

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-1627**
(22) Přihlášeno: **11.11.1999**
(30) Právo přednosti: **11.11.1998 SE 1998/9803871**
26.08.1999 WO 1999SE/9901463
(40) Zveřejněno: **17.10.2001**
(Věstník č. 10/2001)
(47) Uděleno: **30.07.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **10.09.2008**
(Věstník č. 37/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/SE1999/002052**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/027364**

(11) Číslo dokumentu

299 582

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/58 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty.
WO 96 01 621 A; WO 96 29 992 A; EP 0061217

(73) Majitel patentu.
PHARMACIA AB, Stockholm, SE

(72) Puvodce.
Gren Torkel, Uppsala, SE
Ringberg Anders, Stockholm, SE
Wikberg Martin, Kullavik, SE
Wald Randy J., Portage, MI, US

(74) Zástupce.
JUDr. Pavel Zelený, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:
Nové kuličky s řízeným uvolňováním, způsob jejich přípravy a prostředek ve formě většího počtu jednotek, který je obsahuje

(57) Anotace:
Jsou popsány kuličky s řízeným uvolňováním, které obsahují (i) jednotku jádra z inertního materiálu v podstatě vodou rozpustného nebo bobtnavého; (ii) první vrstvu na jednotce jádra z polymeru v podstatě ve vodě nerozpustného; (iii) druhou vrstvu kryjící první vrstvu a obsahující aktivní složku; a (iv) třetí vrstvu polymeru, nad druhou vrstvou, užitečnou pro řízení uvolňování aktivní složky; kde množství první vrstvy tvoří více než 3 % (hmotnost/hmotnost) konečné kuličky a první vrstva je upravena pro řízení pronikání vody do jádra. Je také popsán prostředek ve formě většího počtu kuliček, který obsahuje kuličky s řízeným uvolňováním charakterizované výše a dále způsob přípravy kuliček s řízeným uvolňováním. Aktivní složkou je výhodně tolterodin a jeho metabolity a soli.

CZ 299582 B6

Nové kuličky s řízeným uvolňováním, způsob jejich přípravy a prostředek ve formě většího počtu jednotek, který je obsahuje

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká farmaceutických kuliček s řízeným uvolňováním, které obsahují léčivou látku, prostředku, který obsahuje uvedené kuličky s řízeným uvolňováním a způsobu přípravy uvedených kuliček.

10

Dosavadní stav techniky

15 Běžný typ kuliček s řízeným uvolňováním obsahuje inertní jádro, jako jsou cukrové kuličky, potažené vnitřní vrstvou obsahující léčivou látku a vnější membránovou vrstvou, která řídí uvolňování léčivé látky z vnitřní vrstvy.

20 Příklad takových kuliček s řízeným uvolňováním je popsán v US-A 5 783 215, kde každá kulička obsahuje (i) jednotku jádra z rozpustného nebo nerozpustného inertního materiálu, (ii) první vrstvu na jednotce jádra obsahující aktivní složku dispergovanou v hydrofilním polymeru, (iii) popřípadě druhou vrstvu hydrofilního polymeru pokrývající první vrstvu a (iv) nejvzdálenější membránovou vrstvu užitečnou pro řízení uvolňování aktivní složky.

25 Ve výše uvedených a podobných kuličkách s řízeným uvolňováním není neobvyklé použít mezi inertním jádrem a vrstvou obsahující aktivní složku „izolační povlak“ ve formě malého množství (např. 1 až 3 %) vodou rozpustného polymeru, jako je hydroxypropylmethylelulóza (HPMC) nebo polyvinylpyrrolidon (PVP). Důvodem jeho použití je celkově odizolovat léčivou látku od povrchu jádra v případě, že je možná chemická interakce léčivá látka-jádro a/nebo k dosažení hladkého povrchu inertního jádra tak, že povrchová oblast se postupně stává pevnější a tím se zlepšuje kvalita povlaku, když se aplikuje vrstva obsahující léčivou látku a vrstvy membrány řídící uvolňování.

35 Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu jsou kuličky s řízeným uvolňováním, jejichž podstata spočívá v tom, že obsahují

- (i) jednotku jádra z inertního materiálu v podstatě vodou rozpustného nebo bobtnavého;
- 40 (ii) první vrstvu na jednotce jádra z polymeru v podstatě ve vodě nerozpustného;
- (iii) druhou vrstvu kryjící první vrstvu a obsahující aktivní složku; a
- (iv) třetí vrstvu polymeru, nad druhou vrstvou, užitečnou pro řízení uvolňování aktivní složky;

45 kde množství první vrstvy tvoří více než 3 % (hmotnost/hmotnost) konečné kuličky a první vrstva je upravena pro řízení pronikání vody do jádra.

Předmětem tohoto vynálezu je také prostředek ve formě většího počtu kuliček, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje kuličky s řízeným uvolňováním vymezené výše nebo některé z jejich výhodných provedení, jak jsou charakterizována v další části tohoto popisu.

50

Předmětem tohoto vynálezu je rovněž způsob přípravy kuliček s řízeným uvolňováním, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje kroky:

- a) příprava jednotek jádra z materiálu v podstatě vodou rozpustného nebo bobtnavého;
- b) aplikace první vrstvy z polymeru v podstatě ve vodě nerozpustného na uvedené jádro;
- c) aplikace druhé vrstvy obsahující aktivní složku a popřípadě polymerní pojivo na první vrstvu; a
- 5 d) aplikace třetí polymerní vrstvy užitečné pro řízené uvolňování aktivní složky na druhou vrstvu;

10 ve kterém množství materiálu v uvedené první vrstvě je vybráno tak, že poskytuje tloušťku vrstvy, která umožňuje řízení pronikání vody do jádra.

Dále se uvádí podrobnější vysvětlení předmětného vynálezu i skutečnosti, které s tímto vynálezem souvisejí.

- 15 Předmětný vynález je založen na překvapivém zjištění, že nanesením relativně silné vrstvy vodou nerozpustného polymeru na inertní jádro, jako izolačního obalu se může navíc k dříve uvedeným výhodám získat několik výhod dalších.

20 Za prvé, v případě rozpustného jádra, jako je jádro z cukru, se například může maximalizovat doba, za kterou bude roztok uvnitř kuličky z hlediska účinné látky nasycen. Takže tím, že se zabrání rozpustnému jádru, aby se pro rozpuštěnou léčivou látku stalo zásobníkem, se může značně zvýšit relativní doba, po kterou nasycený roztok zůstává během doby uvolňování uvnitř kuličky. To znamená, že se získá podstatně delší nulová fáze řízení uvolňování účinné látky (fáze, kdy rychlost uvolňování léčivé látky je v podstatě konstantní) a zmenší se nežádoucí fáze

25 snižování rychlosti uvolňování. Jinými slovy, použití silné vrstvy izolačního povlaku obecně umožňuje měnit profil uvolňování léčivé látky předvídatelným způsobem, zvláště u léčivých látek s rozpustností vodou od mírné do vysoké. Bez migrace léčivé látky do nepropustného obalu se také uvolní všechna léčivá látka.

30 Za druhé, může být minimalizován potenciální vliv materiálu jádra na uvolnění léčivé látky, zvláště osmotickým tlakem nebo bobtnáním materiálu jádra, který by mohl potenciálně způsobit vnitřní tlak a prasknutí filmu.

35 Za třetí, značně dlouhá fáze počátečního zdržení (žádné nebo velmi malé množství prvotně uvolněné léčivé látky), která je obecně pozorována u kuliček s dříve uvedeným řízeným uvolňováním, zvláště u prostředků s pomalejším uvolňováním, kde je vtok vody pomalejší, se může podstatně snížit nebo eliminovat, relativně nezávisle na fázi stabilní rychlosti uvolňování.

40 Výraz „řízení pronikání vody do jádra“, jak se používá výše, znamená, že přítok vody do jádra je zpomalen řízeným způsobem v takovém rozsahu, že profil uvolňování léčivé látky se bude měnit předvídatelným způsobem. Tak, zatímco v mnoha případech může být výhodné, když je pronikání vody do jádra v podstatě nebo úplně zamezeno, jistý řízený přítok vody do jádra může být v jiných případech přijatelný.

45 Výše uvedená první vrstva z vodou nerozpustného materiálu může také sloužit k zajištění mechanické soudržnosti jádra.

50 Popřípadě výše uvedená třetí vrstva nebo vrstva řízeného uvolňování je potažena jednou nebo více pomocnými vrstvami z vodou rozpustného nebo nerozpustného polymeru, např. netermoplastického rozpustného polymeru tak, že se snižuje lepivost kuliček při následujícím zpracování, jako je vytvrzování a plnění do kapslí nebo sekundární funkční potahování jako je enterické povlékání, které zpožďuje začátek uvolňování účinné látky. Popřípadě taková pomocná vrstva může obsahovat léčivou látku určenou pro okamžité uvolnění.

Obvykle první vrstva uvedená výše v bodě (ii) tvoří více než asi 2 % (hmotnost/hmotnost) prostředku z výsledných kuliček, výhodně více než asi 3% (hmotnost/hmotnost), např. od asi 3 do asi 80 % (hmotnost/hmotnost).

- 5 Množství druhé vrstvy uvedené výše v bodě (iii) obvykle tvoří od asi 0,05 do asi 60 % (hmotnost/hmotnost), výhodně od asi 0,1 do asi 30 % (hmotnost/hmotnost) prostředku z výsledných kuliček.

- 10 Množství třetí vrstvy uvedené výše v bodě (iv) obvykle tvoří od asi 1 do asi 50 % (hmotnost/hmotnost), výhodně od asi 2 do asi 25 % (hmotnost/hmotnost) prostředku výsledných kuliček.

Jádro má obecně velikost v rozsahu od asi 0,05 do asi 2 mm.

- 15 Jak již bylo uvedeno, předmětem tohoto vynálezu je také prostředek ve formě většího počtu kuliček. Tento prostředek je obvykle ve formě kapsle nebo tablety.

- Jádra jsou výhodně tvořena vodou rozpustným nebo bobtnavým materiálem a mohou být z jakéhokoliv takového materiálu, který se běžně používá na jádra nebo z jakéhokoliv jiného farmaceuticky přijatelného vodou rozpustného nebo vodou bobtnavého materiálu zformovaného do kuliček nebo pelet. Zvláště kuličky jsou kulové útvary vytvořené z sacharózy/škrobu (Sugar Spheres NF), krystalů sacharózy nebo vytlačované a sušené kulové útvary tvořené obecně z vehikul, jako jsou mikrokrytalická celulóza a laktóza.

- 25 V podstatě vodou nerozpustný materiál první nebo izolační vrstvy je obvykle v gastrointestinálním traktu „obecně nerozpustný“ nebo „obecně částečně nerozpustný“ polymer vytvářející film (latexový nebo rozpuštěný v rozpouštědle). Jako příklady se mohou uvést ethylcelulóza, acetát celulózy, butyrát acetátu celulózy, polymethakryláty jako jsou kopolymer ethylakrylátu s methylmethakrylátem (Eudragit NE-30-D) a kopolymer amonné soli methakrylátu typu A a B (Eudragit RL30D a RS30D) a silikonové elastomery. Obvykle se společně s polymerem používá změkčovaadlo. Příklady změkčovadel zahrnují: dibutylsebakát, propylenglykol, triethylcitrát, tributylcitrát, ricinový olej, acetylované monoglyceridy, acetyléster triethylcitrátu, acetyléster butylcitrátu, diethylftalát, dibutylftalát, triacetin, frakcionovaný kokosový olej (triglyceridy se středně dlouhým řetězcem).

- 35 Druhá vrstva obsahující aktivní složku se může skládat z aktivní složky (léčivé látky) s obsahem nebo bez obsahu polymeru jako pojiva. Když je použito pojivo, je obvykle hydrofilní, ale může být vodou rozpustné nebo vodou nerozpustné. Příklady polymerů, které se používají v druhé vrstvě, obsahující aktivní léčivou látku jsou hydrofilní polymery, jako jsou polyvinylpyrrolidon (PVP), polyalkylenglykol jako je polyethylenglykol, želatina, polyvinylalkohol, škrob a jeho deriváty, deriváty celulózy, jako jsou hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), hydroxypropylcelulóza, karboxymethylcelulóza, methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, karboxyethylcelulóza, karboxymethylhydroxyethylcelulóza, polymery kyseliny akrylové, polymethylakryláty nebo jakéhokoliv jiné farmaceuticky přijatelné polymery.

- 45 Ve spojení s předkládaným vynálezem se může použít široká škála terapeuticky aktivních látek. Zatímco léčivou látkou je obvykle účinná látka s nízkou nebo střední úrovní dávek, může se pro použití podle předkládaného vynálezu zahrnout také účinná látka s vysokou úrovní dávek. Léčebná látka je výhodně rozpustná nebo mírně vodou rozpustná léčivá látka (např. má rozpustnost odpovídající rozpustnosti od méně než od asi 1 do asi 30 ml vody na gram solutu při teplotě mezi 15 a 25 °C).

- 50 Poměr účinné látky k hydrofilnímu polymeru v druhé vrstvě je obvykle v rozsahu od 1 : 100 do 100 : 1 (hmotnost/hmotnost).

55

Vhodné polymery pro použití v třetí vrstvě nebo membráně řídící uvolňování účinné látky mohou být vybrány z vodou nerozpustných polymerů nebo z polymerů s rozpustností závislou na pH, jako jsou například ethylcelulóza, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy, ftalát acetátu celulózy, trimellitát acetátu celulózy, polymetakryláty nebo jejich směsi, popřípadě kombinovaných se změkčovadly, jako jsou změkčovadla uvedená výše. Popřípadě vrstva řídící uvolňování obsahuje, navíc k výše uvedeným polymerům, další látku(y) s odlišnými vlastnostmi týkajícími se rozpustnosti, které upravují její propustnost a tím rychlost uvolňování řízenou touto vrstvou. Příklady polymerů, které mohou být použity jako modifikátory společně například s ethylcelulózou zahrnují: HPMC, hydroxyethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu, polyethylenglykol, polyvinylpyrrolidon (PVP), polyvinylalkohol, polymery s rozpustností závislou na pH, jako jsou ftalát acetátu celulózy nebo kopolymer aminové soli methakrylátu a kopolymer kyseliny methakrylové nebo jejich směsi. Pokud je to potřeba, mohou být také ve vrstvě řízeného uvolňování obsaženy aditiva, jako jsou například sacharóza, laktóza a povrchově aktivní činidla farmaceutické třídy.

V souvislosti se způsobem přípravy kuliček a také prostředků s řízeným uvolňováním se uvádí:

Popřípadě, způsob zahrnuje další krok aplikace jedné nebo více pomocných polymerních vrstev na jádro, jak bylo uvedeno výše.

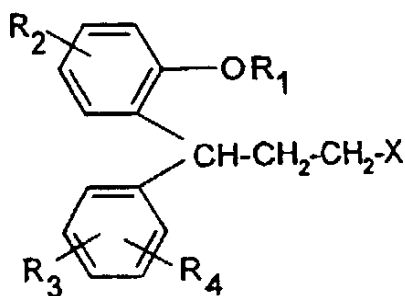
Příprava prostředku ve formě většího počtu jednotek zahrnuje další krok převádějící připravené kuličky do podoby farmaceutického prostředku, jako jsou plnění předem stanoveného množství kuliček do kapsle nebo stlačování kuliček do tablet.

Operace povlékání nebo potahování se výhodně provádějí nástřikem roztoku nebo disperze materiálů příslušné vrstvy na jádro, výhodně v zařízení pro povlékání ve fluidním loži.

Po povlékání, které je závěrečným krokem, se kuličky popřípadě „vytvrzují“, obvykle v systému využívajícím fluidní lože nebo v systému sušících pater, například zahříváním na teplotu od asi 30 do 80 °C po dobu od 30 do 180 minut. Kuličky se potom před ukončením procesu přiměřeně ochladí pod asi 35 °C.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu se může podávat orálně.

Příklad třídy sloučenin, které mohou být v rámci předkládaného vynálezu použity jako aktivní složky, zahrnuje 3,3-difenypropylaminy popsané v US-A 5 382 600, US-A 5 559 269 a US-A 5 686 464 (úplné poznatky v nich obsažené jsou zde zahrnuty v odkazech) a které mají obecný vzorec:



R₁ znamená vodík nebo methyl;

R₂, R₃ a R₄ znamenají nezávisle vodík, methyl, methoxyskupinu, hydroxyskupinu, hydroxymethyl, karbamoyl, sulfamoyl nebo halogen; a

X představuje terciární aminoskupinu $-NR_5R_6$, ve které R_5 a R_6 znamenají nearomatické uhlovodíkové skupiny, které mohou být stejné nebo různé, zvláště C_{1-6} -alkyl nebo adamantyl, a které dohromady obsahují nejméně tři, výhodně nejméně čtyři atomy uhlíku, a z nichž každá může nést hydroxysubstituenty, a ve které R_5 a R_6 mohou vytvořit kruh společně s dusíkem aminové skupiny, výhodně nearomatický kruh, který neobsahuje žádný jiný heteroatom než dusík aminové skupiny,

jejich soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami a, kdy sloučeniny mohou být ve formě optických izomerů, racemické směsi a individuální enantiomery.

Příkladem takové specifické sloučeniny je tolterodin, tj. (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanamin, stejně jako jeho odpovídající (S)-enantiomer, racemát a aktivní 5-hydroxymethylové metabolity, a různé farmaceuticky přijatelné soli.

Obvyklé analogy výše uvedených sloučenin jsou popsány ve WO 98/43942 (úplné poznatky v nich obsažené jsou zde zahrnuty v odkazech).

Výše uvedené stejně jako níže uvedené sloučeniny vykazují proticholinergní účinky a mohou být použity pro léčbu, mimo jiné nemoci močových cest včetně hyperaktivity močového měchýře. Stav hyperaktivity močového měchýře zvyšuje frekvenci močení, nutkání a/nebo vynucenou inkontinenci. Nemoci hyperaktivního močového měchýře také zahrnují nokturii tj. buzení se v noci potřebou močení. Zatímco hyperaktivní močový měchýř je často spojen s nepevností svalu svěrače, poruchy funkce močového měchýře může také způsobit neuropatie centrálního nervového systému (hyperflexe svěrače) včetně lézí míchy a mozku, jako jsou rozptýlená skleróza a mrtvice. Příznaky hyperaktivního močového měchýře u mužů (obvykle kvůli hypertrofii prostaty), vmezeřením cyst, lokálního otoku a podráždění způsobeného ložiskovou rakovinou močového měchýře, cystami z ozáření způsobenými radioterapií pánve, a zánětem močového měchýře. Sloučeniny také mají spasmolytický účinek a mohou být vhodné pro léčení gastrointestinálních poruch, včetně gastrointestinální hyperaktivity.

Zvláště se kuličky a prostředek ve formě většího počtu jednotek podle předkládaného vynálezu ukázaly jako velice vhodné pro podávání výše uvedené účinné látky tolterodinu, jejíž chemický název je (R)-N,N-diisopropyl 3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanamin a podobně jsou vhodné pro jemu příbuzné sloučeniny, tj. hlavní aktivní metabolit tolterodinu, tj. (R)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-hydroxymethylfenyl)-3-fenylpropanamin, odpovídající (S)-enantiomer tolterodinu, tj. (S)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-hydroxymethylfenyl)-3-fenylpropanamin, 5-hydroxymethylový metabolit (S)-enantiomeru, tj. (S)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-hydroxymethylfenyl)-3-fenylpropanamin, stejně jako odpovídající racemát tolterodinu, tj. (R,S)-N,N-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropanamin, a formy jejího prekursoru léčiva a její farmaceuticky přijatelné soli.

Tolterodin je nabízen pro léčbu nestabilního nebo hyperaktivního močového měchýře s příznaky zahrnujícími nucenou inkontinenci, nutkání a četnost močení. Výše uvedený 5-hydroxymethylový metabolit tolterodinu významně přispívá k terapeutickému účinku tolterodinu. Do popředí vystupujícím rysem tolterodinu je to, že má výrazně méně vedlejších účinků než dříve běžně používaná léčivá látka, oxybutynin, zvláště pokud jde o sklon působit pocit sucha v ústech.

Když je v kuličce řízeného uvolňování aktivní složkou tolterodin, není podíl aktivní složky uvolněný in vitro výhodně vyšší než asi 30 % po 1 hodině, od asi 40 do asi 85 % po 3 hodinách a ne nižší než asi 80 % po 7 hodinách.

Podávání prostředku s řízeným uvolňováním podle předkládaného vynálezu umožňuje dobře říditelné uvolňování tolterodinu a tím v podstatě stabilní hladinu séra aktivní složky nebo aktivních složek, která by se měla v pacientovi udržovat po nejméně 24 hodin.

Výraz „aktivní složka nebo složky“ je v případě tolterodinu a jemu příbuzných sloučenin, míněn jako součet jeho volných nebo nevázaných (tj. nevázaných k proteinu) koncentrací (i) tolterodinu a jeho aktivního metabolitu, když se podává tolterodin (nebo forma prekursoru léčiva); nebo (ii) tolterodinu a jeho aktivního metabolitu a/nebo (S)–enantiomeru tolterodinu a jeho aktivního metabolitu, když se podává odpovídající racemát (nebo forma prekursoru léčiva); nebo (iii) aktivního metabolitu, když se podává (R)–5–hydroxymethylový metabolit tolterodinu (nebo forma prekursoru léčiva); nebo (iv) (S)–enantiomeru tolterodinu a jeho aktivního metabolitu, když se podává (S)–enantiomer (nebo forma prekursoru léčiva); nebo (v) aktivního (S)–metabolitu, když se podává (S)–5–hydroxymethylový metabolit.

Výraz „v podstatě konstantní“ znamená s ohledem na hladinu séra aktivní složky nebo složek to, že průběh hladiny séra po podání prostředku s řízeným uvolňováním v podstatě nevykazuje jakékoliv vrcholy hodnot. To také může být vyjádřeno matematicky odkazem na „index fluktuace“ (FI) koncentrace séra (nevázané) aktivní složky (nebo pokud je to významné, součtu aktivních složek), kde se index fluktuace počítá jako

$$FI = (C_{\max} - C_{\min}) / AUC_{\tau, \tau}$$

ve kterém

$C_{\max}$ a $C_{\min}$ jsou maximální a minimální koncentrace aktivní složky,

AUC_{τ} je oblast pod křivkou koncentrace séra (křivkou koncentrace proti času) a

τ je délka intervalu mezi dávkami během doby τ .

Prostředek řízeného uvolňování podle předkládaného vynálezu snadno umožňuje hodnotu indexu fluktuace (pro n je nejméně 30), která není vyšší než asi 2,0, výhodněji ne vyšší než asi 1,5, obzvláště výhodně ne vyšší než asi 1,0, například ne vyšší než asi 0,8.

Pro tolterodin a jeho 5–hydroxymethylový metabolit, 24 hodinová expozice, vyjádřená jako AUC nevázané aktivní složky (tolterodin a metabolit) je obvykle v rozsahu od asi 5 do asi 150 nM.h, výhodně od asi 10 do asi 120 nM.h, v závislosti na dávce potřebné pro jednotlivého pacienta. Naznačené limity jsou založené na výpočtu koncentrací nevázané aktivní složky, který předpokládá podíl nevázaného tolterodinu 3,7 % a podíl nevázaného 5 hydroxymethylového metabolitu 36 % (Nilvebrant L. a kol., Life Sciences, sv. 60, čísla 13/14, 1129 až 1136 (1997)).

Shodně pro tolterodin a jeho 5–hydroxymethylový metabolit jsou průměrné úrovně nevázaného séra nebo plazmy aktivní složky (tolterodin a metabolit) v rozsahu od asi 0,2 do asi 6,3 nM, výhodně v rozsahu od asi 0,4 do asi 5,0 nM.

Tolterodin, jeho odpovídající (S)–enantiomer a racemát a jejich příprava jsou popsány v např. výše uvedeném US–A 382 600. Z hlediska popisu aktivního (R)–5–hydroxymethylového metabolitu tolterodinu (stejně jako (S)–5–hydroxymethylového metabolitu), může být učiněn odkaz na výše uvedený US–A 5 559 269. (S)–Enantiomer, jeho necholinergická spasmolytická aktivita a použití k léčbě poruch močových cest a gastrointestinálního systému jsou popsány ve WO 98/03067.

V následujících příkladech, které nepředstavují jeho omezení, bude tento vynález nyní popsán podrobněji. Budou učiněny odkazy na výkresovou přílohu.

Přehled obrázků na výkresech

5 Obr. 1 je graf ukazující podíl uvolněné účinné látky vyneseny proti času pro tolterodinové kuličky s různou tloušťkou izolačního povlaku podle příkladu 1 uvedeného níže, a

10 obr. 2 je graf ukazující podíl uvolněné účinné látky vyneseny proti času pro tolterodinové kuličky s tloušťkou izolačního povlaku 14 % (hmotnost/hmotnost) a 0 % (hmotnost/hmotnost) podle příkladu 1 níže uvedeného. Složení polymeru třetí vrstvy kuliček s 0 % nepropustného povlaku bylo upraveno tak, aby počáteční uvolnění účinné látky bylo přibližně podobné jako z kuliček s 14 % nepropustného povlaku.

Příklady provedení vynálezu

15

Příklad 1

20 Vzorová kulička, která obsahuje jako aktivní složku tolterodin L-tartrát má následující strukturu:

Jádro: Kuličky ze škrobu obsahujícího cukr o průměru asi 0,8 mm (obchodně dostupný); které tvoří asi 73 % hmotnost/hmotnost výsledné kuličky; určení: substrát povlaku;

25 První vrstva: Surelease® „izolační“ (Surelease® je vodná disperze filmového povlaku, asi 25 % pevných částic, tvořená v prvé řadě ethylcelulózou změkčenou frakcionovaným kokosovým olejem a vyráběná Coloron Inc., USA); tvoří asi 12 % hmotnost/hmotnost výsledné kuličky; určení: poskytnout pevnější povrch jádra; maximalizovat čas po který se účinná látka během fáze uvolňování uvnitř kuličky stává nasycenou a minimalizovat účinky osmotického tlaku; řídit společně s třetí vrstvou rychlost uvolňování účinné látky;

30 Druhá vrstva: Tolterodin-L-tartrát/hydroxypropylmethylecelulóza (HPMC); tvoří asi 3 % hmotnost/hmotnost výsledné kuličky; poměr tolterodinu : HPMC je 5 : 1; určení: dodávka účinné látky;

35 Třetí vrstva: Surelease®/HPMC; tvoří asi 12 % hmotnost/hmotnost výsledné kuličky; poměr Surelease® : HPMC je 6 : 1; určení: řízení rychlosti uvolňování účinné látky.

40 Kuličky s třívrstevným povlakem, které mají výše uvedené vlastnosti se připraví následovně:

1200 g cukrových kuliček, rozměr částic 0,833 až 0,673 mm, se vloží do Wursterova fluidního lože a postupně se potahuje při nominální teplotě produktu od 36 do 40 °C následujícími třemi kapalinami potahů:

45

– (1) kapalinou izolačního povlaku Surelease® připravenou smícháním 788 g Surelease® s 563 g čištěné vody;

50 – (2) roztokem obsahujícím účinnou látku připraveným tím, že se nejprve rozpustí 35,0 g L-tartrátu tolterodinu v 2190 g čištěné vody a potom se smíchá s roztokem 6,6 g hydroxypropylmethylecelulózy (HPMC) 5 mPa.s (cP); a

– (3) kapalinou povlaku trvale řídícího uvolňování, připravenou smícháním 29 g HPMC 5 mPa.s (cP) s 375 g čištěné vody a potom smícháním s 695 g Surelease®.

55

Po sušení na patrech sušící kolony po dobu 3 hodin při 70 °C, se potažené kuličky plní do tvrdých želatinových kapslí velikosti #4 nebo velikosti #3, čímž se získají 2mg a 4mg kapsle L-tartrátu tolterodinu, které mají složení:

	<u>2mg kapsle</u>	<u>4mg kapsle</u>
5 L-Tartrát tolterodinu	2,0 mg	4,0 mg
Cukrové kuličky, velikost částic od 0,833 do 0,673 mm	68,6 mg	137,2 mg
Surelease [®]	21,2 mg	42,4 mg
10 HPMC 5 mPa.s (cP)	2,0 mg	4,0 mg

Popřípadě se na kuličky před sušením může pomocí Wursterova potahování aplikovat čtvrtá vrstva.

- 15 Čtvrtá vrstva: HPMC; tvořící asi 1 % hmotnost/hmotnost výsledné kuličky; určení: snížení lepidlosti kuliček při následném zpracování (tvrzení a plnění do kapslí).

V případě výše popsaných kuliček se taková čtvrtá vrstva může aplikovat pomocí potahovacího roztoku připraveného rozpouštěním 16,4 g HPMC v 234 g vody.

- 20 Studie účinku tloušťky izolačního povlaku

Účinek tloušťky izolačního povlaku na uvolňování účinné látky se zkouší následujícím způsobem.

- 25 Čtyři dávky kuliček o rozměrech částic od 0,833 do 0,673 mm se připraví tak, že obsahují (i) izolační vrstvu ze Surelease[®] v množství 0, 2, 10 nebo 14 %, (ii) vrstvu tvořenou HPMC/léčivá látka (L-tartrát tolterodinu) v množství 4 % (poměr léčivá látka : HPMC = 5 : 4), (iii) vrstvu Surelease[®]/HPMC v množství 10 % (poměr Surelease[®] : HPMC = 6 : 1), a (iv) poslední vrstvu HPMC v množství 1 %. Tyto kuličky se v podstatě připraví podle výše uvedeného popisu a vytvářejí se po dobu 1 hodiny při 70 °C.

- 30 Množství povlaku vrstvy (i) se vyjadřuje v poměru k součtu jádra a nepropustného obalu, zatímco množství povlaku vrstev (ii až iv) se vyjadřují v poměru k hmotnosti výsledné potažené kuličky.

- 40 Pátá dávka kuliček se rovněž připraví identicky jako výše popsaná dávka s izolačním obalem 0 %, kromě toho, že se třetí vrstva upraví (zvýšení podílu Surelease[®] : HPMC z 6 : 1 na 11 : 1) tak, že počáteční rychlost uvolňování účinné látky bude podobná rychlosti uvolňování výše popsané dávky s 14% izolačním obalem.

- 45 Měří se uvolnění účinné látky in vitro při 37 °C ve fosforečnanovém pufru pH 6,8 s přidavkem 0,22 M chloridu draselného. Pro zkoušku rozpustnosti se používá přístroj USP dissolution test apparatus. Výsledky jsou zobrazeny v grafech na obr. 1 a 2. Jak ukazuje obr. 1, čím se vrstva nepropustného obalu stává tlustší, rychlost uvolňování účinné látky se snižuje a více se přibližuje nulové fázi.

- 50 Obr. 2 ukazuje srovnání prostředku s izolačním povlakem 0 % (11 : 1 Surelease[®] : HPMC) s prostředkem s izolačním povlakem 14 % (6 : 1 Surelease[®] : HPMC). Můžeme pozorovat, že po období mírného zpoždění pozorovaného u kuliček s izolačním povlakem 0 %, jsou rychlosti počátečního uvolňování účinné látky podobné. Avšak, poté co se uvolní asi 15 až 20 % účinné látky, rychlost uvolňování z kuliček s izolačním povlakem 0 % se sníží, zatímco rychlost uvolňování z kuliček s izolačním povlakem 14 % zůstává neobvykle dlouho v nulové fázi. Pro kuličky s izolačním povlakem 0 % je rychlost uvolňování mezi 45 až 60 % pouze přibližně poloviční pro-

ti počáteční (uvolnění prvních 20 % účinné látky). Srovnatelně pro dávku s izolačním povlakem 14 %, se rychlost uvolňování mezi 45 až 60 % pohybuje v rozsahu identickém s rychlostí uvolňování prvních 20 % účinné látky.

- 5 Analogickým způsobem k postupu popsanému výše v příkladu 1, se připraví jiné vzorky kuličkových prostředků obsahujících jako aktivní složku L-tartrát tolterodinu popsaných níže v příkladech 2 a 3.

10 Příklad 2

400 g cukrových kuliček (0,833 až 0,673 mm, Edward Mendell Co., USA) se vloží do povlékacího přístroje s fluidním ložem a horním nástřikem (Nica, Švédsko) a potáhne se přípravkem Surelease[®] a poté se vytvrdí v sušárně při 70 °C po dobu 5 hodin.

- 15 Na potažená jádra se nastříká roztok L-tartrátu tolterodinu a hydroxypropylcelulózy (HPC) ve vodě.

- 20 Získané kuličky se potom povlékají směsí ethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy a triethylcitratu (změkčovadlo). Potahové materiály se rozpustí ve směsi dichlormethanu a ethanolu.

Výsledné kuličky mají následující složení vyjádřené jako % (hmotnost/hmotnost):

	Cukrové kuličky	75,7
25	Surelease [®]	13
	L Tartrát tolterodinu	4,9
	HPC	1,5
	Ethylcelulóza	4,3
30	Triethylcitrát	0,6

Získané kuličky vykazují po více než 10 hodin zvýšené uvolňování L-tartrátu tolterodinu. Rychlost uvolňování je v podstatě konstantní.

35 Příklad 3

4800 g cukrových kuliček (0,912 až 0,833 mm, Mendell, USA) se potáhnou ve Wusterově fluidním loži přípravkem Surelease[®] tak, že teoreticky získají přírůstek hmotnosti 10 % a poté se vytvrdí v sušárně při 60 °C po dobu 6 hodin.

- 40 Na 1200 g vytvrzených kuliček jader se nastříká roztok L-tartrátu tolterodinu a hydroxypropyl-methylcelulózy (HPMC) ve vodě.

- 45 1000 g ze získaných kuliček se potom nástřikem potáhne vodnou disperzí zesíťovaného latexu polydimethylsiloxanu se zakončeními blokovými hydroxylovými skupinami (PDMS), Dow Corning, USA) a koloidního oxidu křemičitého (Dow Corning, USA) tak, že teoretický přírůstek hmotnosti je 15 %.

Výsledné kuličky mají následující složení vyjádřené jako % (hmotnost/hmotnost):

50	Cukrové kuličky	76
	Surelease [®]	7,8
	L-Tartrát tolterodinu	2,8

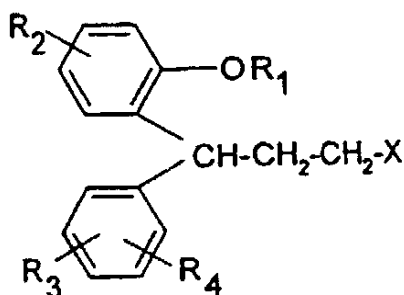
IIPC	0,4
PDMS	8,7
Koloidní oxid křemičitý	4,3

- 5 Získané kuličky vykazují zvýšené uvolňování L-tartrátu tolterodinu po více než nejméně 11 hodin. Rychlost uvolňování je téměř konstantní.

Přestože je tento vynález popsán výše s odkazy na jeho specifická ztělesnění, není na tato ztělesnění jakýmkoliv způsobem omezen. Naopak, jak pochopí osoba znalá oboru, mohou být provedeny různé změny, modifikace, substituce a vynechávky aniž to představuje odchylku od základní koncepce tohoto vynálezu popsané v následujících patentových nárocích.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kuličky s řízeným uvolňováním, **vyznačující se tím**, že obsahují
- (i) jednotku jádra z inertního materiálu v podstatě vodou rozpustného nebo bobtnavého;
- (ii) první vrstvu na jednotce jádra z polymeru v podstatě ve vodě nerozpustného;
- (iii) druhou vrstvu kryjící první vrstvu a obsahující aktivní složku; a
- (iv) třetí vrstvu polymeru, nad druhou vrstvou, užitečnou pro řízení uvolňování aktivní složky;
- kde množství první vrstvy tvoří více než 3 % (hmotnost/hmotnost) výsledné kuličky a první vrstva je upravena pro řízení pronikání vody do jádra.
2. Kuličky podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že množství polymeru v uvedené první vrstvě je dostatečné k podstatnému zpomalení pronikání vody do jádra.
3. Kuličky podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že tloušťka uvedené první vrstvy je dostatečná k ovlivnění rychlosti uvolňování účinné látky z kuličky.
4. Kuličky podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že množství uvedené druhé vrstvy tvoří od 0,05 do 60 % (hmotnost/hmotnost), výhodně od 0,1 do 30 % (hmotnost/hmotnost) výsledné kuličky.
5. Kuličky podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že množství uvedené třetí vrstvy tvoří od 1 do 50 % (hmotnost/hmotnost), výhodně od 2 do 25 % (hmotnost/hmotnost) výsledné kuličky.
6. Kuličky podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že uvedená třetí polymerová vrstva je potažena čtvrtou vrstvou z vodou rozpustného polymeru.
7. Kuličky podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že uvedená aktivní složka je vybrána ze sloučenin, které mají obecný vzorec:



ve kterém

5 R₁ znamená vodík nebo methyl;

R₂, R₃ a R₄ znamenají nezávisle vodík, methyl, methoxyskupinu, hydroxyskupinu, hydroxymethyl, karbamoyl, sulfamoyl nebo halogen; a

10 X představuje terciární aminoskupinu -NR₅R₆, ve které R₅ a R₆ znamenají nearomatické uhlovodíkové skupiny, které mohou být stejné nebo různé, zvláště C₁₋₆-alkyl nebo adamantyl, a které dohromady obsahují nejméně tři, výhodně nejméně čtyři atomy uhlíku, a z nichž každá může nést hydroxysubstituenty, a ve které R₅ a R₆ mohou vytvořit kruh společně s dusíkem aminové skupiny, výhodně nearomatický kruh, který neobsahuje žádný jiný heteroatom než dusík aminové skupiny,

15 jejich soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami a, když sloučeniny mohou být ve formě optických izomerů, racemické směsi a individuálních enantiomerů.

8. Kuličky podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že uvedená aktivní složka je vybrána ze skupiny tvořené tolterodinem, 5-hydroxymethylovým metabolitem tolterodinu, (S)-enantiomerem tolterodinu, 5-hydroxymethylovým metabolitem (S)-enantiomeru tolterodinu, racemátem tolterodinu a jejich farmakologicky přijatelných soli.

9. Kuličky podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že uvedená aktivní složka je tolterodin nebo jeho farmakologicky přijatelná sůl.

10. Kuličky podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že část aktivní složky uvolněná in vitro netvoří po 1 hodině více než 30 %, po 3 hodinách tvoří od 40 do 85 % a po 7 hodinách tvoří ne méně než 80 %.

11. Kuličky podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, **vyznačující se tím**, že polymerní materiál uvedené první vrstvy obsahuje ethylcelulózu.

12. Kuličky podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že uvedená druhá vrstva obsahuje jako pojivo hydroxypropylmethylcelulózu.

13. Kuličky podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že polymerní materiál uvedené třetí vrstvy obsahuje kombinaci hydroxypropylmethylcelulózy a ethylcelulózy.

14. Kuličky podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13, **vyznačující se tím**, že jednotka jádra má velikost od 0.05 do 2 mm.

15. Prostředek ve formě většího počtu kuliček, **vyznačující se tím**, že obsahuje kuličky s řízeným uvolňováním podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14.

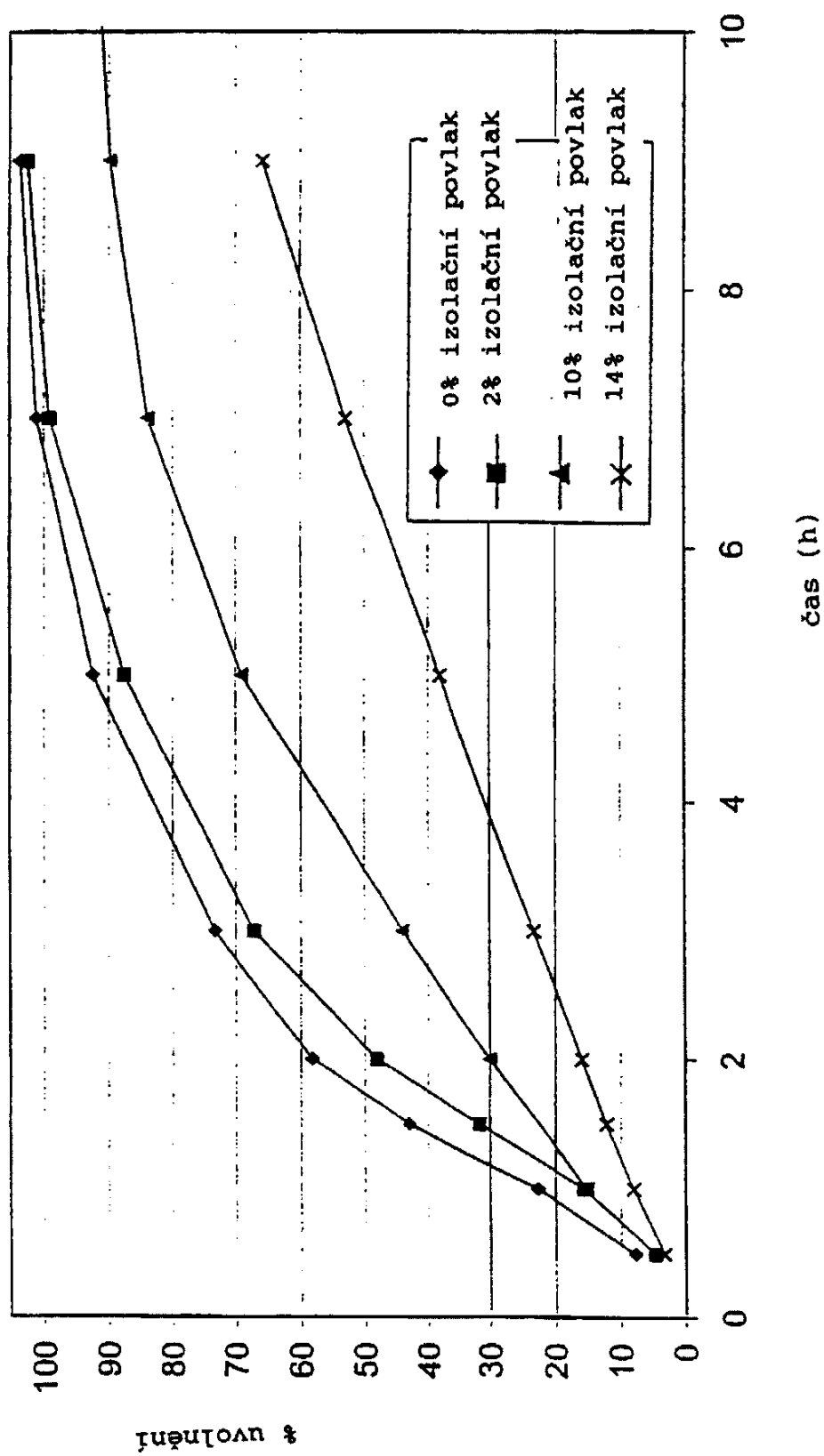
16. Prostředek ve formě většího počtu kuliček podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že je ve formě kapsle.

17. Způsob přípravy kuliček s řízeným uvolňováním, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje kroky:

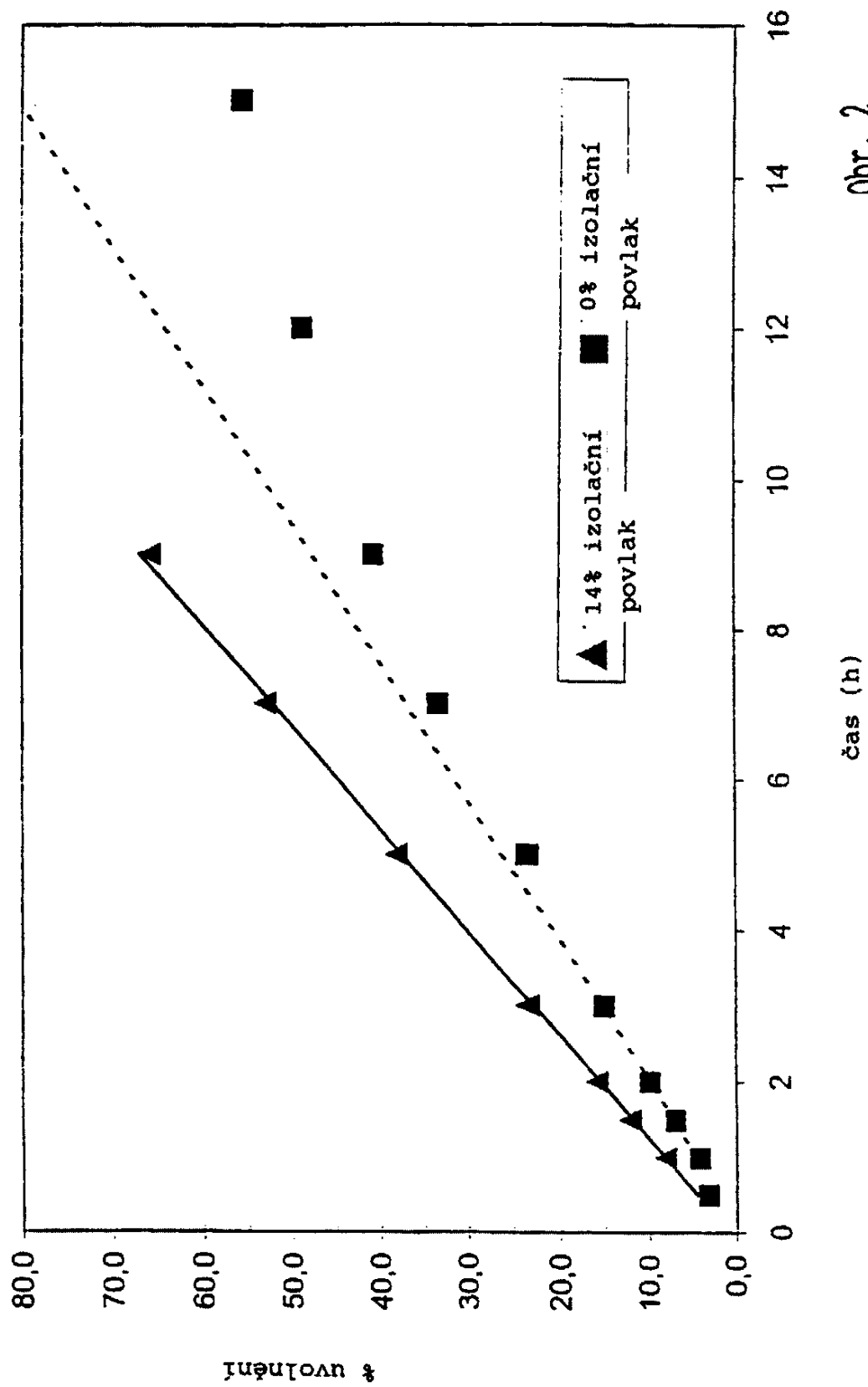
- 5 a) příprava jednotek jádra z materiálu v podstatě vodou rozpustného nebo bobtnavého;
- b) aplikace první vrstvy z polymeru v podstatě ve vodě nerozpustného na uvedené jádro;
- 10 c) aplikace druhé vrstvy obsahující aktivní složku a popřípadě polymerní pojivo na první vrstvu; a
- d) aplikace třetí polymerní vrstvy užitečné pro řízené uvolňování aktivní složky na druhou vrstvu;
- 15 ve kterém množství materiálu v uvedené první vrstvě je vybráno tak, že poskytuje tloušťku vrstvy, která umožňuje řízení pronikání vody do jádra.

20

2 výkresy



Obr. 1



Obr. 2

Konec dokumentu