

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

306 334

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/455 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
B01J 13/04 (2006.01)
B01J 13/14 (2006.01)
B01J 13/22 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2013-1040**
(22) Přihlášeno: **19.12.2013**
(40) Zveřejněno: **01.07.2015**
(Věstník č. 26/2015)
(47) Uděleno: **26.10.2016**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **07.12.2016**
(Věstník č. 49/2016)

(56) Relevantní dokumenty:
TANG, Yong-Dan, et al. Sustained release of hydrophobic and hydrophilic drugs from a floating dosage form. International journal of pharmaceuticals, 2007, 336.1: 159-165.; Schoubben A. et al. "Development of a scalable procedure for fine calcium alginate particle preparation." Chemical Engineering Journal 160.1 (2010): 363-369..
WO 2009062254 A1; WO 9815191 A; WO 9702125 A1; EP 0555980 A1; EP 0437360 A1; US 4123382 A; WO 03079990 A1.

(73) Majitel patentu:
C2P s.r.o., Chlumeck nad Cidlinou, CZ

(72) Původce:
MUDr. Róbert Hromádka, Hradec Králové, CZ
Mgr. Viera Šandriková, 040 01 Košice, SK
Ing. Miloš Beran, Praha 5, CZ
Mária Hromádková, Trenčín, SK
František Hromádka, Trenčín, SK

(54) Název vynálezu:
Přípravek pro administraci nikotinamidu a způsob jeho výroby

(57) Anotace:
Způsob výroby přípravku pro administraci nikotinamidu nástřikem aerosolu vodného roztoku alginátu sodného s nikotinamidem, vytvořeného s pomocí vysokotlakého či superkritického oxidu uhličitého, tryskou do roztoku obsahujícího chlorid vápenatý, přičemž nasycení roztoku alginátu sodného s nikotinamidem oxidem uhličitým se provádí v tlakové nádobce umístěné před tryskou, nebo v jednoduché spojce ve tvaru písmene T. K vytvoření částicové suspenze je zpravidla přidána nanočásticová disperze acetátu ftalátu celulózy, za účelem vytvoření vnějšího obalu částic.

CZ 306334 B6

Přípravek pro administraci nikotinamidu a způsob jeho výroby

Oblast techniky

5

Vynález se týká přípravku, určeného pro perorální administraci nikotinamidu a způsobu jeho výroby.

10 Dosavadní stav techniky

Nikotinamid je ve vodě rozpustný vitamin B3. Deriváty nikotinamidu hrají klíčovou roli v energetickém metabolismu buňky. Niacin je buňkami využíván k syntéze důležitých koenzymů NAD⁺ a NADP⁺. Nedostatek vitamínu B3 způsobuje nemoc zvanou pelagra.

15

Pro orální administraci niacinu se můžou použít nosiče pro jeho dlouhodobé postupné uvolňování.

20

Nanostrukturované a mikrostrukturované systémy (nosiče) pro cílené doručování a řízené uvolňování biologicky aktivních látek (léků či nutraceutik) jsou určeny pro zvýšení jejich biologické využitelnosti usnadněním jejich transportu do organismu nebo naopak jejich postupné uvolňování s cílem prodloužit dobu jejich působení v organismu. Kromě toho mohou sloužit pro ochranu biologicky aktivní látky při průchodu zažívacím traktem a/nebo její přímé doručení do určeného místa a lokální uvolnění. Funkční nosič musí být schopen řízeného uvolnění biologicky aktivní látky vlivem specifických podmínek okolního prostředí (např. pH, iontová síla, teplota, působení trávicích enzymů či enzymů střevní mikroflóry).

25

30

Pro výrobu nanostrukturovaných materiálů různých typů je možno použít celou řadu technik, které jsou poměrně komplikované. Cílem tohoto vynálezu je zlepšení dosavadního stavu návrhem jednoduchého postupu výroby nosiče pro administraci nikotinamidu.

Podstata vynálezu

35

Vytyčeného cíle je dosaženo způsobem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, se provádí nástřík aerosolu vodného roztoku alginátu sodného s nikotinamidem, vytvořeného s pomocí vysokotlakého či superkritického oxidu uhličitého, tryskou do roztoku obsahujícího chlorid vápenatý, přičemž nasycení roztoku alginátu sodného s nikotinamidem oxidem uhličitým se provádí v tlakové nádobce umístěné před tryskou, nebo v jednoduché spojce ve tvaru písmene T, která spojuje přívod roztoku alginátu sodného s nikotinamidem čerpaného s pomocí vysokotlakého čerpadla a přívod vysokotlakého či superkritického oxidu uhličitého s vyústěním do trysky. K vytvořené mikročásticové suspenzi může být následně přidána nanočásticová disperze acetátu ftalátu celulózy v takovém množství, aby podíl sušiny acetátu ftalátu celulózy k sušině přípravku pro administraci nikotinamidu, vyrobeného výše popsáním způsobem, byl v rozmezí 1: 100 až 1:1, za účelem vytvoření vnější obalu mikročástic.

45

Příklady uskutečnění vynálezu

50

Příklad č. 1

55

Bylo připraveno 100 ml 2% hmotn./obj. roztoku alginátu sodného (bobtnat v lednici přes noc) s přídatkem 2 g nikotinamidu. Roztok alginátu sodného s nikotinamidem byl čerpán vysokotlakým HPLC čerpadlem při průtoku 10 ml/min. ocelovou kapilárou. V jednoduché spojce ve tvaru pís-

5 mene T byl tento roztok směřován s vysokotlakým oxidem uhličitým, který byl přiváděn ocelovou kapilárou z tlakové lahve při tlaku přibližně 65 bar (6,5 MPa) při teplotě 25 °C. Roztok alginátu sodného s nikotinamidem nasycený oxidem uhličitým byl nastříkovan další ocelovou kapilárou o vnitřním průměru 0,05 mm ve formě jemného aerosolu do 500 ml 3% hmotn./obj. roztoku chloridu vápenatého až do vyčerpání celého objemu roztoku alginátu sodného s nikotinamidem. Získaná částicová suspenze byla ponechána přes noc v chladničce při teplotě 5 °C, aby došlo k dostatečnému vytvrzení mikročástic alginátu síťováním vápenatými ionty. Následující den byla suspenze odstředěna, zamrazena a usušena lyofilizací. Získané sférické mikročástice měly velikost v rozsahu 25 až 115 µm. Zbytkový nikotinamid v supernatantu byl po odstředění stanoven chromatograficky. Postupné uvolňování nikotinamidu bylo testováno in vitro v simulovaném prostředí žaludku a tenkého střeva (bez trávicích enzymů).

15 Enkapsulační účinnost byla 74 % vloženého nikotinamidu při pH 8,0 (simulace prostředí tenkého střeva) byl v pufrovaném fyziologickém roztoku pozorován při pomalém třepání lineární nárůst koncentrace kyseliny nikotinové po dobu 6 hodin. V průběhu 6ti hodinové extrakce bylo uvolněno více než 78 % kyseliny nikotinové přítomné v mikročásticích. Ve fyziologickém roztoku při pH 3,0 (simulace prostředí žaludku) bylo uvolňování nikotinamidu mnohem pomalejší než v alkalickém prostředí. V průběhu 6ti hodinové extrakce bylo uvolněno do roztoku méně než 25 % nikotinamidu, přítomného v částicích.

20

Příklad č. 2

25 Byl připraven 1 litr 2% hmotn./obj. roztoku alginátu sodného (bobtnat v lednici přes noc) s přídávkem 20 g nikotinamidu. Roztok alginátu sodného s nikotinamidem byl čerpán vysokotlakým HPLC čerpadlem při průtoku 20 ml/min. ocelovou kapilárou. V jednoduché spojce ve tvaru písmene T byl tento roztok směšován s vysokotlakým oxidem uhličitým, který, byl přiváděn ocelovou kapilárou z tlakové lahve při tlaku přibližně 65 bar (6,5 MPa) při teplotě 25 °C. Roztok alginátu sodného s nikotinamidem nasycený oxidem uhličitým byl nastříkovan další ocelovou kapilárou o vnitřním průměru 0,05 mm ve formě jemného aerosolu do 5 litrů 3% hmotn./obj. roztoku chloridu vápenatého až do vyčerpání celého objemu roztoku alginátu sodného s nikotinamidem. Získaná částicová suspenze byla ponechána přes noc v chladničce při teplotě 5 °C, aby došlo k dostatečnému vytvrzení mikročástic alginátu síťováním vápenatými ionty. Druhý den bylo k mikročásticové suspenzi přidáno 50 ml acetátu ftalátu celulózy a suspenze byla usušena s použitím poloprovodní rozprašovací sušárny Vzduchorg. Byl získán jemný suchý prášek, velikost částice v rozsahu 20 až 175 µm. Postupné uvolňování nikotinamidu bylo testováno in vitro v simulovaném prostředí žaludku a tenkého střeva (bez trávicích enzymů).

40 Enkapsulační účinnost byla 69 % vloženého nikotinamidu. Při pH 8,0 (simulace prostředí tenkého střeva) byl v pufrovaném fyziologickém roztoku pozorován při pomalém třepání lineární nárůst koncentrace nikotinamidu po dobu 6 hodin. V průběhu 6ti hodinové extrakce bylo uvolněno více než 76 % nikotinamidu, přítomné v částicích. Ve fyziologickém roztoku při pH 3,0 (simulace prostředí žaludku) bylo uvolňování nikotinamidu mnohem pomalejší než v alkalickém prostředí. V průběhu 6ti hodinové extrakce bylo uvolněno do roztoku méně než 14 % nikotinamidu, přítomného v mikročásticích.

45

Průmyslová využitelnost

50 Způsob výroby přípravku podle vynálezu může být využit k produkci lékových forem nikotinamidu či aktivní složky nutraceutik.

PATENTOVÉ NÁROKY

5 1. Způsob výroby přípravku pro administraci nikotinamidu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se provádí nástřik aerosolu vodného roztoku alginátu sodného s nikotinamidem, vytvořeného s pomocí vysokotlakého či superkritického oxidu uhličitého, tryskou do roztoku obsahujícího chlorid vápenatý, přičemž nasycení roztoku alginátu sodného s nikotinamidem oxidem uhličitým se
10 provádí v tlakové nádobce umístěné před tryskou, nebo v jednoduché spojce ve tvaru písmene T, která spojuje přívod roztoku alginátu sodného s nikotinamidem čerpaného s pomocí vysokotlakého čerpadla a přívod vysokotlakého či superkritického oxidu uhličitého s vyústěním do trysky.

2. Způsob výroby přípravku pro administraci nikotinamidu podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se k vodné suspenzi přípravku pro administraci nikotinamidu připravené podle
15 nároku 1 přidá následně nanočásticová disperze acetátu ftalátu celulózy v takovém množství, aby podíl sušiny acetátu ftalátu celulózy k sušině přípravku pro administraci nikotinamidu připraveného podle nároku 1 byl v rozmezí 1:100 až 1:1.

20

Konec dokumentu
