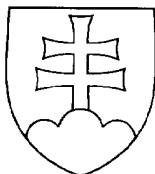


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1437-94**
(22) Dátum podania: **24.03.94**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9301057-7**
(32) Dátum priority: **30.03.93**
(33) Krajina priority: **SE**
(40) Dátum zverejnenia: **07.06.95**
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **10.12.99**
(86) Číslo PCT: **PCT/SE94/00264, 24.03.94**

(11) Číslo dokumentu:

280 362

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61K 9/20
A 61K 31/485

(73) Majiteľ patentu: Pharmacia AB, Stockholm, SE;

(72) Pôvodca vynálezu: Olsson Birgitta, Stenhamra, SE;
Pesonen Maritta Anneli, Skärholmen, SE;
Ragnarsson Gert, Bro, SE;

(74) Zástupca: Žovicová - Žovic, Patentová, známková a právna kancelária, Kolískova 1, 841 05 Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Orálny farmaceutický prostriedok obsahujúci terapeuticky účinné množstvo morfinovej soli, spôsob jeho prípravy a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Farmaceutický prostriedok obsahuje aspoň 50 povlečených častíc s obsahom morfinovej soli s veľkosťou 0,7 až 1,4 mm. Častice sú povlečené bariérovou membránou, ktorá je odvodená od roztoku disperzie, suspenzie, emulzie alebo taveniny a obsahuje aspoň jeden vo vode nerozpustný komponent. Prostriedok významne znižuje kolísanie koncentrácie v plazme. Je opísaný aj spôsob výroby takéhoto prostriedku a jeho použitie na výrobu analgetík vhodných na ošetrovanie silnej chronickej bolesti.

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje množstvo potiahnutých častíc s obsahom morfinovej soli, s povlakom tvoreným bariérovou membránou, s riadeným uvoľňovaním morfinu v priebehu hlavnej časti dávkového intervalu pokiaľ sa podáva jedenkrát denne, pričom prostriedok poskytuje významne znížené kolísanie koncentrácie v plazme v porovnaní so známymi morfinovými prostriedkami. Vynález sa tiež týka spôsobu výroby takéhoto prostriedku a použitia prostriedku na výrobu analgetík vhodných na ošetrovanie silnej chronickej bolesti.

Doterajší stav techniky

Morfin má polčas v sére 2 až 4 hodiny a trvanie jeho analgetického účinku je približne 4 až 6 hodín po orálnom použití.

Krátko trvanie účinku morfinu spôsobuje, že na dosiahnutie uspokojivého analgetického účinku je potrebné podávať morfin orálne štyrikrát až šesťkrát denne.

To viedlo k vývoju rôznych orálnych prostriedkov s riadeným uvoľňovaním morfinu.

Orálne prostriedky s riadeným uvoľňovaním obsahujúce morfin, ktoré sú na trhu napríklad pod označením MST Conticus[®] alebo MS Contin[®] a Dolcontin[®], sa všeobecne podávajú dvakrát až trikrát denne, na dostatočné zmiernenie bolesti v priebehu celého dávkového intervalu. Bežné tablety zo základnej hmoty pozostávajúce zo zmesi morfinu a inej nosnej látky sa vyznačujú rýchlym počiatočným uvoľňovaním liečivej látky, čo vedie k skorému vrcholu koncentrácie morfinu v plazme s nasledujúcim poklesom v uvoľňovaní, čo je zvlášť výrazné v nižšom intestinálnom systéme, kde prevládajú skôr neutrálne alebo slabo zásadité podmienky.

Je požiadavka, aby bola nájdená cesta na získanie orálneho prostriedku s obsahom liečivej látky, ktorým sa dosiahne rovnomernejšie uvoľňovanie morfinu, na udržanie vyrovnejšej koncentrácie v krvi a dosiahnutie účinných profilov v priebehu dávkového intervalu, pokiaľ sa prostriedok podáva jedenkrát denne.

Európsky patent číslo EP-B-0097523 uvádza takýto prostriedok, kde liečivá látka je rozložená v základnej hmote pre riadené uvoľňovanie čiastočne vo forme soli a čiastočne ako voľná báza. Tento prostriedok zvyšuje čas nerozpustnosti a biologickú dostupnosť bez potreby aplikovať povlakové membrány.

Je známe, že morfin spôsobuje značné problémy pri vývoji základnej hmoty pre tablety a že tieto problémy sú dôsledkom nízkych absorpčných vlastností morfinu v distálnych častiach gastrointestinálneho traktu (pozri B. Olsson a kol., *Proceed. Symp. Control. Rel. Bioact. Matter*, **18**, 433-434 /1991/).

Existuje niekoľko príkladov prostriedkov určených na prekonanie nevýhod základnej hmoty tabliet na orálne podávanie, ktoré dosahujú konštantné uvoľňovanie, alebo majú riadenú rýchlosť uvoľňovania počas predĺženého časového obdobia.

Príkladom takýchto prostriedkov sú prostriedky s väčším počtom jednotiek (MU), ktoré boli už skôr opísané v európskom patente EP-A-0080341 a v publikovanej medzinárodnej prihláške, podanej podľa zmluvy o patentovej spolupráci WO-A-91/01722.

Predpokladá sa, že depotný prostriedok pozostávajúci z veľkého počtu malých jednotiek podporuje dobré absorpčné vlastnosti tým, že je dispergovaný vo veľkom priestore

gastrointestinálneho traktu a má menšiu rýchlosť priechodu zvlášť v časti hrubého čreva v porovnaní so základnou hmotou bežnej tablety (pozri *Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract*, vyd. J. G. Hardy a spol., Chichester, Ellis Howard Ltd., str. 75 - 81 (1989): "Colonic Transit Rate and Drug Delivery"). Okrem toho prostriedky s väčším počtom jednotiek sú výhodné pre jednu jedinou dávku, pričom môžu byť rozdelené na menšie častky uvoľňujúce sa vždy rovnako a majúce rovnaké absorpčné vlastnosti. Takéto prostriedky budú poskytovať väčšiu pružnosť pri výbere veľkosti dávky, uľahčia podávanie liečivej látky pacientovi, ktorý má problémy s prehĺtaním a tiež znížia riziko prudkého poklesu dávky.

V európskom patente EP-A-0377518 je opísaný prostriedok s trvalým uvoľňovaním účinnej látky z peliet, ale s jadrom ako prvkom, ktorý môže pozostávať zo soli morfinovej zlučiny potiahnutej hybridným povlakom dovoľujúcim pomalé uvoľňovanie v kyslej oblasti hodnôt pH a relatívne konštantný nárast uvoľňovania v menej kyslej až zásaditej oblasti pH. Prostriedky podľa európskeho patentu EP-A-0377518 majú limitovanú biologickú dostupnosť, čo obmedzuje podávanie na najmenej dvakrát za deň.

Patent ZA-A-921366 udelený v Juhoafrickej republike sa týka tuhej dávkovej formy s riadeným uvoľňovaním na zlepšenie stability v priebehu skladovania pri zvýšenej teplote a/alebo zvýšenej relatívnej vlhkosti. Riadené uvoľňovanie sa dosahuje potiahnutím substrátu obsahujúceho terapeuticky účinnú látku povlakom odvodeným od vodnej disperzie etylcelulózy a potom vytvrdnením povlakového substrátu pri zvýšenej relatívnej vlhkosti a pri teplote nad teplotu skleného prechodu povlaku. V patente ZA-A-921366 nie je uvedené, že by nejaký prostriedok bol vhodný na orálne podávanie jedenkrát za deň.

Podstata vynálezu

Predmet tohto vynálezu poskytuje prostriedok na základe morfinu na podávanie jedenkrát denne, to znamená prostriedok s rovnomerným profilom koncentrácie v krvi, pokiaľ sa prostriedok podáva jedenkrát denne, bez akejkoľvek straty biologickej dostupnosti.

Prostriedok má mať tiež výhodnú rýchlosť uvoľňovania morfinu, ktorá je v podstate nezávislá od jeho miesta v gastrointestinálnom trakte.

Tento prostriedok predstavuje zlepšenie pri ošetrovaní bolesti citlivých na tvrdé opiáty a poskytuje obvyklou formou orálnej dávky rovnomerný účinok a znížené riziko pri prekonaní bolesti.

Tento vynález sa týka prostriedku s väčším počtom dávkových jednotiek z morfinu, ktorý pozostáva z malých častíc morfinovej soli a povlakovej bariérovej vrstvy a ktorý výhodne vedie k uvoľňovaniu nezávislému od hodnoty pH, spôsobu výroby takýchto prostriedkov a ich použitia na ošetrovanie bolesti citlivých na tvrdé opiáty ich podávaním jedenkrát denne.

Všeobecne prostriedok s väčším počtom jednotiek obsahuje najmenej 50, ale účelne aspoň 150 jednotlivých častíc obsahujúcich liečivú látku, napríklad kryštálov, guľiek alebo peliet. Prostriedok s väčším počtom jednotiek v súlade s týmto vynálezom má riadenú rýchlosť uvoľňovania liečivej látky počas 15 až 24 hodín, v prípade prostriedkov so všetkými možnými koncentraciami, výhodne v rozsahu od 10 do 400 mg morfinu (vo forme soli). Pri určitých použitiach sú však obvyklé vyššie celkové dávky morfinu a to tiež môže poskytnúť prostriedok s väčším počtom jednotiek podľa tohto vynálezu. To znamená, že prostriedok s väčším

počtom jednotiek na splnenie kritéria vynálezu musí poskytnúť koncentráciu v sére väčšiu alebo rovnajúcu sa 50 % maximálnej koncentrácie počas najmenej 12 hodín, účelne počas aspoň 18 hodín a výhodne počas najmenej 24 hodín. Prostriedok s väčším počtom jednotiek podľa tohto vynálezu má účelne poskytovať koncentráciu v sére vyššiu alebo rovnajúcu sa 40 % maximálnej koncentrácie počas najmenej 18 hodín a výhodne počas 24 hodín. To znamená, že prostriedky podľa tohto vynálezu sa môžu výhodne používať v dávkových intervaloch až do 24 hodín, najvýhodnejšie na podávanie jedenkrát denne, menej výhodne na podávanie dvakrát denne.

Inými predmetmi tohto vynálezu sú dosiahnutie nižšieho vrcholu koncentrácie morfinu v plazme, uvoľnenie 50 % z celkovej dávky počas 4 až 10 hodín a tiež uvoľnenie viac než asi 80 %, výhodne viac ako 90 % biologicky dostupného prostriedku v porovnaní s tradičnými prostriedkami, ako sú tablety na okamžité uvoľnenie alebo orálne roztoky.

Bolo nájdené, že tieto požiadavky sú splňané prekvapujúco dobre prostriedkom, ktorý obsahuje veľký počet malých častíc pozostávajúcich z morfinovej soli, ktoré sú potiahnuté bariérovou vrstvou obsahujúcou aspoň jednu zložku nerozpustnú v tekutinách gastrointestinálneho traktu, poskytujúcim vysoké koncentrácie v sére v predĺženom časovom období.

Častice obsahujú morfinovú soľ a prípadne farmaceuticky prijateľné pomocné látky, ako je laktóza a mikrokryštalická celulóza a majú veľkosť od 0,2 až do 3 mm, výhodne od 0,7 do 1,4 mm. Vhodné morfinové soli sú rozpustné soli, ako je hydrochlorid morfinu, sulfát morfinu a soli určitých organických karboxylových kyselín. Častice sa pripravujú zvyčajnými spôsobmi, ako zmiešaním a granuláciou morfinovej soli s pomocnou látkou alebo pomocnými látkami vytlačovaním, sféronizáciou, sušením a preosievaním častíc na prijateľný rozsah veľkosti.

Príklady vhodných bariérových materiálov na povliekanie, ktoré sú v podstate nerozpustné v tekutinách gastrointestinálneho traktu, sú prírodné a syntetické polyméry, ako je etylcelulóza, Eudragit RS, polyvinylchlorid a prírodné alebo syntetické vosky, ako je karnaubský vosk.

Etylcelulóza je zvlášť vhodný nerozpustný materiál, ktorý je dostupný v rôznych akostiach i vo zvláštnej akosti pre vodné bázičné bariérové povlaky. Podľa tohto vynálezu je vhodné používať etylcelulózu, ktorá má viskozitu od 5 do 15 mPa.s, ale môžu sa tiež používať aj iné typy celulózy.

V bariérovom povlaku, výhodnom podľa tohto vynálezu sa zložka nerozpustná vo vode alebo zložky nerozpustné vo vode zmiešajú s jednou alebo niekoľkými zložkami rozpustnými vo vode. Vhodné zložky rozpustné vo vode sú polyméry, ako je hydroxypropylmetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, Eudragit RL a Eudragit NE. Namiesto polymérov rozpustných vo vode sa môžu použiť iné látky rozpustné vo vode, ako je cukor, laktóza a rôzne soli, vo forme čiastočne erodovateľného filmu, s rýchlosťou uvoľňovania nezávislou od hodnoty pH.

Eudragit je ochranná známka pre látku vhodnú na film povliekajúci častice s riadeným uvoľňovaním, ktorý môže byť tak rozpustný ako aj nerozpustný v tekutinách gastrointestinálneho traktu. Eudragit RL a Eudragit RS (Röhm Pharma) sú kopolyméry syntetizované z esterov kyseliny akrylovej a esterov kyseliny metakrylovej s nízkym obsahom kvartérnych amóniových skupín. Eudragit RL a Eudragit RS sa líšia molárnym pomerom amóniových skupín ku zostávajúcim neutrálnym esterom kyseliny akrylovej a kyseliny metakrylovej (1 : 20 alebo 1 : 40). Eudragit NE je vodná disperzia neutrálneho kopolyméru založeného na e-

tylakryláte a metylakryláte. Tieto uvedené vlastnosti sú príčinou rozdielnej charakteristiky priepustnosti.

Postup povliekania sa môže uskutočňovať pomocou zvyčajného vybavenia, ako postrekového zariadenia, vo fluidizovanom lôžku a v zariadení na sušenie a frakcionáciu častíc. Kvapalina použitá na povliekanie obsahuje jednu alebo niekoľko zložiek vytvárajúcich bariérovú vrstvu a jedno alebo niekoľko rozpúšťadiel ako je etanol, acetón, metylizobutylketón (MIBK), voda a iné rozpúšťadlá dobre známe v odbore. Kvapalina na povliekanie môže vzniknúť v roztoku, disperzii, emulzii alebo tavenine, v závislosti od zvláštnosti povahy zložiek povlaku.

Na modifikáciu technických vlastností alebo zmenu priepustnosti povlaku sa môžu prípadne používať plastifikátory a pigmenty. Povlaková membrána sa robí z jedného alebo väčšieho počtu polymérov a má v skutočnosti výhodne hodnotu pH nezávislú od vlastností prestupnosti. Táto hodnota pH je v rozsahu od 1,0 do 7,0. Pri vyšších hodnotách pH sa môže pozorovať znížené uvoľňovanie morfinu, ale to nie je dôsledkom vlastností polymérnej vrstvy, ale závisí to od zníženej rozpustnosti morfinovej soli pri vyšších hodnotách pH.

Charakteristické a vhodné povlakové kompozície, ktoré spadajú do rozsahu tohto vynálezu, pozostávajú z etylcelulózy a hydroxypropylmetylcelulózy a určitého množstva trietylitrátu ako plastifikátora. Zvláštnym príkladom povlakovej kompozície je zmes etylcelulózy a hydroxypropylmetylcelulózy v pomere od 55/35 % hmotnostných do 80/10 % hmotnostných, s 10 % hmotnostnými trietylitrátom ako plastifikátora.

Každá potiahnutá častica morfinu predstavuje jednotlivú jednotku s riadeným uvoľňovaním, ktorá uvoľňuje liečivú látku dopredu stanovenou rýchlosťou, výhodne v závislosti od polohy v gastrointestinálnom trakte. Potiahnuté pelety podľa tohto vynálezu sa môžu používať v rôznych typoch dávkových foriem, ako v želatínových kapsuliach, lisovaných tabletkách alebo sašetách.

Vynález umožňuje získať dávkovú formu morfinových solí, ktorá sa môže podávať jedenkrát denne a stále vytvára skoro konštantnú koncentráciu liečivej látky v plazme a prejavuje sa vysokou biologickou dostupnosťou.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady sú uvedené na ilustráciu vhodných prostriedkov spadajúcich do rozsahu tohto vynálezu, ktoré splňajú požiadavky na orálne prostriedky obsahujúce morfin, uvedené v predchádzajúcom texte. Príklady sa nesmú pokladať za obmedzenie rozsahu vynálezu. Zmeny a modifikácie premenných a zložiek sa môžu robiť bez toho, aby sa vybočilo zo súvislosti tohto vynálezu.

Príklad 1

Spôsob výroby morfinových pelet

Pelety z hydrochloridu morfinu, ktoré sú určené na použitie v prostriedku s riadeným uvoľňovaním podľa tohto vynálezu sa môžu vyrobiť opísaným spôsobom. Hydrochlorid morfinu je vybraný ako vhodná soľ na spracovanie prostriedku. Táto soľ má veľmi podobné vlastnosti ako najvšeobecnejšie rozšírená iná zlúčenina, sulfát morfinu, napríklad vzhľadom na rozpustnosť vo vode. Ďalšie štúdie ukázali, že rozpustnosť nie je v rozhodujúcej miere závislá od hodnoty pH rozpúšťajúceho prostredia (vo fyziologickom rozsahu). To má v zhode s tým vysokú hodnotu pKa (7,5).

Mikrokryštalická celulóza je zvyčajným riedidlom v prostriedkoch obsahujúcich pelety, pretože má veľmi dobré technické vlastnosti. Ako rozpustná zložka sa používa laktóza.

1. Miešanie a granulácia

Za sucha sa zmieša 40 % hmotnostných hydrochloridu morfinu, 40 % hmotnostných laktózy a 20 % hmotnostných mikrokryštalickej celulózy (Avicel PH-101) v celkovom množstve 1500 g v miešacom prístroji planetárneho typu (Kenwood Major), pri nízkej rýchlosti miešania (rýchlosť nastavená na menej ako 1) počas 10 minút. Ku zmesi sa pridá 585 g vody a hmota sa granuluje pri rýchlosti nastavennej na 2 počas 5 minút.

2. Vytlačovanie

Vytlačovanie sa uskutočňuje v extrudéri NICA E-140 (Lejus Medical AB, Švédsko) perforovaným sitom s vŕtanými otvormi priemeru 1,0 mm. Rýchlosť miešania a dávkač sú nastavené na najnižšie hodnoty.

3. Sféronizácia

Sféronizácia sa uskutočňuje vo sféronizačnom zariadení (Ferro Mecano AB, Švédsko). Rýchlosť dosky sféronizačného zariadenia sa upraví na frekvenciu otáčok 450 za minútu. Počet kruhových sféronizačných prvkov je 5, s približne 400 g vlhkého extrudátu na doskách pri každom obehu.

4. Sušenie

Sušenie sa uskutočňuje v sušiarňi vo fluidizovanom lôžku (Aeromatic AG, SRN) pri vnútornej teplote 50 °C. Násada je rozdelená na čiastkové násady s hmotnosťou 600 až 700 jadier z vlhkých častíc. Každá čiastková násada sa suší počas 5 minút pri rýchlosti vzduchu upravenej na 20, s cieľom dosiahnuť jednotlivé jadrá skôr ako ich zhluky. Čiastkové násady sa potom zmiešajú a celá násada sa suší pri nastavení hodnoty 12 počas 65 minút. Konečná vonkajšia teplota je 36 °C. Výťažok suchých jadier po vysušení predstavuje 1437 g, čo je 96 %, uvedené hmotnostne.

5. Preosievanie

Preosievanie sa uskutočňuje s použitím sít na analytické účely s veľkosťou ôk 0,71 mm alebo 1,4 mm. Výťažok suchých jadier po preosiatí je 1337 g, čo predstavuje 89 % hmotn.

Výťažky, ako už bolo uvedené, sú 96 a 89 % hmotn. po vysušení a preosiatí.

Sitová analýza pred a po abrázii jadier ukazuje, že približne 93 % jadier má veľkosť od 0,71 do 1,0 mm. Analýza drviacou silou ukazuje, že stredná drviaca sila na časticu s veľkosťou 1,0 mm je 4,71 N. Hodnoty tvrdosti na tejto úrovni umožňujú povliekať častice v malom, rovnako ako vo väčšom zariadení.

Získané jadrá hydrochloridu morfinu sú veľmi vhodné na výrobu vo veľkom meradle.

Príklad 2

Spôsob poťahovania peliet hydrochloridu morfinu

Jadrá hydrochloridu morfinu, vyrobené podľa príkladu 1 sa môžu povliekať membránami na riadené uvoľňovanie, určenými na prípravu prostriedkov s väčším počtom jednotiek, ktoré spadajú do rozsahu tohto vynálezu. Hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC) E5 a etylcelulóza (EC) s vis-

kozitou 10 mPa.s sa použijú ako prostriedok na vytvorenie filmu spolu s trietylitrátom (TEC) ako plastifikátorom.

Roztok na povliekanie obsahuje 99,5 % hmotnostných etanolu a metylizobutylketónu (MIBK).

Povlak sa pripraví s použitím zariadenia na povliekanie rozstrekaním (Nica FG-Coater, Švédsko), používaná striekacia pištoľ je od firmy Binks and Bullows a je vybavená kvapalinovou dýzou J92R a vzduchovou dýzou J930. Čisté zariadenie je umiestnené v hornej časti fluidizovaného lôžka, aby sa vyhlo stratám jadier na výstupe cyklónu.

Striekacia pištoľ je namontovaná vo výške 185 mm nad dnom lôžka. Pred začiatkom povliekania sa systémom čerpá zmes etanolu a metylizobutylketónu a následne kvapalina prítomná medzi čerpacou stanicou a striekacou pištoľou. Potom sa zavedú jadrá hydrochloridu morfinu pripravené ako v príklade 1. Jadrá sa predhrievajú na teplotu 55 °C pri rýchlosti vzduchu 20 až 25 m³ za hodinu počas 4 minút. Na začiatku povliekania je teplota lôže 32 až 36 °C.

S povliekaním sa začína pri týchto prevádzkových parametroch:

atomizačný tlak 500 kPa,

rýchlosť vzduchu 85 m³ za hodinu,

prietok roztoku približne 24 ml za minútu.

Zaznamenaná vnútorná teplota sa mení od 53 do 56 °C.

Vonkajšia teplota počas povliekania je od 34 do 38 °C.

Jadrá hydrochloridu morfinu z rovnakej šarže sa povliekajú zmesou s rôznym pomerom etylcelulózy a hydroxypropylmetylcelulózy v roztoku na povliekanie filmom. Rozdielne množstvo roztoku sa tiež testuje na účely dosiahnutia vhodného pomeru rozpúšťania in vitro pri vhodnej hrúbke filmu (príliš tenký film môže vytvárať problémy s reprodukovateľnosťou), pozri tabuľka 1.

Zvolí sa zmes 5,5 dielov etylcelulózy a 3,5 dielov hydroxypropylmetylcelulózy a zistí sa, že je vhodná v množstve približne 8 mg povlakového materiálu na kapsulu (obsah približne 7,5 % hmotnostných na dávku).

Je však dobre známe, že množstvo polyméru sa bude značne meniť s príliš malými zmenami strednej veľkosti častice (alebo plochy povrchu), čo znamená, že sa musí urobiť dôsledná optimalizácia pre každú produkovanú akosť peliet, aby sa zaistila príslušná rýchlosť rozpúšťania.

Povlečené sférické telieska sa preosejú sitom s veľkosťou ôk 1,4 mm a sférické telieska s veľkosťou menšou ako 1,4 mm sa zachytia. Zachytené sférické telieska sa plnia do tvrdých želatínových kapsúl (tvrdé želatínové kapsuly číslo 2 bielej farby) s normálnou hmotnosťou 0,17 g (čistá hmotnosť 108 mg). Kapsuly spĺňajú požiadavku testu rovnomernej hmotnosti Ph. Eur. Stredný obsah účinnej zložky v kapsule je od 36 do 44 mg.

Zloženie kapsuly:

hydrochlorid morfinu	40 mg
laktóza	40 mg
mikrokryštalická celulóza	20 mg
voda (čistená), odparená v priebehu postupu	podľa potreby
etylcelulóza (EC)	3,5 až 5,3 mg
hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC)	2,2 až 3,4 mg
trietylitrát (TC)	0,6 až 1,0 mg
etanol 99,5% (odparený)	podľa potreby
metylizobutylketón (odparený)	podľa potreby
tvrdá želatínová kapsula, biela, číslo 2	približne 60 mg

Zložky filmu sú zvolené tak, aby poskytli vlastnosti umožňujúce uvoľňovanie, ktoré je v skutočnosti nezávislé od hodnoty pH a miešania.

Pri veľmi vysokých hodnotách pH sa rýchlosť uvoľňovania znižuje, čo je očakávané, pokiaľ sa uvažuje s hodnotou pKa hydrochloridu morfinu (pozri tabuľky 2 a 5).

Rýchlosť miešania nemá významný účinok na rýchlosť rozpúšťania (pozri tabuľky 2 a 5).

Test rozpúšťania in vitro sa uskutočňuje s použitím USP rozpúšťacieho prístroja číslo II s frekvenciou otáčok (lopatky miešadla) 50 za minútu, pri teplote 37 °C vo fosfátovom pufróvacom roztoku, pri hodnote pH 6,8. Testuje sa šesť jednotlivých kapsúl.

Vypočítava sa toto uvoľnené množstvo (% zo značeného množstva):

menej ako 15 % uvoľnené po	1 hodine
35 až 65 % uvoľnené po	6 hodinách
55 až 80 % uvoľnené po	12 hodinách
nie viac ako 80 % uvoľnené po	24 hodinách

Tabuľka 1

Rýchlosť rozpúšťania in vitro. Pelety hydrochloridu morfinu podľa uvedeného spôsobu, ale s rozdielnymi množstvami a podielmi polymérov v povlakoch.

Spôsob: USP rozpúšťací prístroj číslo II (lopatkové miešadlo), frekvencia otáčok 50 za minútu, teplota 37 °C, v roztoku fosfátového pufru, hodnota pH 6,8.

Množstvo filmu (% hmotn.)	1,4	2,7	8,0	2,7
pomer EC:HPMC:TEC	8:1:1	8:1:1	8:1:1	7:2:1
Čas (hodiny)	% rozpusteného hydrochloridu morfinu, n=2			
1	45	17	5	26
2	75	30	9	47
3	91	40	14	64
4	98	51	17	76
5	101	59	21	85
6	104	65	25	90
7	105	71	28	93
8	106	74	31	95
10	-	-	-	-
12	-	-	-	-
24	106	97	64	102

EC etylcelulóza
HPMC hydroxypropylmetylcelulóza
TEC trietylitrát
) n = 6

Tabuľka 1 - pokračovanie

Množstvo filmu (% hmotn.)	4,2	4,5*	7,5*
pomer EC:HPMC:TEC	7:2:1	5,5:3,5:1	5,5:3,5:1
Čas (hodiny)	% rozpusteného hydrochloridu morfinu, n=2		
1	16	16	8
2	29	32	17
3	40	48	26
4	51	60	34
5	60	69	42
6	67	78	49
7	72	83	55
8	76	87	60
10	-	92	70
12	-	96	74
24	100	99	93

EC etylcelulóza
TEC trietylitrát
HPMC hydroxypropylmetylcelulóza
) n = 6

Tabuľka 2

Rýchlosť rozpúšťania in vitro. Pelety hydrochloridu morfinu podľa uvedeného spôsobu, ale s povlakom zo zmesi etylcelulózy, hydroxypropylmetylcelulózy a trietylitrátu v pomere 5,5 : 3,5 : 1 pri rozdielnej rýchlosti miešania a hodnote pH.

Spôsob: USP rozpúšťací prístroj číslo II (lopatkové miešadlo), teplota 37 °C

Rozpúšťacie prostredie	pH 6,8	pH 6,8	pH 1,2	pH 4,0	pH 7,6
	n=6	n=6	n=3	n=4	n=3
Rýchlosť miešania (frekvencia otáčok za minútu)	50	100	50	50	50

Čas (hodiny)	% rozpusteného hydrochloridu morfinu				
1	8	8	4	5	3
2	17	16	10	13	10
3	26	24	16	21	16
4	34	33	24	28	24
5	42	40	29	35	30
6	49	46	35	41	36
7	55	51	40	47	41
8	60	57	45	52	47
10	70	-	54	60	55
24	93	91	82	89	85

Tabuľka 3

Z uvedených zložiek sa vyrobí porovnateľným spôsobom podľa uvedených výrobných procesov prostriedky, pri ktorých sa porovná rýchlosť rozpúšťania in vitro pri rozdielnych hodnotách pH, hrúbke povlakového filmu, rýchlosti miešania a teplote.

Pomer etylcelulózy, hydroxypropylmetylcelulózy a trietylitrátu je 8 : 0,5 : 1,5.

Účinná zložka:	
hydrochlorid morfinu	20 mg
Neúčinné zložky:	
laktóza	60 mg
mikrokryštalická celulóza	20 mg
voda čistená*	podľa potreby
etylcelulóza (EC)	5,0 až 7,4 mg
hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC)	0,3 až 0,5 mg
trietylitrát (TC)	0,9 až 1,3 mg
etanol 99,5% *	podľa potreby
acetón*	podľa potreby
voda čistená*	podľa potreby

* odparí sa v priebehu výrobného procesu

Tabuľka 4

Rýchlosť rozpúšťania in vitro. CR pelety z hydrochloridu morfinu s rozdielnym množstvom polymérov v povlaku.

Pomer etylcelulózy, hydroxypropylmetylcelulózy a trietylitrátu je 8 : 0,5 : 1,5.

Spôsob: USP rozpúšťací prístroj číslo II (lopatkové miešadlo), frekvencia otáčok 50 za minútu, teplota 37 °C, rozpúšťacie prostredie fosfátového pufru, hodnota pH 6,8

Množstvo filmu (% hmotn.)	5,8*	6,9	8,6	9,2
Čas (hodiny)	% rozpusteného hydrochloridu morfinu, n=6			
1	13	8	6	6
2	30	20	13	11
3	43	30	21	18
4	53	38	28	25
6	68	51	40	35
8	78	62	51	47
10	85	71	61	56
12	90	78	69	63
15	94	87	78	74
18	96	92	84	82
21	98	95	90	89
24	99	97	93	91

EC etylcelulóza
 HPMC hydroxypropylmetylcelulóza
 TEC trietylitrát
 *) n = 3

Tabuľka 5

Test rozpúšťania in vitro. CR pelety z hydrochloridu morfinu podľa tabuľky 3 pri rozdielnych hodnotách pH.

Spôsob: USP rozpúšťací prístroj číslo II (lopatkové miešadlo), frekvencia otáčok 50 za minútu, teplota 37 °C

Rozpúšťacie prostredie	pH 1,2	pH 2,0	pH 5,8	pH 6,8	pH 7,4
Čas (hodiny)	% rozpusteného hydrochloridu morfinu, n=6				
1	6	10	10	8	6
2	15	21	22	20	15
3	23	30	32	30	22
4	29	36	40	38	31
6	41	49	55	51	47
8	51	60	66	62	59
10	58	68	75	71	68
12	65	74	81	78	74
15	74	82	88	87	85
18	81	88	93	92	89
21	85	90	95	95	89
24	89	94	96	97	92

Tabuľka 6

Test rýchlosti rozpúšťania in vitro. CR pelety z hydrochloridu morfinu podľa tabuľky 3 pri rozdielnych rýchlostiach miešania.

Spôsob: USP rozpúšťací prístroj číslo II (lopatkové miešadlo), teplota 37 °C, rozpúšťacie prostredie fosfátového pufru, hodnota pH 6,8.

Rýchlosť miešania (frekvencia otáčok za minútu)	40	50	100
Čas (hodiny)	% rozpusteného hydrochloridu morfinu, n=6		
1	10	8	12
2	23	20	25
3	33	30	35
4	42	38	44
6	55	51	58
8	66	62	67
10	73	71	75
12	81	78	80
15	89	87	88
18	91	92	90
21	93	95	92
24	97	97	96

Tabuľka 7

Test rýchlosti rozpúšťania in vitro. CR pelety z hydrochloridu morfinu podľa tabuľky 3 pri rozdielnych teplotách.

Spôsob: USP rozpúšťací prístroj číslo II (lopatkové miešadlo), frekvencia 50 otáčok za minútu, rozpúšťacie prostredie fosfátového pufru, hodnota pH 6,8.

Teplota rozpúšťacieho prostredia	35 °C	37 °C	40 °C
Čas (hodiny)	% rozpusteného hydrochloridu morfinu, n=6		
1	12	8	11
2	23	20	24
3	33	30	34
4	41	38	43
6	52	51	56
8	65	62	67
10	70	71	75
12	79	78	81
15	85	87	88
18	91	92	90
21	94	95	91
24	93	97	92

Ako sa ukázalo v tabuľke 4, je možné riadiť rýchlosť uvoľňovania zmenou množstva filmu povlečeného na peletách.

Tieto experimenty ukazujú, že sa dosiahne príslušná rýchlosť rozpúšťania, a to umožňuje splniť požiadavky, kladené na prostriedky.

Zložky filmu sa volia tak, aby mali vlastnosti umožňujúce rozpúšťanie, ktoré je v skutočnosti nezávislé od hodnoty pH a miešania. Pri testovaní rýchlosti rozpúšťania pelet in vitro z rôznych šarží (pozri tabuľku 1 až 7) je možné nájsť prostriedky z nich v tabuľke 3. Testovaním pelet za rozdielnych podmienok (pozri tabuľky 2 a 5 až 7) je overené, že sa dosiahne iba malá zmena v rozpúšťaní pri rôznych hodnotách pH a že zmeny v rýchlosti miešania a teplotách nemajú významný účinok na rýchlosť rozpúšťania.

Příklad 3

Štúdia biologickej dostupnosti

U šiestich zdravých jednotlivcov sa robí na jednej dávke tromi spôsobmi prechodová štúdia biologickej dostupnosti. Študujú sa dva prototypy kapsúl riadene uvoľňujúcich morfin (CR), pripravené podľa príkladov 1 a 2, pozri tiež tabuľky 8 a 9 uvedené ďalej. Ako porovnávacie prostriedok sa používa roztok morfinu na orálne podávanie. Pacienti dostanú vždy 30 mg kapsuly A s riadeným uvoľňovaním, 40 mg kapsuly B s riadeným uvoľňovaním alebo 15 mg roztoku po tom, čo cez noc nedostávajú potravu. Vzorky venóznej krvi sa odoberajú pred podaním liečivej látky a v priebehu 32 hodín po jej podaní. Stanovenie morfinu v sére sa robí s použitím zvláštnych LC metódy s detekciou zachytávania elektrónov. Stanoví sa plocha pod koncentráciou morfinu v sére proti časovej krivke závislosti AUC, maximálna koncentrácia v sére (C_{max}), čas potrebný na dosiahnutie maximálnej koncentrácie v sére (t_{max}), šírka koncentrácie v sére oproti časovej závislosti pri polovičnej koncentrácii (W_{50}) a vypočíta sa relatívna biologická dostupnosť z kapsúl s riadeným uvoľňovaním (F_{rel}). Výsledky sú v tabuľke 10.

Pri štúdiu sa používajú tieto prostriedky: kapsuly s riadeným uvoľňovaním obsahujúce 30 mg morfinu (CR kapsuly A), teda prostriedok A, vyrobený podľa príkladov 1 a 2, kapsuly s riadeným uvoľňovaním obsahujúce 40 mg morfinu (CR kapsuly B), teda prostriedok B, vyrobený podľa príkladov 1 a 2 a morfinový orálny roztok obsahujúci 5 mg.ml⁻¹, teda prostriedok C, ako porovnávacie prostriedok.

Tabuľka 8

Obsah	CR kapsuly A	CR kapsuly B
hydrochlorid morfinu	30 mg	40 mg
laktóza	30 mg	40 mg
mikrokryštalická celulóza	15 mg	20 mg
voda (čistená), odparaná v priebehu postupu	podľa potreby	podľa potreby
etylcelulóza (EC)	1,6 až 2,4 mg	3,5 až 5,3 mg
hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC)	1,0 až 1,6 mg	2,2 až 3,4 mg
trietylitrát (TC)	0,3 až 0,5 mg	0,6 až 1,0 mg
etanol 99,5 % (odparený)	podľa potreby	podľa potreby
metylizobutylketón (odparený)	podľa potreby	podľa potreby

Rýchlosti rozpúšťania in vitro pri hodnote pH 6,8 sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9

Rýchlosť rozpúšťania kapsúl s riadeným uvoľňovaním pri hodnote pH 6,8 in vitro.

Čas (hodiny)	% rozpustenia	
	CR kapsuly A	CR kapsuly B
1	15	8
2	37	16
3	56	25
4	69	34
5	-	42
6	87	49
8	95	60
10	-	70
12	102	-
14	-	83
24	-	95

Tabuľka 10

Výsledky štúdie biologickej dostupnosti u zdravých dobrovoľníkov

Parameter	kapsuly A 30 mg	kapsuly B 40 mg	roztok 15 mg
AUC (nmol/l.h) ¹	252,8±115,9	304,1±158,6	129,4±78,5
C _{max} (nmol/l) ¹	20,9±14,8	15,4±9,8	34,1±25,8
t _{max} (h) ²	4,5 (4-5)	4,5 (4-16)	0,5 (0,5-0,5)
W ₅₀ (h) ²	7,73 (5,85-19,4)	24,3 (14,1-26,8)	1,53 (0,65-2,65)
F _{rel} (%) ³	104,2 (83,8-129,4)	92,0 (68,1-124,4)	- - -

¹ = priemer ± smerodajná odchýlka

² = stred (rozmedzie)

³ = priemer (90 % interval spoľahlivosti)

Výsledky štúdie ukazujú na veľmi dobrú biologickú dostupnosť testovaných prostriedkov vo forme kapsúl s riadenou rozpustnosťou. Kapsula A s profilom rýchlosti rozpúšťania, ktorý umožňuje podávanie dvakrát za deň, prejavuje biologickú dostupnosť približne 100 % v porovnaní s roztokom. Kapsula B, s profilom rýchlosti rozpúšťania so zámerom podávať jedenkrát denne má menšiu biologickú dostupnosť (približne 90 %), ale v čase posledného odberu vzorky (32 hodín) je v tomto prípade koncentrácia v sére ešte nad polovicou koncentrácie C_{max} a skutočná biologická dostupnosť je tak vyššia ako má byť podľa výpočtu zo vzorca.

Šírka krivky pri polovičnej koncentrácii W₅₀ je približne päťkrát väčšia pre kapsulu A ako pre roztok. Pre kapsulu B je hodnota W₅₀ aspoň päťnásťkrát väčšia ako pre roztok. V kombinácii s vynikajúcou biologickou dostupnosťou sa tak ukazuje, že sa morfin môže podávať jedenkrát denne v prostriedku s väčším počtom dávok podľa tohto vynálezu, a že takýto prostriedok bude mať za výsledok nižšie kolísanie profilov koncentrácie v sére.

To môže byť zrejme z obrázka 1, ktorý ukazuje priemerné koncentrácie v sére u šiestich testovaných jedincov v

závislosti od času pre tri prostriedky A, B a C. Z tohto obrázka je zrejme, že prostriedok B podľa tohto vynálezu poskytuje skoro konštantnú koncentráciu v plazme počas 24 hodín.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Orálny farmaceutický prostriedok obsahujúci terapeuticky účinné množstvo morfinovej soli na podanie jedenkrát denne, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že pozostáva aspoň z 50 častíc, s veľkosťou jednotlivých častíc v rozsahu od 0,7 do 1,4 mm, pričom každá častica má jadro obsahujúce morfinovú soľ, obalené bariérovou vrstvou, ktorá je odvodená od roztoku, disperzie, suspenzie, emulzie alebo taveniny a obsahuje aspoň jeden vo vode nerozpustný komponent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z etylcelulózy, kopolymérov syntetizovaných z akrylových a metakrylových esterov a prírodných alebo syntetických voskov a plastifikátora.

2. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa liečivá látka uvoľňuje cez povlakovú bariérovú vrstvu v podstate nezávisle od hodnoty pH v rozsahu od 1,0 do 7,0.

3. Prostriedok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že povlaková bariérová vrstva obsahuje tiež aspoň jednu zložku, ktorá je rozpustná vo vode, vybranú zo súboru pozostávajúceho z hydroxypropylmetylcelulózy, hydroxypropylcelulózy, kopolymérov vyrobených synteticky z esterov kyseliny akrylovej a esterov kyseliny metakrylovej, vhodných cukrov a solí a prípadne plastifikátorov a/alebo pigmentov.

4. Prostriedok podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že povlaková bariérová vrstva obsahuje etylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu a trietylitrát ako plastifikátor.

5. Prostriedok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že morfinová soľ je vybraná z hydrochloridu morfinu, sulfátu morfinu a morfinových solí vhodných karboxylových kyselín.

6. Prostriedok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je vo forme tabliet, kapsúl alebo vreciek.

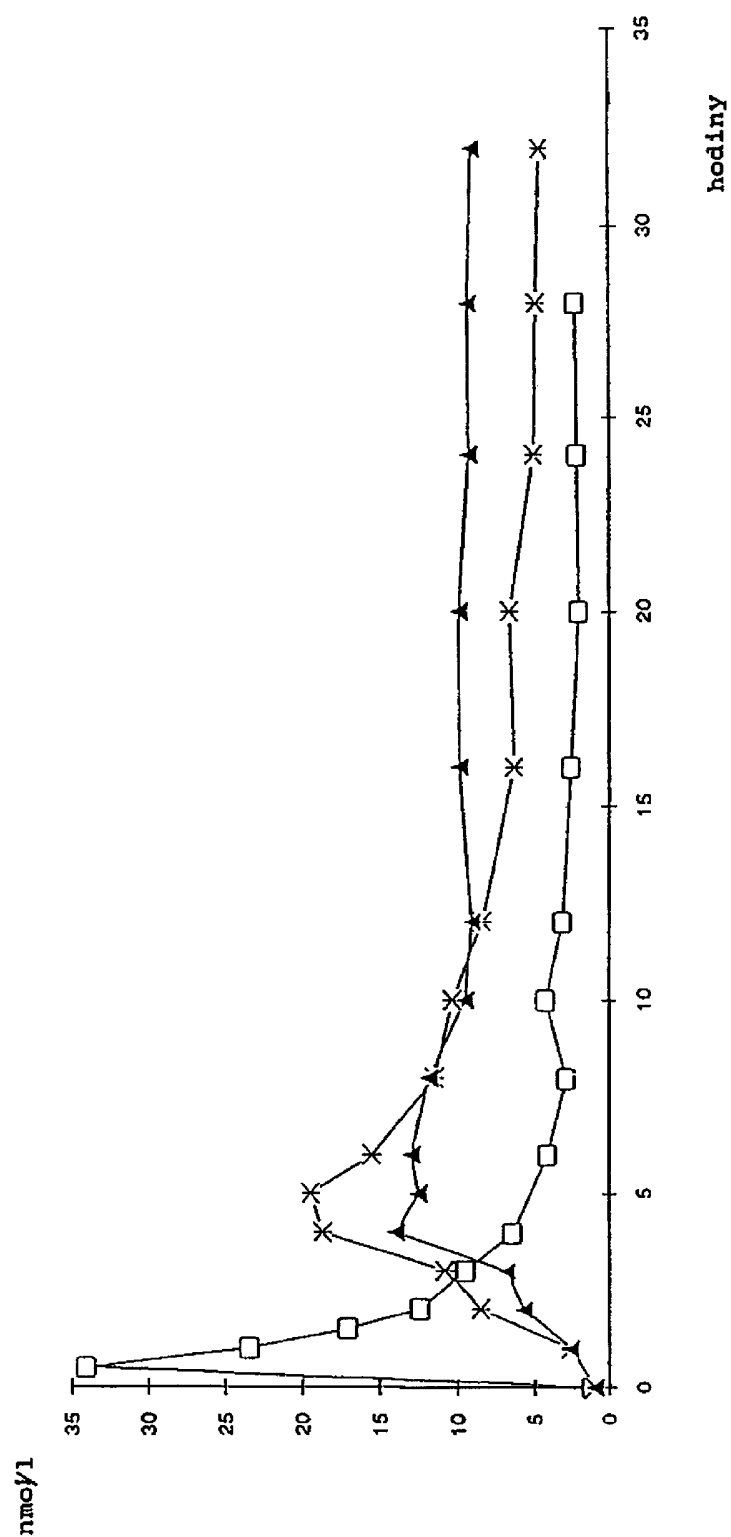
7. Spôsob výroby prostriedkov podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa častice obsahujúce morfin povlečú postrekom vo fluidizovanom lôžku roztokom, disperziou alebo suspenziou na povliekanie, ktoré obsahujú zmes zložiek, poskytujúcich bariérový povlak na časticách nezávislý od hodnoty pH a potom sa povlečené častice vysušia, frakcionujú podľa veľkosti a zachytia.

8. Spôsob podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa častice obsahujúce morfin pripravujú granuláciou morfinovej soli spolu s jednou alebo väčším počtom pomocných látok a granulátnou kvapalinou, granulovaná látka sa vytlačí a potom podrobí sféronizácii, sušeniu a frakcionácii podľa veľkosti.

9. Použitie prostriedku podľa niektorého z nárokov 1 až 6 na výrobu liečiva na orálne ošetrovanie bolesti citlivej na tvrdé opiáty jedenkrát denne, ktoré vyžaduje nízke kolísanie hladiny morfinu v plazme.

1 výkres

- roztok s obsahom 15 mg morfinu
 ✕ kapsula A s riadeným uvoľňovaním, obsahujúca 30 mg morfinu
 ▲ kapsula B s riadeným uvoľňovaním, obsahujúca 40 mg morfinu



Koniec dokumentu