenosu polymerním roztokem. Přenos světla specifického systému, ve kterém se polymer rozpouští, to jest transparentního polymerního roztoku bez zákalu, se definuje jako přenos světla 100 %. V této patentové přihlášce se bod zákalu definuje jako teplota, při které přenos světla specifického systému činí 96 % při použití komerčního přístroje Mettler. Pro ostatní

35

systémy pro určení bodu zákalu a přístroje se může přenos světla specifikovat pro každý systém. Jedním problémem, kterému se lze vyhnout při použití nového přípravku a specifické kvality hydroxypropylmethylcelulózy, je otázka množství odpadu produktu. Z ekonomického hlediska je výhodné specifikovat a ověřit kvalitu hydroxypropylmethylcelulózy a udržet nízký odpad farmaceutického přípravku.

40

Podstata vynálezu

Nyní se zjišťuje, že kvalita hydroxypropylmethylcelulózy vyjádřená bodem zákalu stanoveným jako teplota, při které je přenos světla specifikovaného systému 96 % při měření přístrojem Mettler FP90/FP 81 C, má být pro farmaceutický přípravek obsahující omeprazol s enterickým potahem alespoň 45 °C. Alternativně lze při použití jiného přístroje pro stanovení specifikovat bod zákalu alespoň 44,5 °C stanovený jako teplota, při které je přenos světla 95 % při měření spektrofotometrem. Tyto dva různé přístroje používané při stanovení bodu zákalu se popisují podrobněji v experimentální části níže. Horní limit bodu zákalu není kritický a proto jej není třeba udávat.

50

Hydroxypropylmethylcelulóza se užívá jako pojivo a/nebo jako složka separační vrstvy oddělující materiál jádra od vrstvy enterického potahu. Kvalita hydroxypropylmethylcelulózy defino-

55

vaná v této patentové přihlášce se požaduje pro splnění kritéria rychlosti uvolňování omeprazolu a je třeba, aby byla vhodná pro perorální podávání omeprazolu.

5 Popis obrázků na výkresech

Obr. 1 ukazuje dva grafy znázorňující dvě různé šarže hydroxypropylmethylcelulózy nazvané typ A a typ B. Tyto grafy ukazují stanovení bodu zákalu pro tyto dvě šarže hydroxypropylmethylcelulózy používané jako složky pro separační vrstvu popsanou v příkladu 1 níže. Při separační vrstvě obsahující hydroxypropylmethylcelulózu typu A není uvolňování omeprazolu přijatelné pro farmaceutický přípravek, zatímco s hydroxypropylmethylcelózou typu B nedochází k žádným z diskutovaných problémů ohledně rychlosti uvolňování omeprazolu z perorálního prostředku.

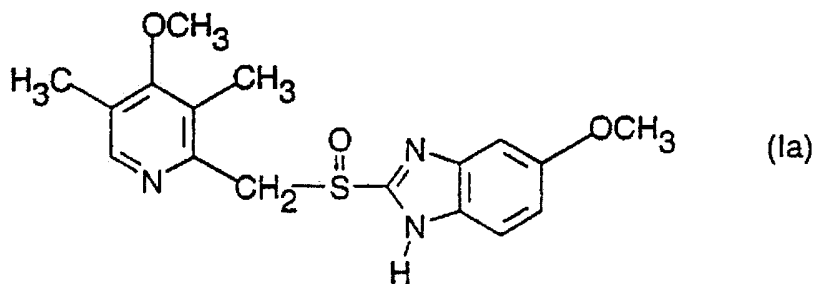
Obr. 2 ukazuje stejný pokus jako obr. 1 popsáný v příkladu 2 níže, avšak bod zákalu byl stanoven na jiném zařízení.

Obr. 3 ukazuje dva grafy znázorňující uvolňování omeprazolu z materiálu jádra pro dvě různé šarže hydroxypropylmethylcelulózy o nízké viskozitě použité jako pojivo popsané v příkladu 3 níže. Úsečky představují standardní odchylku střední hodnoty. Uvolňování omeprazolu se sleduje spektrofotometrickým měřením při 302 nm a grafy ukazují pozdržení uvolňování omeprazolu působením pojiva hydroxypropylmethylcelulózy typu A ve srovnání s typem B.

Podrobný popis a příkladná provedení vynálezu

25 Materiály jádra

Omeprazol vzorce IA se přednostně připravuje ve formě perorálního přípravku jako farmaceuticky přijatelná sůl, jako je alkalická sůl zvolená ze skupiny solí hořečnatých, vápenatých, sodných a draselných iontů, přednostně sůl hořečnatého iontu. Omeprazol lze též použít ve formě (–)-enantiomeru omeprazolu nebo alkalické soli (–)-enantiomeru omeprazolu.



(Ia)

30 Materiál jádra pro jednotlivé vrstevnaté pelety s enterickým potahem se může připravovat podle různých zásad, jako se popisuje v publikacích EP 247 983 a WO 96/01623, které se zde zahrnují formou odkazu. Například se omeprazol smísí farmaceutickými složkami pro obdržení preferovaných vlastností pro zacházení a zpracování a vhodné koncentrace omeprazolu konečné směsi.

35 Lze použít farmaceutické složky, jako jsou plnidla, pojiva, maziva, rozvolňovadla, povrchově aktivní látky a další farmaceuticky přijatelné přísady.

Přednostně se omeprazol, případně po smísení s alkalickými sloučeninami, mísí s vhodnými složkami včetně pojiva a připravuje se ve formě materiálu jádra. Tyto materiály jádra lze připravovat protlačováním/sferonizací, sbalováním do kuliček nebo lisováním s použitím různých provozních zařízení. Vytvářené materiály jádra mohou mít rozměr menší než zhruba 2 mm. Připravené mate-

riály jádra lze vrstvit s dalšími složkami, které mohou zahrnovat aktivní látku a/nebo se mohou použít pro další zpracování. Alternativně lze použít inertní zrna s vrstvou účinné složky (účinná složka se může případně smísit s alkalickými sloučeninami) jako materiál jádra pro další zpracování. Zrna, která se mají opatřit vrstvou účinné složky, mohou být zrna nerozpustná ve vodě obsahující různé oxidy, celulosy, organické polymery a další materiály, samotné nebo ve směsích, nebo zrna rozpustná ve vodě obsahující různé anorganické soli, cukry, cukrové přípravky a další látky, samotné či ve směsích.

Před opracováním zrn vrstvou, například na zařízení pro granulaci nebo pro sprejové potahovací/tvorbu vrstvy, se omeprazol mísí s pojivem a případně s dalšími složkami. Těmito dalšími složkami mohou být pojiva, povrchově aktivní látky, plnidla, rozvolňovadla, alkalické přísady nebo další farmaceuticky přijatelné složky, samotné či ve směsích.

Pojiva jsou například celulózy, jako je hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, mikrokrytalická celulóza a sodná sůl karboxymethylcelulózy, polyvinylpyrrolidon, cukry, škroby a další farmaceuticky přijatelné látky vykazující vlastnosti koheze. Pokud se jako pojivo použije hydroxypropylmethylcelulóza, má mít přednostně kvalitu o bodu zákalu alespoň 45,6 °C stanoveném jako teplota, při které je přenos světla specifikovaného systému 96 % při měření přístrojem Mettler FP90/FP81 C nebo alternativně alespoň 44,5 °C stanovením jako teplota, při které je přenos světla 95 % při měření spektrofotometrem. Ve skupině farmaceuticky přijatelných neiontových a iontových povrchově aktivních látek jsou vhodné povrchově aktivní látky, jako je například laurylsulfát sodný.

Účinná složka se též může mísit s některou alkalickou farmaceuticky přijatelnou látkou (nebo látkami). Tyto látky lze zvolit z následujících sloučenin, avšak bez omezení na tyto případy: sodné, draselné, vápenaté, hořečnaté a hlinité soli kyseliny fosforečné, kyseliny uhličitě, kyseliny citronové nebo jiné vhodné slabé anorganické či organické kyseliny, koprecipitovaný hydroxid hlinitý s hydrogenuhlíčanem sodným, látky běžně používané při přípravě antacid, jako jsou hydroxid hlinitý, hydroxid vápenatý a hydroxid hořečnatý, oxid hořečnatý nebo složené sloučeniny, jako jsou $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $\text{Mg}_6\text{Al}(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ nebo podobné látky, organické pufrý, jako je trihydroxymethylaminomethan, bazické aminokyseliny a jejich soli a další podobné farmaceuticky přijatelné látky pufrující pH.

Alternativně lze výše popisovaný materiál jádra připravit použitím sprejového sušení nebo způsobu sprejového tuhnutí.

Separační vrstva (vrstvy)

Materiál jádra obsahující omeprazol je třeba podle EP 247 983 oddělit od polymerů enterického povlaku obsahujících volné karboxylové skupiny, které by jinak mohly způsobovat rozklad/změnu barvy omeprazolu během potahování nebo v průběhu ukládání.

Podle tohoto vynálezu tato separační vrstva obsahuje specifický typ hydroxypropylmethylcelulózy o nízké viskozitě, zejména hydroxypropylmethylcelulózu o viskozitě, která je přednostně nižší než 0,0072 Pa.s (7,2 cP) při měření v 2% vodném roztoku. Specifický typ hydroxypropylmethylcelulózy by měl přednostně mít bod zákalu alespoň 45,6 °C při stanovení Mettlerovým přístrojem. Stanovení bodu zákalu se může provádět jiným přístrojem a systémem, jak se podrobně popisuje v experimentálním oddílu. Bod zákalu se určí ve směsi pufru hydrogenfosforečnanu sodného o koncentraci 0,235 M a modelové žaludeční tekutiny o pH 1,2 v poměru 4:5. Směsný roztok použitý pro určení bodu zákalu má pH 6,75 až 6,85. Koncentrace hydroxypropylmethylcelulózy ve směsném roztoku je 1,2 % pro Mettlerův přístroj. Ohledně podrobnějších informací o složení směsného roztoku viz níže experimentální oddíl.

Alternativně lze kvalitu hydroxypropylmethylcelulózy vyhodnotit způsobem, který koreluje s výše popsánými způsoby, například spektrometrií NIR.

Separáčn1 vrstva (vrstvy) m1že (mohou) t1ž obsahovat p1řísady, jako jsou plastifikační p1rostedky, barviva, pigmenty, plnidla, p1rostedky proti slepování a antistatické p1rostedky, jako je nap1říklad stearat ho1e1nat1, oxid k1emi1it1, mastek a další p1řísady.

Enterická potahová vrstva (vrstvy)

Na materiál jádra pokrytý separační vrstvou (separačními vrstvami) se nanese jedna nebo více vrstev enterického potahu pomocí vhodného způsobu potahování. Materiál vrstvy enterického potahu může být dispergován nebo rozpuštěn, buď ve vodě nebo ve vhodném organickém rozpouštědle. Jako enterický potah lze použít jeden či více polymerů, oddělené či v kombinaci, například roztoky či disperze kopolymerů methakrylové kyseliny, acetát–ftalátu celulózy, acetát–butyrátu celulózy, ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy, acetát–sukcinátu hydroxypropylmethylcelulózy, polyvinylacetát–ftalátu, acetát–trimellitátu celulózy, karboxymethylcelulózy, šelaku nebo jiných vhodných polymerů pro vrstvu enterického potahu. Z ekologických hledisek lze preferovat proces potahování ve vodním prostředí. Při tomto způsobu prováděném ve vodním prostředí se nejvíce preferují kopolymery methakrylové kyseliny.

Enterické potahové vrstvy mohou obsahovat farmaceuticky přijatelné plastifikační prostředky pro obdržení žádaných mechanických vlastností, jako je ohebnost a tvrdost enterických potahových vrstev. Tyto plastifikační prostředky jsou například, avšak bez omezení na tyto případy, triacetin, estery kyseliny citronové, estery kyseliny ftalové, dibutylsebakát, cetylalkohol, polyethylenglykoly, polysorbáty nebo další plastifikační prostředky. Množství plastifikačního prostředku se optimalizuje pro každé složení vrstvy enterického potahu ve vztahu ke zvolenému polymeru (polymerům) potahové vrstvy, zvolenému plastifikačnímu prostředku (prostředkům) a k množství tohoto polymeru (polymerů). Enterická potahová vrstva (potahové vrstvy) může (mohou) též obsahovat přísady, jako jsou dispergační prostředky, barviva, pigmenty, polymery, například poly(ethylakrylát, methylmethakrylát), prostředky proti slepování a proti pění. Lze přidat další látky pro zvýšení tloušťky filmu a snížení difuze kyselých žaludečních šťáv do účinné složky, která je citlivá na kyseliny.

Pro ochranu účinné složky citlivé na kyselinu činí tloušťka enterické potahové vrstvy (vrstev) alespoň zhruba 10 μm . Maximální tloušťka aplikované enterické potahové vrstvy (vrstev) je normálně omezená pouze podmínkami zpracování.

Pelety či jednotky pokryté enterickou potahovou vrstvou (vrstvami) lze dále pokrývat jednou překrývající vrstvou či více vrstvami. Překrývající vrstvu (vrstvy) lze aplikovat na pelety s vrstvou potahu způsoby potahování či nanášení vrstev ve vhodných zařízeních, jako je potahovací pánev, potahovací granulátor nebo přístroj s fluidní náplní s použitím vody a/nebo organických rozpouštědel pro způsob nanášení vrstev.

Konečná dávková forma

Připravené pelety lze plnit do tvrdých želatinových tobolek nebo lisovat s vhodnými pomocnými látkami pro tablety do tableťovaného prostředku. Konečné dávkové formy zahrnují šumivé tablety a též kombinace omeprazolu s jinými účinnými složkami, jako jsou například antibakteriální látky, nesteroidní protizánětlivé léky, prostředky působící na motilitu nebo antacida.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 a 2

Zkouška pelet omeprazolu pokrytých vrstvami dvou různých typů hydroxypropylmethylcelulózy o nízké viskozitě použité jako složka separační vrstvy.

Omeprazolové pelety připravené podle popisu v publikaci EP 247 983 (odpovídající peletám z tobolek Losec®) se testují ohledně rychlosti uvolňování omeprazolu.

- 5 Podle registrace pro složení tobolek Losec® se musí alespoň 75 % omeprazolu uvolnit v průběhu 30 min v roztoku pufru.

Pelety se předem vystaví účinku modelu žaludeční tekutiny podle amerického lékopisu (bez enzymu) při 37 °C po dobu 2 h. Poté se stanoví uvolňování léku v roztoku pufru při pH 6,8 po
10 dobu 30 min pomocí kapalinové chromatografie. Roztok pufru o pH 6,8 je směsí 100,0 dílů modelu žaludeční tekutiny podle amerického lékopisu (bez enzymu) a 80,0 dílů 0,235 M roztoku hydrogenfosforečnanu sodného, pH by mělo být mezi 6,75 a 6,85. Model žaludeční tekutiny podle amerického lékopisu (bez enzymu) se připraví rozpuštěním 2,0 g chloridu sodného a 7,0 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a přidáním vody do 1000 ml. 0,235 M roztok hydrogen-
15 fosforečnanu sodného se připraví rozpuštěním 41,8 g dihydrátu hydrogenfosforečnanu sodného a doplněním vody do 1000 ml.

Složení testovaných pelet omeprazolu je následující

I. Připraví se materiál jádra s následujícím složením

20

Materiál jádra

	Omeprazol	10,4	kg
	Mannitol	74,3	kg
	Hydroxypropylcelulóza	3,1	kg
25	Mikrokrytalická celulóza	2,1	kg
	Bezvodá laktóza	4,2	kg
	Hydrogenfosforečnan sodný	0,41	kg
	Laurylsulfát sodný	0,26	kg
	Voda – zhruba	19	kg

30

II. Připravený materiál jádra se potahuje separační vrstvou obsahující hydroxypropylmethylcelulózu typu A nebo B. Separací vrstvy o následujícím složení se aplikují v udaném množství.

Separací vrstva

35	Nepotahované pelety podle popisu výše	120	kg
	Hydroxypropylmethylcelulóza 0,006 Pa.s	4,8	kg
	Voda	96	kg

40 III. Připravený materiál jádra se separací vrstvou se dále opatřuje vrstvou enterického potahu o následujícím složení.

Vrstva enterického potahu

	Připravené pelety podle údajů shora	120	kg
	Kopolymer methakrylové kyseliny	27,3	kg
45	Polyethylenglykol	2,7	kg
	Voda	150	kg

Omeprazolové pelety připravené se separací vrstvou o dvou různých kvalitách hydroxypropylmethylcelulózy o viskozitě 0,006 Pa.s, to jest typ A a typ B, se testují podle popisu udaného výše.
50 Pelety se připraví ze stejné šarže omeprazolu a se stejným enterickým potahovým materiálem. Určuje se uvolňování omeprazolu v průběhu 30 min v roztoku pufru.

Stanovení bodu zákalu se provede pomocí dvou různých přístrojů. V příkladu 1 se použije komerční zařízení Mettler a v příkladu 2 spektrofotometr vybavený zahřívací cívkou a mícháním. Experimentální podmínky a použité přístroje se popisují níže.

Pelety obsahující	Bod zákalu (°C)		Uvolňování
HPMC	Pokus 1 (n=2)	Pokus 2 (n=1)	omeprazolu z pelet s enterickým potahem (%)
Typ A	44,4	42,5	69 (60-84)
Typ B	47,5	47,2	93 (93-94)

- 5 Výsledky stanovení bodu zákalu pro dva typy hydroxypropylmethylcelulózy ukazují obrázky 1 a 2. Jak lze vidět v tabulce výše, při použití hydroxypropylmethylcelulózy typu A není uvolňování omeprazolu farmaceutického přípravku přijatelné, avšak při použití hydroxypropylmethylcelulózy typu B nedošlo k žádnému z diskutovaných problémů ohledně rychlosti uvolňování omeprazolu v perorálním přípravku.

- 10 Výsledky z řady pokusů s různými šaržemi hydroxypropylmethylcelulózy ukazují, že pro splnění požadavků na rychlost uvolňování omeprazolu je žádoucí hydroxypropylmethylcelulóza s bodem zákalu alespoň 45,6 °C při měření na komerčním Mettlerově přístroji.

- 15 Stanovení bodu zákalu použitých typů hydroxypropylmethylcelulózy na přístroji Mettler se provádí následujícím způsobem. Bod zákalu se stanoví ve směsném roztoku fosfátového pufru o koncentraci 0,235 M a modelu žaludeční tekutiny o pH 1,2 v poměru 4:5. Směsný roztok má pH 6,75 až 6,85. Koncentrace hydroxypropylmethylcelulózy o viskozitě 0,006 Pa.s ve směsném roztoku je 1,2 hmotnostních %. Pro specifičnost stanovení bodu zákalu je podstatné použití tohoto systému ve zvoleném přístroji. Přístroj Mettler zahrnuje následující díly: centrální procesor
- 20 Mettler FP90, měřicí jednotka FP81C a trubice pro stanovení teploty varu ME-18572. Používá se teplotní rozmezí 35,0 až 55,0 °C s rychlostí ohřevu 1,0 °C/min. Výsledky ukazuje obr. 1.

- 25 Alternativně lze pro stanovení bodu zákalu použít spektrofotometr vybavený zahřívací cívkou a mícháním. Koncentrace hydroxypropylmethylcelulózy v roztoku pufru je 1,0 hmotnostní %. Zařízení měří odpovídající teplotu a přenos světla. V závislosti na typu analyzované hydroxypropylmethylcelulózy se mění interval teplot. Pro většinu vzorků je relevantní rozmezí 35 až 50 °C. Před čtením přenosu se při každém novém nastavení teploty používá doba zpoždění 5 min. Výsledky ukazuje obr. 2.

30

Příklad 3

- 35 Zkouška různých typů hydroxypropylmethylcelulózy o nízké viskozitě použité jako pojivo při přípravě materiálu jádra pro pelety

- 40 I. Materiál jádra s následujícím složením se připraví sprejovou tvorbou vrstvy ve fluidním prostředí. Vhodná suspenze hořečnaté soli omeprazolu a hydroxypropylmethylcelulózy se nanáší ve formě spreje na kuličky cukru. Dvě šarže pelet se připraví použitím hydroxypropylmethylcelulózy typu A a B. V obou pokusech se použije stejná šarže hořečnaté soli omeprazolu.

Kuličky cukru	200 g
Hořčnatá sůl omeprazolu	200 g
Hydroxypropylmethylcelulóza, 0,006 Pa.s	30 g
Voda	920 g

5
10
15
Připravené pelety se testují ohledně rychlosti uvolňování omeprazolu v roztoku pufru při pH 6,8 se stejným složením, jaké se udává v příkladu 1, při teplotě 37 °C a frekvenci otáčení míchadla 100 min⁻¹. Uvolňování omeprazolu se sleduje spektrofotometrickým měřením při 302 nm. Výsledky se uvádějí na obr. 3. Grafy ukazují, že uvolňování omeprazolu se v případě hydroxypropylmethylcelulózy typu A opožděje ve srovnání s typem B. Jelikož pelety nejsou potažené separační vrstvou a enterickou potahovou vrstvou, nevystavují se předem modelové žaludeční tekutině.

PATENTOVÉ NÁROKY

20
25
30
35
1. Entericky potahovaný perorální farmaceutický prostředek, který obsahuje jako účinnou složku sloučeninu zvolenou ze skupiny omeprazol, alkalická sůl omeprazolu (–)-enantiomer omeprazolu a alkalická sůl (–)-enantiomeru omeprazolu a tento prostředek obsahuje materiál jádra účinné složky a případně alkalicky reagující sloučeninu, účinná složka je ve směsi s jednou či více farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, jako jsou pojiva, plnidla a/nebo rozvolňovadla a na materiálu jádra je nanesená separační vrstva a enterická potahová vrstva, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako pojivo a/nebo složka separační vrstvy použije hydroxypropylmethylcelulóza o nízké viskozitě s bodem zákalu alespoň 45,6 °C stanoveným jako teplota, při které je přenos světla v systému 96 % a bod zákalu se stanovuje následujícím způsobem: hydroxypropylmethylcelulóza se rozpustí při koncentraci 1,2 hmotnostních % ve směsném roztoku fosfátového pufru o koncentraci 0,235 M a modelu žaludeční tekutiny o pH 1,2 v poměru 4:5 při pH 6,75 až 6,85 nebo se použije jako pojivo a/nebo složka separační vrstvy hydroxypropylmethylcelulóza o nízké viskozitě s teplotou zákalu alespoň 44,5 °C stanovenou jako teplota, při které je přenos světla v systému 95 %, a teplota zákalu se stanovuje následujícím způsobem: hydroxypropylmethylcelulóza o nízké viskozitě se rozpustí při koncentraci 1 hmotnostní % ve směsném roztoku fosfátového pufru o koncentraci 0,235 M a modelu žaludeční tekutiny o pH 1,2 v poměru 4:5 při pH 6,75 až 6,85.

40
2. Prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se použije hydroxypropylmethylcelulóza o nízké viskozitě jako složka separační vrstvy.

3. Prostředek podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že enterická potahová vrstva obsahuje kopolymer methakrylové kyseliny.

45
4. Prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se použije hydroxypropylmethylcelulóza o nízké viskozitě jako pojivo.

50
5. Prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se použije hydroxypropylmethylcelulóza o nízké viskozitě, kde hodnota viskozity je nižší než 0,0072 Pa.s, v 2% vodném roztoku.

6. Prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že účinnou složkou je omeprazol.

55
7. Prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že účinnou složkou je hořčnatá sůl omeprazolu.

8. Prostředek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že účinnou složkou je hořečnatá sůl (–)-enantiomeru omeprazolu.

5 9. Použití typu hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) o nízké viskozitě a o bodu zákalu alespoň 45,6 °C, při kterém je přenos světla v systému 96 %, pro výrobu entericky potahovaného perorálního farmaceutického prostředku obsahujícího jako účinnou složku sloučeninu zvolenou ze skupiny omeprazol, alkalická sůl omeprazolu, (–)-enantiomer omeprazolu a alkalická sůl (–)-enantiomeru omeprazolu, kde tento prostředek obsahuje materiál jádra účinné složky a při-
10 padně alkalicky reagující sloučeninu, účinná složka je ve směsi s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou, jako je pojivo, plnidlo a/nebo rozvolňovač, a na materiálu jádra je nanášena separační vrstva a enterická potahová vrstva charakterizovaná tím, že separační vrstva obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu o nízké viskozitě s bodem zákalu, jak se definuje výše, a tento bod zákalu se stanovuje následujícím způsobem: hydroxypropylmethylcelulóza se
15 rozpustí při koncentraci 1,2 hmotnostních % ve směsném roztoku fosfátového pufru o koncentraci 0,235 M a modelu žaludeční tekutiny o pH 1,2 v poměru 4:5 při pH 6,75 až 6,85.

10. Použití typu hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) o nízké viskozitě s bodem zákalu alespoň 44,5 °C, při kterém je přenos světla v systému 95 %, pro výrobu entericky potahovaného perorálního farmaceutického prostředku obsahujícího jako účinnou složku sloučeninu zvolenou ze skupiny omeprazol, alkalická sůl omeprazolu, (–)-enantiomer omeprazolu a alkalická sůl (–)-enantiomeru omeprazolu, kde tento prostředek obsahuje materiál jádra účinné složky a
20 případně alkalicky reagující sloučeninu, účinná složka je ve směsi s jedním či více farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, jako je pojivo, plnidlo a/nebo rozvolňovač, a na popsaném materiálu jádra je separační vrstva nebo enterická potahová vrstva charakterizovaná tím, že separační vrstva obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu o nízké viskozitě s bodem zákalu, jak je definován výše, a tento bod zákalu se stanovuje následujícím způsobem: hydroxypropylmethylcelulóza se rozpustí při koncentraci 1 % ve směsném roztoku fosfátového pufru o koncentraci
25 0,235 M a modelu žaludeční tekutiny o pH 1,2 v poměru 4:5 při pH 6,75 až 6,85.

30 11. Použití typu hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) o nízké viskozitě s bodem zákalu alespoň 45,6 °C, při kterém je přenos světla v systému 96 %, pro výrobu entericky potahovaného perorálního farmaceutického prostředku obsahujícího jako účinnou složku sloučeninu zvolenou ze skupiny omeprazol, alkalická sůl omeprazolu, (–)-enantiomer omeprazolu a alkalická sůl
35 (–)-enantiomeru omeprazolu, kde tento prostředek obsahuje materiál jádra účinné složky a případně alkalicky reagující sloučeninu ve směsi alespoň s pojivem a na popsaném materiálu jádra je alespoň enterická potahová vrstva charakterizovaná tím, že pojivem je hydroxypropylmethylcelulóza o nízké viskozitě s bodem zákalu, jak je definován výše, a tento bod zákalu se stanovuje následujícím způsobem: hydroxypropylmethylcelulóza se rozpustí při koncentraci
40 1,2 hmotnostních % ve směsném roztoku fosfátového pufru o koncentraci 0,235 M a modelu žaludeční tekutiny o pH 1,2 v poměru 4:5 při pH 6,75 až 6,85.

45 12. Použití typu hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) o nízké viskozitě s bodem zákalu alespoň 44,5 °C, při kterém je přenos světla v systému 95 %, pro výrobu entericky potahovaného perorálního farmaceutického prostředku obsahujícího jako účinnou složku sloučeninu zvolenou ze skupiny omeprazol, alkalická sůl omeprazolu, (–)-enantiomer omeprazolu a alkalická sůl (–)-enantiomeru omeprazolu, kde tento prostředek obsahuje materiál jádra účinné složky a
50 případně alkalicky reagující sloučeninu ve směsi alespoň s pojivem a na popsaném materiálu jádra je alespoň enterická potahová vrstva charakterizovaná tím, že pojivem je hydroxypropylmethylcelulóza o nízké viskozitě s bodem zákalu, jak je definován výše, a tento bod zákalu se stanovuje následujícím způsobem: hydroxypropylmethylcelulóza se rozpustí při koncentraci 1 hmotnostní % ve směsném roztoku fosfátového pufru o koncentraci 0,235 M a modelu žaludeční tekutiny o pH 1,2 v poměru 4:5 při pH 6,75 až 6,85.

13. Použití podle kteréhokoliv z nároků 9 až 11 nebo 12, kde hydroxypropylmethylcelulóza má viskozitu nižší než 0,0072 Pa.s ve 2% vodném roztoku.

14. Způsob přípravy entericky potahovaného perorálního farmaceutického prostředku definovaného podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinná složka, případně smísená s některou alkalicky reagující sloučeninou a/nebo pojivem, se formuluje do materiálu jádra a na tomto materiálu jádra se vytvoří separační potahová vrstva a poté se aplikuje enterická potahová vrstva s podmínkou, že separační vrstva obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu o nízké viskozitě s bodem zákalu alespoň 45,6 °C, při kterém je přenos světla v systému 96 % a bod zákalu se stanovuje následujícím způsobem: hydroxypropylmethylcelulóza se rozpustí při koncentraci 1,2 hmotnostních % ve směsném roztoku fosfátového pufru o koncentraci 0,235 M a modelové žaludeční tekutiny o pH 1,2 v poměru 4:5 při pH 6,75 až 6,85.

15. Způsob přípravy entericky potahovaného perorálního farmaceutického prostředku definovaného podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinná složka, případně smísená s některou alkalicky reagující sloučeninou a/nebo pojivem, se formuluje do materiálu jádra a na tomto materiálu jádra se vytvoří separační potahová vrstva a poté se aplikuje enterická potahová vrstva s podmínkou, že separační vrstva obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu o nízké viskozitě s bodem zákalu alespoň 44,5 °C, při kterém je přenos světla v systému 95 % a bod zákalu se stanovuje následujícím způsobem: hydroxypropylmethylcelulóza se rozpustí při koncentraci 1 hmotnostní % ve směsném roztoku fosfátového pufru o koncentraci 0,235 M a modelové žaludeční tekutiny o pH 1,2 v poměru 4:5 při pH 6,75 až 6,85.

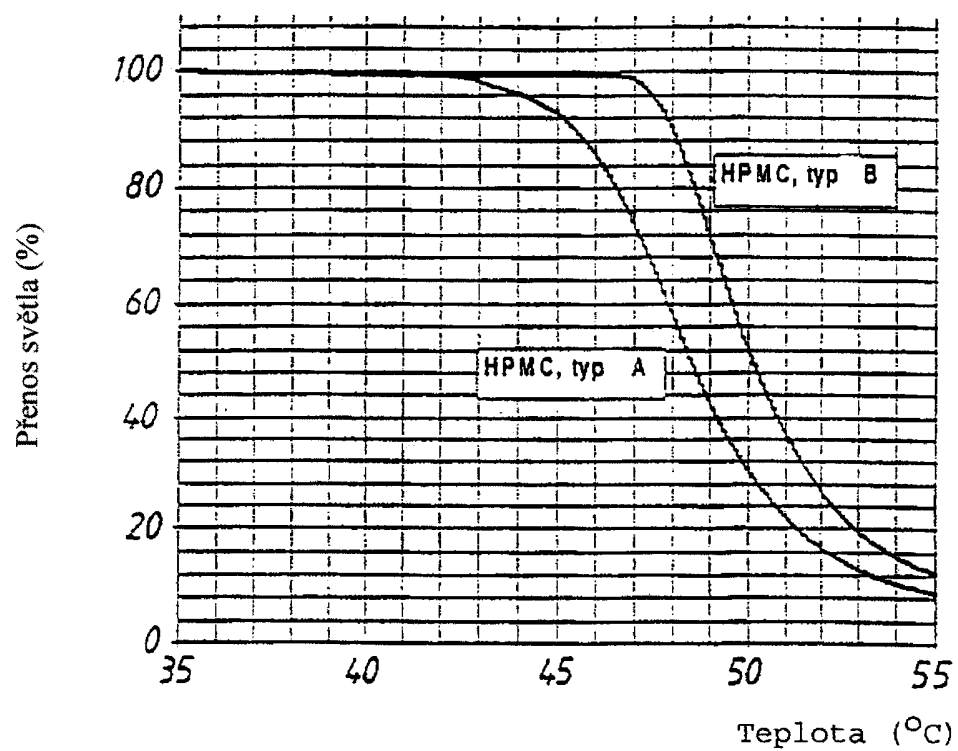
16. Způsob přípravy entericky potahovaného perorálního farmaceutického prostředku definovaného podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinná složka, případně smísená s některou alkalicky reagující sloučeninou a/nebo pojivem, se formuluje do materiálu jádra a na tomto materiálu jádra se vytvoří separační potahová vrstva a poté se aplikuje enterická potahová vrstva s podmínkou, že separační vrstva obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu o nízké viskozitě s bodem zákalu alespoň 45,6 °C, při kterém je přenos světla v systému 96 % a bod zákalu se stanovuje následujícím způsobem: hydroxypropylmethylcelulóza se rozpustí při koncentraci 1,2 hmotnostních % ve směsném roztoku fosfátového pufru o koncentraci 0,235 M a modelové žaludeční tekutiny o pH 1,2 v poměru 4:5 při pH 6,75 až 6,85.

17. Způsob přípravy entericky potahovaného perorálního farmaceutického prostředku definovaného podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinná složka, případně smísená s některou alkalicky reagující sloučeninou a/nebo pojivem, se formuluje do materiálu jádra a na tomto materiálu jádra se vytvoří separační potahová vrstva a poté se aplikuje enterická potahová vrstva s podmínkou, že separační vrstva obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu o nízké viskozitě s bodem zákalu alespoň 44,5 °C, při kterém je přenos světla v systému 95 % a bod zákalu se stanovuje následujícím způsobem: hydroxypropylmethylcelulóza se rozpustí při koncentraci 1 hmotnostní % ve směsném roztoku fosfátového pufru o koncentraci 0,235 M a modelové žaludeční tekutiny o pH 1,2 v poměru 4:5 při pH 6,75 až 6,85.

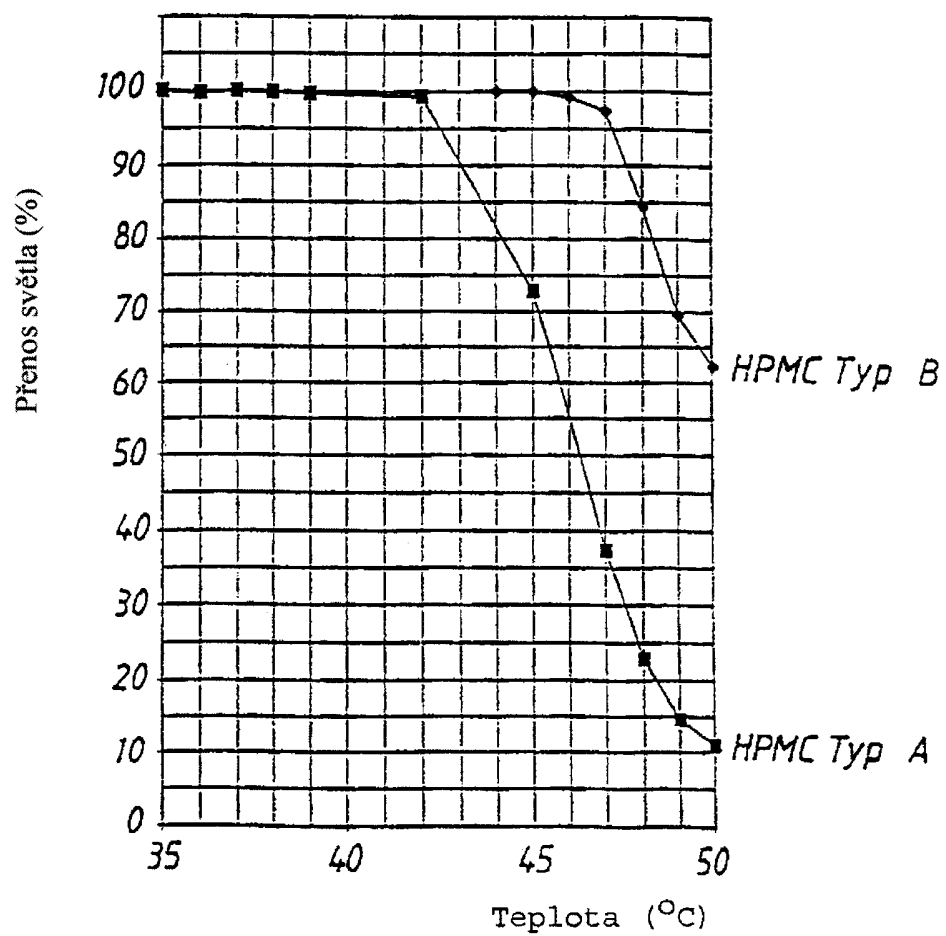
18. Použití farmaceutického prostředku podle definice v kterémkoliv z nároků 1 až 8 pro přípravu přípravku pro léčení gastrointestinálních onemocnění.

3 výkresy

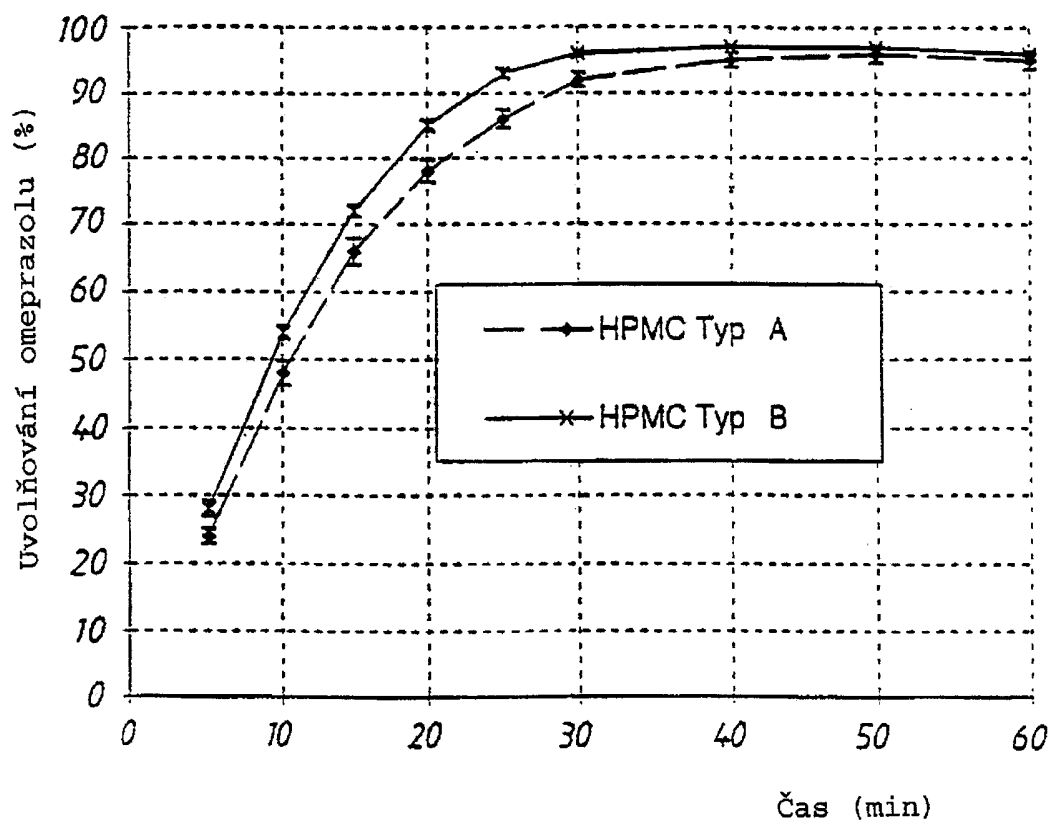
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Konec dokumentu
