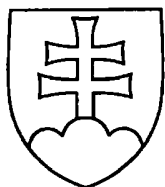


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **17. 1. 2000**
(31) Číslo priority: **199 01 684.4**
(32) Dátum podania priority: **18. 1. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 1. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP00/00318**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/41681**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1001-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 9/22,
A61K 9/24,
A61K 9/54,
A61K 31/485,
A61P 25/04**

- (71) Prihlasovateľ: **GRÜNENTHAL GMBH, Aachen, DE;**
(72) Pôvodca: **Bartholomäus Johannes, Aachen, DE;
Betzing Jürgen, Lörrach-Tumringen, DE;**
(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutická formulácia obsahujúca opiát a α -agonistu**

(57) Anotácia:
Farmaceutické formulácie obsahujú opiát, α -agonistu a/alebo ich fyziologicky znášateľnú soľ, z ktorých najmenej jedna farmaceuticky účinná látka sa uvoľňuje proťahovane.

SK 1001-2001 A3

FARMACEUTICKÁ FORMULÁCIA OBSAHUJÚCA OPIOID A α - AGONISTU

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutickej formulácie obsahujúcej opioid, α -agonistu a/alebo ich fyziologicky znášateľnú soľ, z ktorých najmenej jedna farmaceuticky účinná látka sa uvoľňuje proťahovane.

Doterajší stav techniky

Opioidy sa na základe svojho silného analgetického účinku používajú na tláenie stredne ťažkých a ťažkých akútnych bolestí. Veľkou nevýhodou pri použití opioidov sú ich silné vedľajšie účinky. Tak sa vyskytujú vedľajšie účinky často v gastrointestinálnom trakte, ako napr. obstipácia. Ďalej sa dostavuje útlm dýchania a pri opakovaných dávkach závislosť, ktorá môže viesť ku zneužívaniu. Ďalšou nevýhodou je rýchlo nastupujúci vývoj tolerancie.

Dávka opioidov a α -agonistov ako monopreparátov pri použití rozličných farmaceutických formulácií je známa. Existujú popri známých neretardovaných systémoch tiež retardované systémy s opioidmi, ako je popísané napríklad vo WO95/14460 alebo EP-A-0 647 448, v ktorých medzi inými sú použité tiež butyrát, ketobemidón, kodeín a podobné. V európskom patentovom spise EP-B-0-271 193 sa zverejňuje retardovaný systém, ktorý používa výlučne hydromorfón. Retardované systémy s α -agonistami sú popísané v EP-A-0-805 677 alebo US 5,484,607. V obidvoch prípadoch sa ako α -agonista používa výlučne klonidín.

Podstata vynálezu

Úlohou predloženého vynálezu je preto pripraviť na použitie farmaceutickú formuláciu, ktorá je vhodná na liečenie silných až veľmi silných

bolestí a pritom nevykazuje vedľajšie účinky typické pre opioidy a najmä veľmi dlho znižuje prípadne úplne zabraňuje vývoju tolerancie na opioidy.

Podľa vynálezu sa táto úloha rieši prípravou farmaceutickej formulácie, ktorá obsahuje opioid, α -agonistu a/alebo ich fyziologicky znášateľné soli, z ktorých najmenej jedna farmaceuticky účinná látka sa uvoľňuje proťahovane.

S výhodou sa z farmaceutickej formulácie podľa vynálezu proťahovane uvoľňuje opioid.

Proťahované uvoľňovanie opioidu prebieha výhodne počas 8 hodín, ešte výhodnejšie počas 12 hodín a najvýhodnejšie počas 24 hodín.

Rovnako výhodne sa z farmaceutickej formulácie uvoľňujú proťahovane obidve farmaceuticky účinné látky.

S výhodou obsahuje formulácia podľa vynálezu ako opioid morfín, hydromorfín, kodeín, oxykodón, dihydrokodeín, dextropropoxyfén, buprenorfín, levometadón, fentanyl, sufentanil, etorfín, pentazocín, tilidín, tramadol, levorfanol, metadón, dihydromorfín, petidín, piritramid, a/alebo ich fyziologicky znášateľnú soľ.

Obzvlášť výhodne obsahuje formulácia podľa vynálezu ako opioidy morfín, tramadol a/alebo ich fyziologicky znášateľnú soľ.

Ako α -agonisty obsahuje formulácia podľa vynálezu s výhodou klonidín, guanfacín, guanabenz, lofexidín, adrenalín, metyldopa, noradrenalín, metoxamín, oxymetazolín, xylometazolín, teryzolín, ST-91, medetomidín, dexmedetomidín, agmatín, UK14, 304, para-amino-klonidín, U-47, 476A, DJ-741, ICI-106270, xylazín, talixepol (BHT-920), nafazolín, tizanidín, a/alebo ich fyziologicky znášateľné soli.

Obzvlášť výhodne obsahuje farmaceutická formulácia podľa vynálezu ako α -agonisty klonidín, guanfacín a/alebo ich fyziologicky znášateľné soli.

Celkom obzvlášť výhodne obsahuje farmaceutická formulácia podľa vynálezu ako opioid morfín a/alebo tramadol a ako α -agonistu klonidín a/alebo ich fyziologicky znášateľné soli.

Ako fyziologicky znášateľné soli účinných látok sa použijú s výhodou acetáty, tartráty, sulfáty, hydrochloridy, fosfáty, ako aj dopĺňujúco salicyláty pre skupinu opioidov.

Hmotnostný pomer opioidov k α -agonistom predstavuje vo formuláciách podľa vynálezu s výhodou 200 ku 1 až 10 ku 1. V obzvlášť výhodnom vyhotovení predstavuje hmotnostný pomer opioidov ku α -agonistom 100 ku 1 až 10 ku 1.

S výhodou sa formulácie podľa vynálezu podávajú orálne. Výhodné orálne farmaceutické formulácie sú tabletky, dražé, alebo kapsule, obzvlášť výhodne tabletky, najvýhodnejšie viacvrstvové tabletky.

Farmaceutické formulácie podľa vynálezu môžu byť tiež v multipartikulárnej forme, ako napr. vo forme mikrotabletiék, mikrokapsulí, iónomeničových rezinátov, granulátov, kryštálov účinnej látky, alebo peliet. S výhodou sa môže farmaceutická formulácia podľa vynálezu použiť ako peletová tabletká, ktorá sa mimoriadne výhodne rýchle rozpadá.

Retardovanie účinných látok sa môže s výhodou dosiahnuť retardujúcim povlakom, fixáciou na iónomeničovú živicu, vložením do retardujúcej matice, alebo kombináciou uvedených spôsobov.

S výhodou sa retardovanie dosahuje pomocou retardujúcich povlakov. Vhodné, retardujúce povlaky zahrňujú vo vode nerozpustné vosky alebo polyméry, ako napr. akrylové živice, s výhodou polymetakryláty, alebo vo vode nerozpustné celulózy, s výhodou etylcelulózu. Tieto materiály sú známe z doterajšieho stavu techniky, napr. Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang : Poťahované liekové formy, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart, 1988, str. 69. Týmto sa tu uvádzajú ako odkaz.

Popri vo vode nerozpustných polyméroch môžu prípadne retardujúce povlaky obsahovať tiež neretardujúce vodorozpustné polyméry v množstvách do 30 % hmotn., ako polyvinylpyrolidón, alebo vodorozpustné celulózy, s výhodou hydroxypropylcelulózu, na nastavenie rýchlosti uvoľňovania účinnej látky, a/alebo hydrofilné prípravky na vytváranie pórov, ako sacharóza, chlorid sodný, alebo manitol a/alebo známe zmäkčovače.

Ďalší obvyklý spôsob retardovania je fixácia účinnej látky na iónomeničovú živicu. Ako aniónová iónomeničová živica sa použije s výhodou kolestyramín, ako kationové iónomeničové živice sa použijú polystyrolsulfonáty.

Na retardovanie sa môžu účinné látky tiež predložiť v retardujúcej matici, s výhodou v nej rovnomerne rozdelené.

Ako maticové materiály sa môžu použiť fyziologicky znášateľné hydrofilné materiály, ktoré sú odborníkom známe. S výhodou sa ako hydrofilné maticové materiály použijú polyméry, obzvlášť výhodne éter celulózy, ester celulózy a/alebo akrylové živice. Najvýhodnejšie sa ako maticové materiály použijú etylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxymetylcelulóza, kyselina poly(met)akrylová a/alebo ich deriváty, ako ich soli, amidy, alebo estery.

Rovnako výhodné sú maticové materiály z hydrofóbných materiálov, ako hydrofóbne polyméry, vosky, tuky, mastné kyseliny s dlhým reťazcom, mastné alkoholy, alebo zodpovedajúce estery, alebo étery, alebo ich zmesi. Obzvlášť výhodne sa ako hydrofóbne materiály použijú mono- alebo diglyceridy mastných kyselín s 12 až 30 atómami uhlíka a/alebo mastné alkoholy s 12 až 30 atómami uhlíka a/alebo vosky alebo ich zmesi.

Tiež je možné použiť zmesi menovaných hydrofilných a hydrofóbných materiálov ako retardujúce maticové materiály.

V ďalšom výhodnom vyhotovení môžu retardované farmaceutické formulácie obsahovať tiež obidve účinné látky v retardovanej forme.

Farmaceutická formulácia podľa vynálezu môže tiež obsahovať najmenej jednu účinnú látku dopĺňujúco k retardovanej forme i v neretardovanej forme.

Kombináciou s ihneď sa uvoľňujúcou účinnou látkou dá sa docieľiť vysoká iniciačná dávka na rýchle utíšenie bolesti. Pomalé uvoľňovanie z retardovanej formy zabraňuje potom dozneniu analgetického účinku. Obzvlášť výhodne môže byť uvoľňovanie účinných látok nastavené tak, aby sa retardovaná forma farmaceutickej formulácie musela podávať nanajvýš dva krát, výhodne len jeden krát denne. Odborníkovi je na základe účinku analgetík známe, v ktorých pomeroch miešania je potrebné tieto použiť, aby sa dosiahlo požadované uvoľňovanie účinných látok. Okrem toho môžu mať farmaceutické formulácie podľa vynálezu ešte ďalšie povlaky. Ako povlaky existujú aj také, ktoré sa rozpúšťajú v závislosti od pH. To sa môže dosiahnuť takým spôsobom,

že dolnými časťami žalúdočného traktu prechádzajú nerozpustené a až v tráviacom trakte sa uvoľňujú. Môžu sa použiť aj také povlaky, ktoré slúžia na zlepšenie chuti.

Výroba farmaceutických formulácií podľa vynálezu sa môže uskutočňovať rôznymi odborníkom známymi metódami, tak sa napríklad tabletky vyrábajú obvyklými postupmi, ako napríklad extrúziou, spájaním, granuláciou za mokra, fluidizáciou, suchým miešaním alebo lisovaním. Pokiaľ farmaceutické formulácie podľa vynálezu, ako napríklad tabletky majú povlaky, môžu sa tieto nanášať obvyklými postupmi, ako napríklad dražovaním, striekaním roztokov, disperzií, alebo suspenzií, tavením, alebo práškováním.

Množstvo účinnej látky, ktoré sa má podávať závisí od použitej účinnej látky, ako aj od spôsobu aplikácie. Pre orálne podávanie sa použije napríklad klonidín výhodne v množstve medzi 1 µg a 500 µg, obzvlášť výhodne medzi 10 µg a 50 µg, vždy vzťahnuté na bázu, a guanfacín výhodne v množstve medzi 5 µg a 900 µg, obzvlášť výhodne medzi 100 µg a 500 µg, vzťahnuté na bázu.

Pre orálne podávanie kombinácie, ktorá sa má použiť, sa nasadí napríklad morfín s výhodou v množstve medzi 0,2 mg a 20 mg, obzvlášť výhodne v množstve medzi 0,5 mg a 5 mg, vzťahnuté na bázu, a tramadol s výhodou v množstve medzi 1 mg a 50 mg, obzvlášť výhodne v množstve medzi 1 mg a 20 mg, vzťahnuté na bázu.

Farmaceutické formulácie podľa vynálezu sa podávajú s výhodou orálne, parenterálne, alebo transdermálne, obzvlášť výhodne orálne.

Transdermálne retardované formulácie sa môžu vyrábať napríklad vo forme náplastí s jednou, alebo viacerými účinnými maticami, alebo s jednou, alebo viacerými depotnými účinnými látkami a jednou dávkovou membránou.

Farmaceutické formulácie podľa vynálezu môžu popri opioide, α -agonistovi a/alebo ich fyziologicky znášateľnej soli obsahovať i ďalšie farmaceuticky účinné látky a/alebo pomocné látky. S výhodou sa u farmaceutických pomocných látok jedná o spojivá, plnivá, mazivá, nosiče, látky podporujúce rozpad, rozpúšťadlá, zahusťovadlá, farbivá, retardujúce pomocné látky a/alebo ich zmesi. Výber pomocných látok ako aj použitých množstiev

závisí od toho, či retardované farmaceutické formy podľa vynálezu sa použijú orálne, parenterálne, alebo transdermálne.

Pod výrazom „plnivá“ sa budú rozumieť medzi iným škroby, mikrokryštalická celulóza, dextróza, mannitol, alebo ich zmesi.

Ako spojivá sa môžu s výhodou použiť hydroxypropylmetylcelulózy, polyvinylpyrolidín, hydroxypropylcelulózy, škrobové lepidlá, alebo ich zmesi.

Ako látky podporujúce rozpad, sa použijú s výhodou nízkosubstituované hydroxypropylcelulózy, crosspovidóny, crosscarmelózy, škroby, pektíny, algináty, tenzidy, alebo ich zmesi.

Ku skupine mazív, ktoré sa použijú by bolo možné uviesť napríklad stearát horečnatý, kyselina stearová, stearát vápenatý, mastné alkoholy, alebo ich zmesi.

Ďalším predmetom predloženého vynálezu je tiež použitie farmaceutických formulácií podľa vynálezu na tíšenie stredne silných až veľmi silných bolestí.

Farmaceutické formulácie podľa vynálezu ukazujú oproti samojedinému použitiu opioidu významné zosilnenie analgetického účinku. Toto znamená, že pri rovnakom analgetickom účinku je možné významne redukovať množstvo použitého opioidu. Nadto sa výrazne redukuje opioidmi vyvolaný potenciál závislosti, ako aj obštipujúci účinok oproti použitiu samotného opioidu.

Toto zníženie vedľajších účinkov sa ešte zlepší tým, že v dôsledku retardovaného uvoľňovania sa vždy uvoľňuje len relatívne malé množstvo účinnej látky.

Mimoriadnou výhodou retardovaných farmaceutických formulácií podľa vynálezu je, že vývoj tolerancie voči opioidu sa veľmi silne redukuje, resp. sa mu úplne zabráni.

Nasledujúce príklady slúžia na objasnenie vynálezu, neobmedzujú však všeobecný rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Granulácia prebiehala v Lödigerovom rýchlomiešači FM5 a výroba tabletiiek vo Fetteho výstredníkovom lise.

Pod výrazom „PVP“ sa v rámci predloženého vynálezu rozumie polyvinylpyrolidón.

Výraz „Morfín HCl“ znamená v rámci predloženého vynálezu morfín HCl trihydrát.

Výraz „Tramadol HCl“ znamená v rámci predloženého vynálezu Tramadol HCl trihydrát.

Výraz „min.“ znamená minúta.

Výraz „UpM“ znamená otáčky za minútu.

Príklad 1

Výroba dvojvrstvovej tabletky s retardovaným opioidom a neretardovaným α -agonistom

Zložka	Množstvo na tabletku v mg
morfín HCL	5,00
klonidín HCL	0,30
laktóza	72,70
hydroxyetylcelulóza	11,00
cetostearylalkohol	33,00
masteneč	1,00
kukuričný škrob	7,50
PVP 30	2,00
PVP CL	2,00
stearát horečnatý	0,88
celkom	135,88

135,88

Vyrobené dvojvrstvé tabletky pozostávajú z retardovanej vrstvy obsahujúcej účinnú látku morfín a neretardovanej vrstvy obsahujúcej účinnú látku klonidín.

Na retardovaný granulát sa spracoval morfín HCl, jeden diel laktózy, hydroxyetylcelulóza a cetostearylalkohol vo vhodnom miešači. Zmes sa zohriala na 80°C a granulovala. Granulát sa po ochladení osial a zmiešal so stearátom horečnatým a mastencom.

Na neretardovaný granulát sa granulovala zvyšná laktóza a kukuričný škrob s roztokom klonidínu HCl, PVP 30 a vyčistenej vody vo vhodnom miešači. K vysušenému granulátu sa primiešal stearát horečnatý a PVP CL. Obidva granuláty sa zlisovali na dvojvrstvé tabletky.

Prieskum uvoľňovania in vitro sa uskutočnil v listovom miešači s objemom 600 ml zriedenej kyseliny soľnej o pH 1,2 a rýchlosťou 75 UpM. Prieskum dvojvrstvovej tabletky poskytol počas 480 min. nasledovný profil uvoľňovania (stredná hodnota n=6).

- uvoľňovanie morfínu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
30	31,5
60	44,9
180	80,1
300	97,4
480	100

- uvoľňovanie klonidínu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
5	53,3
10	94,9
15	100
30	100
60	100

Príklad 2

Výroba dvojvrstvovej tabletky s retardovaným opioidom a neretardovaným α -agonistom

Zložka	Množstvo na tabletku v mg
morfín HCL	5,00
klonidín HCL	0,10
laktóza	72,90
hydroxyetylcelulóza	11,00
cetostearylalkohol	33,00
mastenec	1,00
kukuričný škrob	7,50
PVP 30	2,00
PVP CL	2,00
stearát horečnatý	0,88
celkom	135,88 137,28

Vyrobené dvojvrstvé tabletky pozostávajú z retardovanej vrstvy obsahujúcej účinnú látku morfín HCl a neretardovanej vrstvy obsahujúcej účinnú látku klonidín.

Na retardovaný granulát sa spracoval morfín HCl, jeden diel laktózy, hydroxyetylcelulóza a cetostearylalkohol vo vhodnom miešači. Zmes sa zohriala na 80°C a granulovala. Granulát sa po ochladení osial a zmiešal so stearátom horečnatým a mastencom.

Na neretardovaný granulát sa granulovala zvyšná laktóza a kukuričný škrob s roztokom klonidínu HCl, PVP 30 a vyčistenej vody vo vhodnom miešači. K vysušenému granulátu sa primiešal stearát horečnatý a PVP CL. Obidva granuláty sa zlisovali na dvojvrstvé tabletky.

Prieskum uvoľňovania in vitro sa uskutočnil v listovom miešači s objemom 600 ml zriedenej kyseliny soľnej o pH 1,2 a rýchlosťou 75 UpM. Prieskum dvojvrstvovej tabletky poskytol počas 480 min. nasledovný profil uvoľňovania (stredná hodnota n=6).

- uvoľňovanie morfínu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
30	30,5
60	46,3
180	79,4
300	95,2
480	100

- uvoľňovanie klonidínu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
5	62,7
10	93,4
15	100
30	100
60	100

Príklad 3

Výroba dvojvrstvovej tabletky s retardovaným opioidom a retardovaným α -agonistom

Vyrobené dvojvrstvé tabletky pozostávajú z retardovanej vrstvy s účinnou látkou tramadolom HCl a ďalšou retardovanou vrstvou, ktorá obsahuje účinnú látku klonidín HCl.

-výroba prvej vrstvy s tramadolom HCl

zložka	množstvo na tabl. v mg
tramadol HCl	50,00
metylhydroxypropylcelulóza 100000 mPa*s	80,00
vysokodisperzný oxid kremičitý	3,00
mikrokryštalická celulóza	124,00
stearát horečnatý	3,00
celkom	260,00 ✓

Tramadol HCl sa zmiešal s mikrokryštalickou celulózou, metylhydroxypropylcelulózou, jedným dielom vysoko disperzného oxidu kremičitého a stearátu horečnatého a predlisoval sa na tabletky. Potom sa polámané tabletky osiali a zmiešali so zvyškom stearátu horečnatého a vysoko disperzného oxidu kremičitého.

-výroba druhej vrstvy s klonidínom HCl

zložka	množstvo na tabletku v mg
klonidín HCl	0,30
laktóza	20,00
hydroxyetylcelulóza	11,00
cetostearylalkohol	33,00
masteneč	1,00
stearát horečnatý	0,70
celkom	71,00 66,00

Laktóza a hydroxyetylcelulóza sa predložili do vhodného miešača a zmiešali. Zmes sa navlhčila roztokom klonidínu HCl vo vode. Po usušení sa zmiešala s cetostearylalkoholom zohriala na 80°C a napokon granulovala. Ochladený granulát sa osial a zmiešal s mastencom a stearátom horečnatým a obidva granuláty sa zlisovali na dvojvrstvové tabletky.

Prieskum uvoľňovania in vitro sa uskutočnil v listovom miešači s objemom 600 ml zriedenej kyseliny soľnej o pH 1,2 a rýchlosťou 75 UpM. Prieskum dvojvrstvovej tabletky poskytol počas 600 min. nasledovný profil uvoľňovania (stredná hodnota n=6).

- uvoľňovanie tramadolu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
30	19,44
60	30,20
180	56,51
300	73,29
480	89,45
600	96,70

- uvoľňovanie klonidínu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
30	32,7
60	44,4
180	78,4
300	90,8
480	100
600	100

Príklad 4

Výroba dvojvrstvovej tabletky s retardovaným opioidom a α -agonistom.

Vyrobené dvojvrstvé tabletky pozostávajú z retardovanej vrstvy s účinnou látkou tramadolom HCl a ďalšou retardovanou vrstvou, ktorá obsahuje účinnú látku klonidín HCl.

- výroba prvej vrstvy s tramadolom HCl

zložka	množstvo na tabl. v mg
tramadol HCl	50,00
metylhydroxypropylcelulóza 100000 mPa*s	80,00
vysoкодisperzný oxid kremičitý	3,00
mikrokryštalická celulóza	124,00
stearát horečnatý	3,00
celkom	260,00

Tramadol HCl sa zmiešal s mikrokryštalickou celulózou, metylhydroxypropylcelulózou, jedným dielom vysoko disperzného oxidu kremičitého a stearátu horečnatého a predlisoval sa na tabletky. Potom sa polámané tabletky osiali a zmiešali so zvyškom stearátu horečnatého a vysoko disperzného oxidu kremičitého.

-výroba druhej vrstvy s klonidínom HCl

zložka	množstvo na tabletku v mg
klonidín HCl	0,15
laktóza	20,15
hydroxyetylcelulóza	11,00
cetostearylalkohol	33,00
masteneц	1,00
stearát horečnatý	0,70
celkom	71,00 <i>66,00</i>

Laktóza a hydroxyetylcelulóza sa predložili do vhodného miešača a zmiešali. Zmes sa navlhčila roztokom klonidínu HCl vo vode. Po usušení sa zmiešala s cetostearylalkoholom zohriala na 80°C a napokon granulovala. Ochladený granulát sa osial a zmiešal s mastencom a stearátom horečnatým a obidva granuláty sa zlisovali na dvojvrstvové tabletky.

Prieskum uvoľňovania in vitro sa uskutočnil v listovom miešači s objemom 600 ml zriedenej kyseliny soľnej o pH 1,2 a rýchlosťou 75 UpM. Prieskum dvojvrstvovej tabletky poskytol počas 600 min. nasledovný profil uvoľňovania (stredná hodnota n=6).

- uvoľňovanie tramadolu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
30	20,3
60	30,8
180	57,3
300	74,7
480	90,2
600	98,1

- uvoľňovanie klonidínu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
30	33,4
60	46,1
180	80,2
300	92,7
480	100
600	100

Príklad 5

Výroba rozličných peliet farmaceutických formulácií

5.1 Rýchle sa uvoľňujúca účinná látka, ktorá je nanosená na retardovanú peletu

Na retardovanú morfinovú peletu sa ako α -agonista naniesie účinná látka klonidín pomocou prípravku na lakovanie. Vyrobené pelety sa plnia do kapsulí , alebo lisujú na tabletky.

Zložky retardovaných peliet obsahovali :

Zložka	množstvo na kapsulu v mg
morfínsulfát	10,00
laktóza	2,00
sacharóza a kukuričný škrob	10,00
mikrogranule USP 23-NF18	
polyetylén glykol 4000	2,50
etylcelulóza	3,00
mastenec	0,15
dibutylsebakát	0,70
celkom	26,35 <i>26,35</i>

Neutrálne štartovacie jadrá sa umiestnili do lakovacieho zariadenia a navlhčili sa roztokom etanolického polyetylén glykolu 4000. Na vlhké jadrá sa naniesla viackrát zmes z morfínsulfátu a laktózy a jadrá sa vysušili. Tento postup sa opakoval toľkokrát kým sa naniesla úplne zmes morfínsulfátu a laktózy.

Na takto vyrobené morfinové pelety sa v lakovacom zariadení naniesla suspenzia z klonidínu HCl, hydroxypropylmetylcelulózy, polyetylén glykolu 4000 a propylén glykolu. Náter mal nasledovné zloženie :

Zložka	množstvo na kapsulu v mg
klonidín HCl	0,30
hydroxypropylmetylcelulóza	4,00
polyetylénglykol	1,00
propylénglykol	0,33
celkom	26,35 , 5,63

Celkové množstvo na kapsulu predstavovalo 31,98 g.

Prieskum uvoľňovania in vitro sa uskutočnil v rotačnom košíku s objemom 600 ml zriedenej kyseliny soľnej o pH 1,2 a rýchlosťou 100 UpM. Prieskum formulácie poskytol počas 720 min. nasledovný profil uvoľňovania (stredná hodnota n=6).

- uvoľňovanie morfínsulfátu

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
60	28,5
180	34,3
240	46,2
480	64,4
600	81,1
720	98,5

- uvoľňovanie klonidínu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
5	50,3
10	93,9
15	100
30	100
60	100

5.2 Zmiešané pelety v kapsuliach

Výroba tramadolových peliet

zložka	množstvo na kapsulu v mg
tramadol HCl	50,00
nízkosubstituovaná	20,00
hydroxypropylcelulóza	
mikrokryštalická celulóza	106,00
hydrogénfosforečnan vápenatý	20,00
hydroxypropylmetylcelulóza	4,00
aquacoat(etylcelulóza)	20,00
dibutylsebakát	5,00
celkom	225,00

Tramadolhydrochlorid, mikrokryštalická celulóza, hydrogénfosforečnan vápenatý a nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza sa navlhčili vodným roztokom hydroxypropylmetylcelulózy a vo Phamatex 35 T extrudéri cez 0,5 mm dierovaný kotúč extrudovali. Extrudát sa vo sféromate zaoblil, vo fluidnej vrstve vysušil a napokon vodnou disperziou etylcelulózy a dibutylsebakátu retardovane povliekol.

-výroba klonidínových peliet

zložka	množstvo na kapsulu v mg
klonidín HCl	0,30
mikrokryštalická celulóza	120,00
nízkosubstituovaná	20,00
hydroxypropylcelulóza	
hydroxypropylmetylcelulóza	4,00
celkom	144,30

Mikrokryštalická celulóza a nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza sa navlhčili vodným roztokom hydroxypropylmetylcelulózy a klonidínu HCl. Zmes sa vo Pharmatex 35 T extrudéri cez 0,5 mm dierovaný kotúč extrudovala, vo sféromate zaoblila a vo vírvej vrstve vysušila. Poťahované pelety tramadolu a klonidínu sa plnili do kapsulí a lisovali na tabletky.

Prieskum uvoľňovania in vitro sa uskutočnil v rotačnom košíku s objemom 600 ml zriedenej kyseliny soľnej o pH 1,2 a rýchlosťou 100 UpM. Prieskum kapsulí poskytol počas 720 min. nasledovný profil uvoľňovania (stredná hodnota n=6).

-uvoľňovanie tramadolu HCl

čas v min.	uvoľnené množstvo v %
0	0
120	13,0
240	31,0
480	57,0
600	71,0
720	100

-uvoľňovanie klonidínu HCl

čas v min.	uvoľnené množstvo v %
0	0
5	75,1
10	96,3
15	96,8
30	96,9
60	97,0

Príklad 6

Maticová tabletká má nasledujúce zloženie

zložka	množstvo na tabletku v mg
morfín HCl	5,00
klonidín HCl	0,30
laktóza	20,00
hydroxyetylcelulóza	11,00
cetostearylalkohol	33,00
masteneč	1,00
stearát horečnatý	0,70
celkom	71,00

Morfín HCl , laktóza, hydroxyetylcelulóza a cetostearylalkohol sa zmiešali. Zmes sa navlhčila s vodným klonidínom HCl. Vzniknutá zmes sa vysušila, zohriala na 80°C a granulovala. Po ochladení sa granulát osial so stearátom horečnatým a tabletkoval.

Prieskum uvoľňovania in vitro sa uskutočnil v listovom miešači s objemom 600 ml zriedenej kyseliny soľnej o pH 1,2 a rýchlosťou 75 UpM. Prieskum dvojvrstvovej tabletky poskytol počas 480 min. nasledovný profil uvoľňovania (stredná hodnota n=6).

- uvoľňovanie morfínu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
30	31,5
60	44,9
180	80,1
300	97,4
480	100

- uvoľňovanie klonidínu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
30	32,7
60	44,4
180	78,4
300	90,8
480	100

Príklad 7

Výroba maticovej tabletky s nasledujúcim zložením:

zložka	množstvo na tabl. v mg
tramadol HCl	50,00
klonidín HCl	0,20
metylhydroxypropylcelulóza	85,00
typ2208, 100000 mPa*s	
vysokodisperzný oxid kremičitý	5,00
hydrogénfosforečnan vápenatý	155,80
stearát horečnatý	4,00
celkom	300,00

Celkové množstvo východiskových látok predstavuje 200 g. Zložky sa osiali (0.63 mm), miešali v malom kubusovom miešači 10 minút a lisovali na tabletky s priemerom 10 mm , stupňom zakrivenia 8,5 mm a strednou hmotnosťou 300 mg na výstredníkovom lise Korsch EK 0 .

Prieskum uvoľňovania in vitro sa uskutočnil v listovom miešači s objemom 600 ml zriedenej kyseliny soľnej o pH 1,2 a rýchlosťou 75 UpM. Prieskum maticovej tabletky poskytol počas 480 min. nasledovný profil uvoľňovania (stredná hodnota n=6).

- uvoľňovanie tramadolu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
30	22,6
60	35,2
180	52,4
300	78,2
480	86,3

- uvoľňovanie klonidínu HCl

Čas v min.	Uvoľnené množstvo v %
0	0
30	23,2
60	36,8
180	51,3
300	79,2
480	87,7

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická formulácia obsahujúca opioid, α -agonistu a/alebo jeho fyziologicky znášateľnú soľ, z ktorých najmenej jedna farmaceuticky účinná látka sa uvoľňuje proťahovane.
2. Farmaceutická formulácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že opioid sa uvoľňuje proťahovane.**
3. Farmaceutická formulácia podľa nároku 1, alebo 2 **vyznačujúca sa tým, že opioid sa uvoľňuje v priebehu 8 hodín, s výhodou 12 hodín, najvýhodnejšie 24 hodín.**
4. Farmaceutická formulácia podľa jedného z nárokov 1 až 3 **vyznačujúca sa tým, že** obidve účinné látky sa uvoľňujú proťahovane.
5. Farmaceutická formulácia podľa jedného z nárokov 1 až 4 **vyznačujúca sa tým, že ako opioid sa použije morfín, hydromorfín, kodeín, oxykodón, dihydrokodeín, dextropropoxyfén, buprenorfín, levometadón, fentanyl, sufentanil, etorfín, pentazocín, tilidín, tramadol, levorfanol, metadón, dihydromorfín, petidín, piritramid, a/alebo ich fyziologicky znášateľná soľ.**
6. Farmaceutická formulácia podľa nároku 5, **vyznačujúca sa tým, že ako opioid sa použije morfín, tramadol a/alebo ich fyziologicky znášateľná soľ.**
7. Farmaceutická formulácia podľa jedného z nárokov 1 až 6 **vyznačujúca sa tým, že ako α -agonista sa použije klonidín, guanfacín, guanabenz, lofexidín, adrenalín, metyldopa, noradrenalín, metoxamín, oxymetazolín, xylometazolín, teryzolín, ST-91, medetomidín, dexmedetomidín, agmatín, UK14, 304, para-**

amino-klonidín, U-47, 476A, DJ-741, ICI-106270, xylazín, talixepol, (BHT-920), nafazolín, tizanidín, a/alebo ich fyziologicky znášateľné soli.

8. Farmaceutická formulácia podľa nároku 7, **vyznačujúca sa tým, že** ako α -agonista sa použije klonidín, guanfacín a/alebo ich a/alebo ich fyziologicky znášateľné soli.

9. Farmaceutická formulácia podľa jedného z nárokov 1 až 8, **vyznačujúca sa tým, že** hmotnostný pomer opioidu k α -agonistovi je 200 ku 1 až 10 ku 1, s výhodou 100 ku 1 až 10 ku 1.

10. Farmaceutická formulácia podľa jedného z nárokov 1 až 9 **vyznačujúca sa tým, že** sa použije vo forme tabletiiek, kapsúl, alebo dražé, s výhodou ako viacvrstvomá tabletká.

11. Farmaceutická formulácia podľa jedného z nárokov 1 až 9 **vyznačujúca sa tým, že** sa použije v multipartikulárnej forme, s výhodou vo forme mikrotabletiiek, mikrokapsulí, ionomeničových rezinátov, granulí, kryštálov účinnej látky alebo peliet.

12. Farmaceutická formulácia podľa jedného z nárokov 1 až 11, **vyznačujúca sa tým, že** retardácia sa dosiahne retardujúcim poťahom, fixáciou na iónomeničovú živicu, vložením do retardujúcej matice, alebo ich kombináciou.

13. Farmaceutická formulácia podľa nároku 12, **vyznačujúca sa tým, že** povlak je na báze vo vode nerozpustného polyméru, alebo vosku.

14. Farmaceutická formulácia podľa nároku 13, **vyznačujúca sa tým, že** ako vo vode nerozpustný polymér sa použije polyakrylová živica, alebo celulózmový derivát, s výhodou alkylcelulóza.

15. Farmaceutická formulácia podľa nároku 14, **vyznačujúca sa tým, že ako polymér sa použije etylcelulóza a/alebo poly(met)akrylát.**
16. Farmaceutická formulácia podľa nároku 12, **vyznačujúca sa tým, že matica obsahuje najmenej jeden polymér, vosk, tuk, mastnú kyselinu, mastný alkohol alebo zodpovedajúci éter, alebo ester.**
17. Farmaceutická formulácia podľa nároku 16, **vyznačujúca sa tým, že ako polymér sa použije éter celulózy, ester celulózy a/alebo akrylová živica.**
18. Farmaceutická formulácia podľa nároku 12, **vyznačujúca sa tým, že ako maticový materiál sa použije etylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, mono-, a diglyceridy masných kyselín s 12 až 30 atómami uhlíka a/alebo masné alkoholy s 12 až 30 atómami uhlíka alebo ich zmesi.**
19. Farmaceutická formulácia podľa jedného z nárokov 1 až 18, **vyznačujúca sa tým, že najmenej jeden farmaceuticky účinný prípravok sa použije v retardovanej a neretardovanej forme.**
20. Farmaceutická formulácia podľa jedného z nárokov 1 až 19, **vyznačujúca sa tým, že sa podáva orálne, parenterálne, alebo transdermálne, s výhodou orálne.**
21. Farmaceutická formulácia podľa jedného z nárokov 1 až 20 na **liečenie stredne ťažkých až ťažkých, akútnych, alebo chronických bolestivých stavov.**