

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

292 129

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999 - 3441**

(22) Přihlášeno: **27.03.1998**

(30) Právo přednosti:
28.03.1997 FR 1997/9703835

(40) Zveřejněno: **12.01.2000**

(Věstník č. 1/2000)

(47) Uděleno: **04.06.2003**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13.08.2003**
(Věstník č. 8/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/FR98/00631**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/043636**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/454

A 61 K 9/16

A 61 K 9/48

(73) Majitel patentu:

SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce vynálezu:

Abramovici Bernard, Juvignac, FR;
Condamine Christian, Fabregues, FR;
Gromenil Jean-Claude, Montbazin, FR;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický prostředek pro orální podávání
derivátu N-piperidin-3-pyrazolkarboxamidu,
jeho solí nebo solvátů a způsob jeho přípravy**

(57) Anotace:

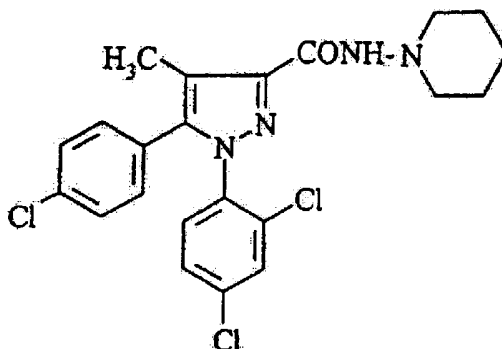
Farmaceutické prostředky pro orální podávání obsahují 0,5 až 20 % N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamidu v mikrokrytalické formě a farmaceutická vehikula. Tyto prostředky jsou formovány mokrou granulací.

CZ 292129 B6

Farmaceutický prostředek pro orální podávání derivátu N-piperidin-3-pyrazolkarboxamidu, jeho soli nebo solvátů a způsob jeho přípravy

5 Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku pro orální podávání N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamidu vzorce I:



(I),

10 jeho farmaceuticky přijatelných soli a solvátů, přičemž všechny tyto sloučeniny jsou dále nazývány sloučeniny vzorce I, a způsobu přípravy tohoto farmaceutického prostředku.

15 Dosavadní stav techniky

Sloučeniny vzorce I a způsob jejich přípravy jsou popsány v patentové přihlášce EP 656 354.

20 N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid rovněž známý pod kódovým označením SR 141716 a nazývaný sloučenina A v následujícím popisu, je zvláště výhodný pro farmaceutický prostředek podle tohoto vynálezu.

Farmakologické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I, které jsou selektivními antagonisty receptorů v centrálních kannabinoidech CB1 jsou například uvedeny v publikaci *M. Rinaldi-Carmona a kol., FEBS Letters, 1994, 240-244.*

25 Pro orální podávání těchto sloučenin je nezbytné, aby měly dobrou absorbovatelnost, to znamená současně dobrou rozpustnost ve vodném prostředí a dobrou schopnost procházet intestinální membránou (viz *M. Rowland a T. N. Tozer Clinical Pharmacokinetics, concepts and applications, Lea and Fehiger ed., 1989, 2nd edition, str. 113-130*).

30 Pro hodnocení epiteální permeability sloučenin byla použita buněčná linie Caco-2, která má schopnost se diferencovat *in vitro* a vytvořit tak epitelní monovrstvu (viz *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier System, 1991, 8(4), 105-330*). Na tomto modelu byla permeabilita sloučeniny A uvedené do roztoku v dimethylsulfoxidu (DMSO) vysoká, což ukazuje na její dobrou způsobilost k absorpci na intestinální úrovni, pokud je přítomna v roztoku.

35 Kromě toho se velmi silně projevuje hydrofobní charakter sloučenin vzorce I. Bylo pozorováno, že sloučenina A není smáčitelná ve vodě, a že tato sloučenina a její soli jsou prakticky nerozpustné ve vodě při jakémkoliv pH. Tyto sloučeniny jsou rozpustné v alkoholech a glykolech, zvláště pak v polyethylenglykolech (PEG).

Jestliže jsou roztoky získané za použití alkoholu nebo glykolu ředěny ve vodném prostředí, sloučenina vzorce I se sráží, díky svému silně hydrofobnímu charakteru.

Sloučeniny vzorce I a zvláště sloučenina A jsou málo elektrostatické. Mikronizace může být provedena s dobrým výtěžkem (přibližně 85 %) a dovoluje získat částice o velikosti přibližně 1 mikrometru. Analytická kontrola provedení po mikronizaci ukazuje, že nedošlo k modifikaci v krystalické formě.

Při studiu smáčitelnosti bylo konstatováno, že rychlost průniku vody do vrstvy prášku vzniklé mokrou granulací je mnohem vyšší než rychlost měřená ve vrstvě prášku získané mícháním za sucha. Studie vlivů inkorporace smáčecích činidel ukázala, že alkylsulfát sodný v nízkých koncentracích smáčitelnost výrazně zvýšil.

Kromě toho bylo zjištěno, že přítomnost dezintegračního činidla jako je zesítěná sodná sůl karboxymethylcelulózy ve farmaceutickém prostředku dovoluje zlepšit kinetiku rozpouštění.

Překvapivým způsobem bylo zjištěno, že spojením alkylsulfátu sodného a dezintegračního činidla v jedné formě bylo rychle dosaženo úplného rozpuštění formy farmaceutického prostředku, a to s dobrou reprodukovatelností výsledků.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je tedy podle jednoho z jeho aspektů farmaceutický prostředek pro orální podávání sloučeniny vzorce I obsahující

- 0,5 až 20 hmotnostních % sloučeniny vzorce I v mikronizované formě,
- 0,05 až 0,5 hmotnostních % (C₈–C₁₂)alkylsulfátu sodného,
- 2,5 až 10 hmotnostních % dezintegračního činidla,

a farmaceutické vehikulum, přičemž tento prostředek se zpracuje mokrou granulací.

Mokrou granulaci se rozumí farmaceutická operace, která dovoluje za pomoci granulační kapaliny zahustit směs prášků obsahující účinnou složku, přičemž tato směs tvoří vnitřní fázi formy prostředku, takto získaná mokrá hmota je sušena a poté kalibrována před přidáním složek, které tvoří vnější fázi formy prostředku.

Podle tohoto vynálezu se alkylsulfátem sodným rozumí alkylsulfát sodný obsahující v alkylové části 8 až 12 atomů uhlíku, například oktylsulfát sodný nebo s výhodou laurylsulfát sodný.

Podle tohoto vynálezu se dezintegračním činidlem rozumí celulóza nebo deriváty celulózy, například sodná sůl karboxymethylcelulózy, zesítěná karboxymethylcelulóza, krospondon, předem želatinovaný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu; přičemž zesítěná sodná sůl karboxymethylcelulózy představuje výhodné dezintegrační činidlo.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou být ve formě želatinových kapslí, tablet, sáčků nebo prášků, přičemž zvláště výhodné jsou želatinové kapsle.

Mezi farmaceutická vehikula vhodná pro farmaceutický prostředek podle tohoto vynálezu je možno zahrnout zvláště ředidlo, pojivo a mazivo. Rovněž může být přidáno činidlo usnadňující tečení, antiadhezni činidlo a případně barvivo a/nebo aromatické činidlo.

Ředidlo použité v prostředku podle tohoto vynálezu může být jedna nebo více sloučenin, které jsou schopné zahustit účinnou složku za účelem získání žádoucí hmoty. Výhodná ředidla jsou minerální fosforečnany, například fosforečnany vápenaté; cukry, například hydratovaná nebo

bezvodá laktóza, mannitol; a celulóza nebo deriváty celulózy, například mikrokystalická celulóza, škrob, kukuřičný škrob nebo předželatinovaný škrob. Zvláště výhodná jsou monohydrát laktózy, mannitol, mikrokystalická celulóza a kukuřičný škrob, používané jednotlivě nebo ve směsi, například ve směsi monohydrátu laktózy a kukuřičného škrobu.

5

Pojivo používané v prostředku podle tohoto vynálezu může být jedna nebo více sloučenin, které jsou schopné zahustit sloučeninu vzorce I tím, že ji přemění na větší a hustší částice, které mají lepší vlastnosti při tečení. Výhodná pojiva jsou kyselina alginová, alginát sodný; celulóza a deriváty celulózy, například sodná sůl karboxymethylcelulózy, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza nebo methylcelulóza; želatina; polymery kyseliny akrylové; povidon, například povidon K-30; přičemž povidon K-30 je zvláště výhodné pojivo. Pojivo se přidává do farmaceutického prostředku podle vynálezu ve hmotnostním poměru v rozmezí 1 až 10 %.

15 Mazivo použité v prostředku podle vynálezu může být jedna nebo více sloučenin, které jsou schopné zabránit problémům spojeným s přípravou suchých forem, jako jsou problémy s lepením a/nebo zadřením, které nastávají u strojů v průběhu stlačování nebo plnění. Výhodné lubrikační látky jsou mastné kyseliny nebo deriváty mastných kyselin, například stearat vápenatý, glycerylmonostearát, glycerylpalmitostearát, stearat hořečnatý, laurylsulfát sodný, stearylumarát sodný, 20 stearat zinečnatý nebo kyselina stearová; hydrogenované rostlinné oleje, například hydrogenovaný ricinový olej; polyalkylenglykoly, zvláště polyethylenglykol; benzoát sodný nebo mastek. Podle tohoto vynálezu se s výhodou používá stearat hořečnatý. Mazivo je ve farmaceutickém prostředku podle vynálezu obsaženo v hmotnostním poměru v rozmezí 0,2 až 5 %.

25 Antiadhezní činidlo případně používané v prostředku podle tohoto vynálezu může být jedna nebo více sloučenin, které jsou schopné snížit lepivý charakter formy, například zabránit přilnavosti na kovové povrchy. Výhodná antiadhezní činidla jsou sloučeniny, které obsahují křemík, například oxid křemičitý nebo mastek. Antiadhezní činidlo může být obsaženo ve farmaceutickém prostředku podle vynálezu ve hmotnostním poměru v rozmezí 0 až 5 %.

30

Činidlo usnadňující tečení případně používané v prostředku podle tohoto vynálezu může být jedna nebo více sloučenin, které jsou schopné usnadnit tečení připravené formy. Výhodná činidla usnadňující tečení jsou sloučeniny, které obsahují křemík, například koloidní a bezvodý oxid křemičitý nebo vysrážený oxid křemičitý. Činidlo usnadňující tečení může být obsaženo ve 35 farmaceutickém prostředku podle vynálezu ve hmotnostním poměru v rozmezí 0 až 15 %.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu jsou připraveny postupem mokré granulace. Vnitřní fáze se tímto způsobem připravuje smícháním účinné složky, ředidla, pojiva, dezintegračního činidla, alkylsulfátu sodného a případně barviva při teplotě místnosti, potom se smáčí 40 granulární kapalinou. Získaná mokrá hmota se suší, poté třídí. K suchým tříděným zrnům se přidává poté jedna nebo více přísad z vnější fáze, jako je mazivo, a případně antiadhezní činidlo, činidlo usnadňující tečení, a v krajním případě barvivo a/nebo aromatické činidlo.

Jako granulární kapalina se používá čištěná voda.

45

Podle jednoho z výhodných způsobů provedení se při postupu mokré granulace do čištěné vody přidává alkylsulfát sodný.

Tento vynález se zvláště týká farmaceutického prostředku pro orální podávání obsahujícího:

50

- 0,5 až 20 hmotnostních % sloučeniny A v mikronizované formě,
- 0,05 až 0,5 hmotnostních % laurylsulfátu sodného,

- 2,5 až 10 hmotnostních % zesítené sodné soli karboxymethylcelulózy,

a farmaceutická vehikula, přičemž je tento prostředek formován mokrou granulací.

5 Ve výhodném provedení se vynález týká farmaceutického prostředku pro orální podávání zpracovaný mokrou granulací a obsahující:

- 0,5 až 20 hmotnostních % sloučeniny A v mikronizované formě,

10 - 0,1 hmotnostních % laurylsulfátu sodného,

- 5 % zesítené sodné soli karboxymethylcelulózy,

- 1 až 10 hmotnostních % pojiva,

15

- 0,2 až 5 hmotnostních % maziva,

a ředidlo v dostatečném množství do 100 %.

20 Zvláště pak se vynález týká farmaceutických prostředků ve formě želatinových kapslí výrobných mokrou granulací, které mají jednu z následujících forem, přičemž obsahy jsou vyjádřeny ve hmotnostních %:

(i)

25

- Vnitřní fáze

| | | |
|----|--|---------|
| | mikronizovaná sloučenina A | 0,59 % |
| | kukuřičný škrob | 30 % |
| 30 | monohydrát laktózy, 75 mikrometrů | 60,78 % |
| | povidon K30 | 2,53 % |
| | zesítená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 5 % |

- Granulace

35

| | | |
|--|--------------------|-------|
| | laurylsulfát sodný | 0,1 % |
| | čištěná voda | Q.S. |

- Vnější fáze

40

| | | |
|--|-------------------|-----|
| | stearát hořečnatý | 1 % |
|--|-------------------|-----|

(ii)

45

- Vnitřní fáze

| | | |
|----|--|---------|
| | mikronizovaná sloučenina A | 5,88 % |
| | kukuřičný škrob | 30 % |
| | monohydrát laktózy, 75 mikrometrů | 55,49 % |
| 50 | povidon K30 | 2,53 % |
| | zesítená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 5 % |

| | | |
|----|--|---------|
| | – Granulace | |
| | laurylsulfát sodný | 0,1 % |
| 5 | čištěná voda | Q.S. |
| | – Vnější fáze | |
| | stearát hořečnatý | 1 % |
| 10 | (iii) | |
| | – Vnitřní fáze | |
| | mikronizovaná sloučenina A | 17,64 % |
| 15 | kukuřičný škrob | 30 % |
| | monohydrát laktózy, 75 mikrometrů | 43,73 % |
| | povidon K30 | 2,53 % |
| | zesítená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 5 % |
| 20 | – Granulace | |
| | laurylsulfát sodný | 0,1 % |
| | čištěná voda | Q.S. |
| 25 | – Vnější fáze | |
| | stearát hořečnatý | 1 % |

30 Příklady provedení vynálezu

Charakteristiky a výhody farmaceutických prostředků podle vynálezu budou blíže objasněny v následující příkladové části, ve které budou popsány konkrétní formy farmaceutických prostředků podle vynálezu a jejich postup přípravy a použití, přičemž tyto příklady jsou pouze
35 ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu.

Testy

40 1. Test na rozpustnost sloučenin obecného vzorce I.

Rozpustnosti sloučenin vzorce I byly měřeny v různých vodných prostředích. Okamžitá rozpustnost byla určena při teplotě okolí stanovením rozpuštěného obsahu. Získané výsledky vyjádřené v µg na mililitr jsou uvedeny v následující tabulce 1:

Tabulka 1

| Sloučenina vzorce I | Prostředí roztoku | | | |
|----------------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| | Voda | Voda + 10 % ethanolu | Octový pufr pH 7,5 | Fosforečnanový pufr pH 7,5 |
| Sloučenina A (základní) | 1 | 1,2 | 1,9 | 1,6 |
| Hydrochlorid (solvát) | 37 | 10 | 54 | 0,5 |
| Methansulfonát (solvát) | 39 | 48 | 54 | 0,9 |
| Hydrogensulfát | 13 | 38 | 30 | 0,9 |
| Paratoluensulfonát | 3,9 | 7,3 | 2,4 | 0,2 |
| Fosforečnan | 1,3 | 7,5 | 0,9 | 0,7 |
| Sloučenina A solvát | 0,7 | 0,9 | 1,2 | 0,9 |

5 Rovněž byla měřena rozpustnost sloučeniny A v různých rozpouštědlech (tabulka 2), a po ředění ve vodě ve vzniklých roztocích (tabulka 3).

Tabulka 2

| Rozpouštědlo | Rozpustnost sloučeniny A |
|----------------------------------|--------------------------|
| Ethanol | 35 mg/ml |
| Polyethylenglykol 400 | 500 mg/ml |
| Polyethylenglykol 1500 při 60 °C | 80 mg/g |

10

Tabulka 3

| Rozpouštědlo | Rozpustnost sloučeniny A | Zředění ve vodě | Množství rozpuštěné sloučeniny A teoretické | Množství rozpuštěné sloučeniny A naměřené |
|--|-----------------------------|--------------------|--|--|
| Ethanol | 35 mg/ml | 10 % | 3,5 mg/ml | $1,2 \cdot 10^{-3}$ mg/ml |
| Polyethylen- glykol 400 | 50 mg/ml | 30 % | 15 mg/ml | $3 \cdot 10^{-3}$ mg/ml |
| Polyethylen- glykol 1500 při 60 °C | 80 mg/ml | neředitelný | | |

15 2. Test na smáčitelnost

Smáčitelnost sloučeniny A byla studována v různých formách za použití metody podle H. Mohamada a kol., *Labo Pharma. Problemes techniques*, 1984, 32 (346), 284–289.

20 2.1. Vliv postupu granulace

Podle tohoto testu byla porovnávána forma 1 získaná jednoduchým smíšením a forma 2 získaná mokrou granulací.

Forma 1

| | |
|---|---------------|
| sloučenina A | 30 mg |
| modifikovaný kukuřičný škrob | 48 mg |
| monohydrát laktózy, krystalická extra jemná forma | 70,1 mg |
| koloidní bezvodý oxid křemičitý | 0,4 mg |
| stearát hořečnatý | 1,5 mg |
| Želatinová kapsle | <u>150 mg</u> |

5 Forma 2

| | |
|--------------------------------------|---------------|
| sloučenina A | 30 mg |
| modifikovaný kukuřičný škrob | 51 mg |
| monohydrát laktózy, 75 μm | 83 mg |
| povidon K 30 | 4,3 mg |
| stearát hořečnatý | 1,7 mg |
| Želatinová kapsle | <u>170 mg</u> |

Smáčitelnost měřená metodou H. Mohamada byla 22 mg^2/s pro formu 1 a 110 mg^2/s pro formu 2.

10 Tímto způsobem postup mokré granulace zlepšil smáčitelnost pětkrát.

2.2. Vliv obsahu aktivní složky

15 Za účelem srovnání byly mokrou granulací připraveny formy, ve kterých obsah účinné látky byl postupně 10 mg (forma 3) a 1 mg (forma 4).

Tabulka 4

| | Forma 3 | Forma 4 |
|---------------------------------------|---------|---------|
| sloučenina A | 10 mg | 1 mg |
| kukuřičný škrob | 51 mg | 51 mg |
| monohydrát laktózy, 200 μm | 103 mg | 112 mg |
| povidon K30 | 4,3 mg | 4,3 mg |
| stearát hořečnatý | 1,7 mg | 1,7 mg |
| Želatinová kapsle | 170 mg | 170 mg |

20

Forma 3 měla smáčitelnost 500 mg^2/s .
Forma 4 měla smáčitelnost 1000 mg^2/s .

25

Z výše uvedeného je zřejmé, že smáčitelnost je nepřímo úměrná množství účinné složky obsažené ve formě. Tento fakt dokládá hydrofobní charakter sloučeniny A.

2.3. Vliv vehikula

30

Mokrou granulací bylo připraveno několik forem a porovnáno se srovnávací formou rovněž připravenou mokrou granulací.

Tabulka 5

| | Forma | | | | |
|---------------------------|-------|------|------|------|------|
| | | 4 | 5 | 6 | 7 |
| sloučenina A | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| kukuřičný škrob | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 |
| monohdrát laktózy, 200 µm | 83 | 83 | 83 | 83 | 83 |
| povidon K30 | 4,3 | 4,3 | 4,3 | 4,3 | 4,3 |
| laurylsulfát sodný | | 0,17 | 0,85 | | |
| polyethylenglykol 6000 | | | | 1,7 | 8,5 |
| stearát hořečnatý | | 1,7 | 1,7 | 1,7 | 1,7 |
| smáčitelnost | 600 | 1200 | 2300 | 1100 | 1100 |
| mg ² /s | ±150 | ±300 | ±300 | ±200 | ±200 |

Pouze laurylsulfát sodný s obsahem 0,85 % výrazným způsobem zlepšil smáčitelnost.

- 5 Měření smáčitelnosti nebylo vhodné pro studium vlivu dezintegračního činidla jako je zesítená sodná sůl karboxymethylcelulózy.

3. Test na rozpouštění v prostředí žaludku.

- 10 Při provádění tohoto testu byla studována kinetika rozpouštění různých forem v prostředí žaludku: při teplotě 37 °C ve fosforečnan–citrátovém pufru při pH 3 po dobu 30 minut.

Pokud bylo dávkováno 40 miligramů sloučeniny A do jednoho litru testovaného prostředí, bylo zjištěno, že se nerozpustilo žádné množství této sloučeniny.

- 15 S cílem umožnit rozpouštění testovaných forem bylo do prostředí přidáno 0,2 % laurylsulfátu sodného jako tenzioaktivní látky.

20 Tabulka 6

| Forma | A | B | C | D |
|---|--------|--------|-------|-------|
| | mg | mg | mg | mg |
| Vnitřní fáze | | | | |
| sloučenina A | 30,0 | 30,0 | 30,0 | 30,0 |
| kukuřičný škrob | 51,0 | 51,0 | 51,0 | 51,0 |
| monohdrát laktózy, 200 µm | 83,0 | 83,0 | 83,0 | 83,0 |
| povidon K30 | 4,3 | 4,3 | 4,3 | 4,3 |
| laurylsulfát sodný | 0,17 | 0,85 | | |
| polyethylenglykol 6000 | | | 1,7 | 8,5 |
| zesítená sodná sůl karboxymethylcelulózy | | | | |
| čištěná voda pro smáčení | Q.S. | Q.S. | Q.S. | Q.S. |
| Vnější fáze | | | | |
| stearát hořečnatý | 1,7 | 1,7 | 1,7 | 1,7 |
| obsah želatinové kapsle | 170,17 | 170,85 | 171,7 | 178,5 |

Tabulka 6 - pokračování

| Forma | E mg | F mg | G mg |
|----------------------------|---------|---------|---------|
| Vnitřní fáze | | | |
| sloučenina A | 30,0 | 30,0 | 30,0 |
| kukuřičný škrob | 51,0 | 51,0 | 51,0 |
| laktóza monohydrát, 200 µm | 83,0 | 83,0 | 83,0 |
| povidon K30 | 4,3 | 4,3 | 4,3 |
| laurylsulfát sodný | | 0,17 | |
| polyethylenglykol 6000 | | | |
| zesíťená sodná sůl | | | |
| karboxymethylcelulózy | 8,5 | 8,5 | 4,25 |
| čištěná voda pro smáčení | Q.S. | Q.S. | Q.S. |
| Vnější fáze | | | |
| stearát hořečnatý | 1,7 | 1,7 | 1,7 |
| obsah želatinové kapsle | 178,5 | 178,67 | 174,25 |

5 Pro každou formu bylo provedeno 6 pokusů a každých 5 minut bylo měřeno množství sloučeniny A rozpuštěné v daném prostředí.

10 V následující tabulce 7 jsou uvedeny průměrné hodnoty procentuálního množství rozpuštěné sloučeniny A a průměrné odchylky vztažené k této hodnotě pro různé formy popsané v tabulce 6.

Tabulka 7

| Čas (minuty) | Množství rozpuštěné sloučeniny A v % (průměr) | | | |
|--------------|---|-------------|-------------|-------------|
| | A | B | C | D |
| 5 | 63,4 (12,8) | 63,5 (24,6) | 56,3 (20,1) | 61,9 (17,0) |
| 10 | 87,9 (13,6) | 87,6 (13,5) | 76,2 (15,6) | 74,7 (15,6) |
| 15 | 97,6 (7,9) | 94,6 (9,7) | 86,9 (13,5) | 81,6 (16,0) |
| 20 | 100,7 (5,4) | 96,6 (7,7) | 93,8 (11,3) | 88,1 (16,0) |
| 25 | 102,1 (4,2) | 98,6 (5,6) | 97,8 (7,7) | 92,1 (15,2) |
| 30 | 103,0 (3,2) | 99,8 (3,7) | 100,2 (5,1) | 94,8 (14,2) |

| Čas (minuty) | Množství rozpuštěné sloučeniny A v % (průměr) | | |
|--------------|---|-------------|-------------|
| | E | F | G |
| 5 | 62,1 (8,5) | 64,9 (6,4) | 69,8 (7,2) |
| 10 | 85,9 (10,0) | 96,7 (4,5) | 95,4 (8,8) |
| 15 | 97,6 (5,9) | 99,8 (2,3) | 100,4 (5,2) |
| 20 | 100,9 (2,8) | 100,7 (2,3) | 102,8 (2,8) |
| 25 | 101,6 (2,7) | 101,3 (1,9) | 103,8 (1,7) |
| 30 | 102,1 (2,8) | 101,7 (1,5) | 104,2 (1,6) |

15 Bylo pozorováno, že formy C a D které obsahují postupně 1 % a 5 % polyethylenglykolu 6000 dosahují maximálního rozpouštění až po 30 minutách.

Formy A a B, které obsahují postupně 0,1 % a 0,5 % laurylsulfátu sodného dosáhly maximální hodnoty postupně po 20 a 30 minutách.

20

Navíc jsou měřené výsledky rozptýlené pro každou formu A, B, C nebo D.

Výsledky zjištěné u forem E, F, G ukazují vliv přítomnosti zesítné karboxymethylcelulózy na zvýšení rozpouštění.

- 5 U forem E a G obsahujících postupně 5 % a 2,5 % zesítné sodné soli karboxymethylcelulózy bylo pozorováno že se 100 % sloučeniny A rozpustilo postupně po 20 a 15 minutách a že výsledky jsou relativně rozptýlené v prvních 15 minutách.

10 Nejlepší výsledky poskytovala forma F, která obsahovala současně 0,1 % laurylsulfátu sodného a 5 % zesítné sodné soli karboxymethylcelulózy. Po 15 minutách se rozpustilo veškeré množství sloučeniny A a navíc odchylka mezi výsledky různých pokusů byla velmi malá (odchylka 2,3 až 1,5 mezi 15 a 30 minutami).

5. Hodnocení transepitéálního intestinálního vstřebávání sloučeniny A.

15

Na mikroporézních polykarbonátových filtrech potažených kolagenem byly nanесeny buňky Caco-2. Buněčná monovrstva vytvořená na filtru dovolila poté separovat úsek apikální (simulující střevní prostředí) od bazálního úseku (simulujícího krevní cirkulaci).

- 20 Kompozice obsahující studovanou sloučeninu byla umístěna na apikální straně a bylo hodnoceno vstřebávání této sloučeniny rozptýlené nebo rozpuštěné v Hankově prostředí skrz tuto buněčnou přepážku měřením kinetiky průniku sloučeniny do bazálního úseku. Toto vodné prostředí o pH = 6,5 mělo následující složení:

- 25 NaCl = 8,0 g/l; KCl = 0,4 g/l; CaCl₂ = 0,19 g/l;
MgCl₂ = 0,1 g/l; MgSO₄ = 0,1 g/l; Na₂HPO₄ = 0,09 g/l;
KH₂PO₄ = 0,06 g/l; NaHCO₃ = 0,35 g/l; glukóza = 1 g/l;
červený fenol = 0,01 g/l.

- 30 Poté byl stanoven koeficient permeability P, v cm/s, který charakterizuje rychlost průchodu molekuly přes membránu podle vztahu:

$$P = (da/dt) \cdot (1/A \cdot Co)$$

- 35 ve kterém:

da/dt = změna množství testované sloučeniny procházející buněčnou monovrstvou jako funkce času (mol/s)

- 40 A = povrch monovrstvy (cm²)

Co = počáteční koncentrace testované sloučeniny (mol/l).

3.1. Koeficient permeability sloučeniny A zavedené do Hankova prostředí v roztoku v DMSO

45

$$P = 96 \cdot 10^{-7} \text{ cm/s}$$

- 50 Takto změřená permeabilita sloučeniny A v roztoku (v DMSO) znamená vnitřní charakteristiku sloučeniny. Tento výsledek vyjadřuje velmi dobrou způsobilost sloučeniny A k transepitéálnímu vstřebávání, pokud je tato sloučenina v roztoku.

3.2. Relativní rychlost transepitéálního intestinálního průniku sloučeniny A

- 55 Podle tohoto testu byla měřena rychlost průniku sloučeniny A ve formě X a tato rychlost byla porovnána s rychlostí průniku sloučeniny A v suspenzi.

Forma X:

| | |
|--|-----------|
| sloučenina A | 30 mg |
| modifikovaný kukuřičný škrob | 51 mg |
| monohydrát laktózy, 75 µm | 83 mg |
| povidon K30 | 4,3 mg |
| laurylsulfát sodný | 0,17 mg |
| zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 8,5 mg |
| stearát hořečnatý | 1,7 mg |
| Želatinová kapsle | 178,67 mg |

| Forma sloučeniny A | relativní rychlost průniku |
|---|----------------------------|
| Sloučenina A v suspenzi v Hankově prostředí | 1 |
| Sloučenina A ve formě X | 7 |

5

Příklad 1

Želatinová kapsle s obsahem účinné látky 1 mg

10 Želatinová kapsle připravená mokrou granulací, která má následující složení:

– Vnitřní fáze

| | | |
|----|--|-----------|
| 15 | mikronizovaná sloučenina A | 1 mg |
| | kukuřičný škrob | 51 mg |
| | monohydrát laktózy, 75 µm | 103,33 mg |
| | povidon K30 | 4,3 mg |
| | zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 8,5 mg |

20 – Granulace

| | | |
|--|--------------------|---------|
| | laurylsulfát sodný | 0,17 mg |
| | čištěná voda | Q.S. |

25 – Vnější fáze

| | | |
|----|---|--------|
| | stearát hořečnatý | 1,7 mg |
| 30 | Bílá neprůhledná želatinová kapsle o velikosti 3, celkem | 170 mg |

Příklad 2

35 Želatinová kapsle s obsahem účinné látky 10 mg

Želatinová kapsle připravená mokrou granulací, která má následující složení:

– Vnitřní fáze

| | | |
|----|----------------------------|-------|
| 40 | mikronizovaná sloučenina A | 10 mg |
| | kukuřičný škrob | 51 mg |

| | | |
|----|---|----------|
| | monohydrát laktózy, 75 µm | 94,33 mg |
| | povidon K30 | 4,3 mg |
| | zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 8,5 mg |
| 5 | – Granulace | |
| | laurylsulfát sodný | 0,17 mg |
| | čištěná voda | Q.S. |
| 10 | – Vnější fáze | |
| | stearát hořečnatý | 1,7 mg |
| | Bílá neprůhledná želatinová kapsle o velikosti 3, celkem | 170 mg |

15

Příklad 3

| | | |
|----|--|--|
| 20 | Želatinová kapsle s obsahem účinné látky 30 mg | |
| | Želatinová kapsle připravená mokrou granulací, která má následující složení: | |

| | | |
|----|---|----------|
| | – Vnitřní fáze | |
| 25 | mikronizovaná sloučenina A | 30 mg |
| | kukuřičný škrob | 51 mg |
| | laktóza monohydrát, 75 µm | 74,33 mg |
| | povidon K30 | 4,3 mg |
| | zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 8,5 mg |
| 30 | – Granulace | |
| | laurylsulfát sodný | 0,17 mg |
| | čištěná voda | Q.S. |
| 35 | – Vnější fáze | |
| | stearát hořečnatý | 1,7 mg |
| 40 | Bílá neprůhledná želatinová kapsle o velikosti 3, celkem | 170 mg |

Příklad 4

| | | |
|----|--|--|
| 45 | Želatinová kapsle s obsahem účinné látky 30 mg | |
| | Želatinová kapsle připravená mokrou granulací, která má následující složení: | |

| | | |
|----|--|----------|
| | – Vnitřní fáze | |
| 50 | mikronizovaná sloučenina A | 30 mg |
| | kukuřičný škrob | 51 mg |
| | laktóza monohydrát, 75 µm | 73,65 mg |
| | povidon K30 | 4,3 mg |
| 55 | zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 8,5 mg |

| | | |
|----|---|---|
| | – Granulace | |
| 5 | laurylsulfát sodný čištěná voda | 0,85 mg Q.S. |
| | – Vnější fáze | |
| 10 | stearát hořečnatý Bílá neprůhledná želatinová kapsle o velikosti 3, celkem | 1,7 mg 170 mg |
| 15 | Příklad 5 Tableta s obsahem účinné látky 1 mg | |
| | – Vnitřní fáze | |
| 20 | mikronizovaná sloučenina A kukuřičný škrob laktóza monohydrát, 75 µm hydroxypropylmethylcelulóza, 6 mPa.s zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 1 mg 50 mg 130 mg 6 mg 10 mg |
| 25 | – Granulace | |
| 30 | laurylsulfát sodný čištěná voda | 1 mg Q.S. |
| | – Vnější fáze | |
| 35 | stearát hořečnatý Tableta celkem | 2 mg 200 mg |
| 40 | Příklad 6 Tableta s obsahem účinné látky 10 mg | |
| | – Vnitřní fáze | |
| 45 | mikronizovaná sloučenina A kukuřičný škrob laktóza monohydrát, 75 µm hydroxypropylmethylcelulóza, 6 mPa.s sodná sůl karboxymethylškrobu laurylsulfát sodný | 10 mg 50 mg 211,5 mg 9 mg 15 mg 1,5 mg |
| 50 | – Granulace | |
| | čištěná voda | Q.S. |

- Vnější fáze

| | |
|-------------------|--------|
| stearát hořečnatý | 3 mg |
| Tableta celkem | 300 mg |

5

Příklad 7

Tableta s obsahem účinné látky 30 mg

10

- Vnitřní fáze

| | |
|--|--------|
| mikronizovaná sloučenina A | 30 mg |
| kukuřičný škrob | 80 mg |
| 15 monohdrát laktózy, 200 μ m | 252 mg |
| povidon K30 | 12 mg |
| zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 20 mg |
| laurylsulfát sodný | 2 mg |

20 - Granulace

| | |
|--------------|------|
| čištěná voda | Q.S. |
|--------------|------|

- Vnější fáze

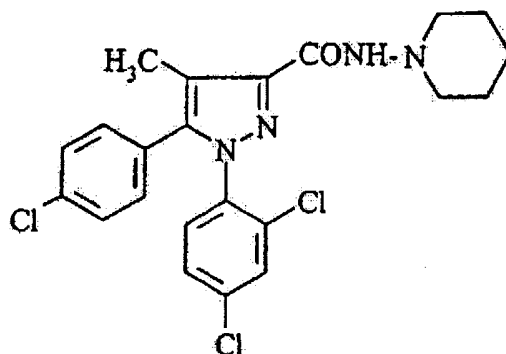
25

| | |
|-------------------|--------|
| stearát hořečnatý | 4 mg |
| Tableta celkem | 400 mg |

30

PATENTOVÉ NÁROKY

- 35 1. Farmaceutický prostředek pro orální podávání N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamidu vzorce I:



(I),

jedné z jeho farmaceuticky přijatelných solí nebo jednoho z jeho solvátů, vyznačující se tím, že obsahuje

40

- 0,5 až 20 hmotnostních % účinné složky v mikronizované formě,
- 0,05 až 0,5 hmotnostních % (C₈-C₁₂)alkylsulfátu sodného,

– 2,5 až 10 hmotnostních % dezintegračního činidla, a farmaceutické vehikulum, přičemž tento prostředek se zpracovává mokrou granulací.

5 **2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje:**

– 0,5 až 20 hmotnostních % N–piperidin–5–(4–chlorfenyl)–1–(2,4–dichlorfenyl)–4–methyl–pyrazol–3–karboxamidu v mikronizované formě,

10 – 0,05 až 0,5 hmotnostních % laurylsulfátu sodného,

– 2,5 až 10 hmotnostních % zesítené sodné soli karboxymethylcelulózy,

15 **3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje:**

– 0,5 až 20 hmotnostních % N–piperidin–5–(4–chlorfenyl)–1–(2,4–dichlorfenyl)–4–methyl–pyrazol–3–karboxamidu v mikronizované formě,

– 0,1 hmotnostních % laurylsulfátu sodného,

20 – 5 hmotnostních % zesítené sodné soli karboxymethylcelulózy,

– 1 až 10 hmotnostních % pojiva,

25 – 0,2 až 5 hmotnostních % maziva,

a ředidlo v dostatečném množství do 100 %.

30 **4. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že je ve formě želatinových kapslí, tablet, sáčků nebo prášků.**

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že je ve formě želatinové kapsle, která má následující složení vyjádřené ve hmotnostních %:

35 – **Vnitřní fáze:**

| | |
|--|---------|
| N–piperidin–5–(4–chlorfenyl)–1–(2,4–dichlorfenyl)–4–methylpyrazol–3–karboxamid v mikronizované formě | 0,59 % |
| kukuřičný škrob | 30 % |
| 40 monohydrát laktózy, 75 mikrometrů | 60,78 % |
| povidon K30 | 2,53 % |
| zesítená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 5 % |

– **Granulace:**

| | |
|-----------------------|-------|
| 45 laurylsulfát sodný | 0,1 % |
| voda | Q.S. |

– **Vnější fáze:**

| | |
|----------------------|-----|
| 50 stearát hořečnatý | 1 % |
|----------------------|-----|

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě želatinové kapsle, která má následující složení vyjádřené ve hmotnostních %:

| | | |
|----|---|---------|
| 5 | - Vnitřní fáze | |
| | N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methyl- pyrazol-3-karboxamid v mikronizované formě | 5,88 % |
| | kukuřičný škrob | 30 % |
| 10 | monohydrát laktózy, 75 mikrometrů | 55,49 % |
| | povidon K30 | 2,53 % |
| | zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 5 % |
| | - Granulace | |
| 15 | laurylsulfát sodný | 0,1 % |
| | voda | Q.S. |
| | - Vnější fáze | |
| 20 | stearát hořečnatý | 1 % |

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě želatinové kapsle, která má následující složení vyjádřené ve hmotnostních %:

| | | |
|----|---|---------|
| 25 | - Vnitřní fáze | |
| | N-piperidin-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4- methylpyrazol-3-karboxamidu v mikronizované formě | 17,64 % |
| 30 | kukuřičný škrob | 30 % |
| | monohydrát laktózy, 75 mikrometrů | 43,73 % |
| | povidon K30 | 2,53 % |
| | zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulózy | 5 % |
| 35 | - Granulace | |
| | laurylsulfát sodný | 0,1 % |
| | voda | Q.S. |
| 40 | - Vnější fáze | |
| | stearát hořečnatý | 1 % |

8. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle některého z nároků 5 až 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že:

- (a) se účinná složka, dezintegrační činidlo a alkylsulfát sodný míchá při teplotě místnosti s ředidlem, pojivem a případně barvivem,
- 50 (b) tato směs se smáčí čištěnou vodou,
- (c) takto získaná mokrá hmota se suší a třídí, načež
- (d) se k takto získaným suchým tříděným zrnům přidává mazivo a případně antiadhezní činidlo,
- 55 činidlo usnadňující tečení, barvivo a/nebo aromatické činidlo.

9. Způsob podle nároku 8 pro výrobu farmaceutického prostředku podle některého z nároků 5 až 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se alkylsulfát sodný přidává ve fázi (b).

5 10. Způsob podle nároku 8, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že

(a) se smísí při teplotě místnosti účinná složka, zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulózy a laurylsulfát sodný s monohydrátem laktózy, kukuřičným škrobem a povidonem K 30,

10 (b) tato směs se smáčí čištěnou vodou,

(c) takto získaná mokrá hmota se suší a třídí, načež

(d) se k takto získaným suchým a tříděným zrnům přidá stearát hořečnatý.

15

20

Konec dokumentu
