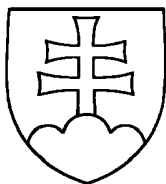


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 07.06.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9402422-1
(32) Dátum priority: 08.07.94
(33) Krajina priority: SE
(40) Dátum zverejnenia: 10.09.97
(86) Číslo PCT: PCT/SE95/00676, 07.06.95

(21) Číslo dokumentu:

303-96

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

A 61K 9/16,
A 61K 9/26,
A 61K 9/54,
A 61K 31/34

(71) Prihlasovateľ: ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;

(72) Pôvodca vynálezu: Stubberud Lars, Södertälje, SE;
Arwidsson Hans, Mariefred, SE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Gulôčky, spôsob ich výroby a farmaceutický prostriedok, ktorý ich obsahuje**

(57) Anotácia:

Gulôčky s mechanickými vlastnosťami a charakteristikami riadeného uvoľňovania účinnej látky, napríklad furosemidu, s priemerom 0,2 až 3,0 mm, s jadrom tvoreným nerozpustným alebo rozpustným inertným materiálom s priemerom 0,1 až 2,0 mm, prípadne potiahnutým prvou vnútornou vrstvou hydrofilného polyméru, ktorých jadro, prípadne jadro potiahnuté prvou vnútornou vrstvou hydrofilného polyméru je potiahnuté účinnou látkou, dispergovanou v hydrofilnom polyméri, pričom hmotnostný pomer účinnej látky k hydrofilnému polyméru je 10 : 1 až 1 : 2 a hmotnostný pomer účinnej látky k jadru z nerozpustného alebo rozpustného inertného materiálu je 5 : 1 až 1 : 2 a účinná látka je prípadne potiahnutá vonkajšou vrstvou hydrofilného polyméru a vonkajšou membránou na riadené uvoľňovanie účinnej látky.

Gulôčky, spôsob ich výroby a farmaceutický prostriedok, ktorý ich obsahuje

Oblasť techniky

Vynález sa týka riadeného uvoľňovania (pomocou gulôčok) a nového farmaceutického preparátu obsahujúceho jadro, okolo ktorého je vrstva obsahujúca liečivo. Napr. vrstva obsahujúca aktívnu látku, t.j. prakticky nerozpustnú aktívnu látku, najlepšie furosemid na použitie v už zmieňovanom preparáte a na jeho prípravu.

Doterajší stav techniky

Vynález umožňuje nové farmaceutické, viacnásobné jednotkové dávkovanie s veľmi priaznivými vlastnosťami, ktoré môže odolať mechanickému namáhaniu počas lisovania práškov. Tieto priaznivé mechanické vlastnosti pri delení s viacnásobným jednotkovým dávkovacím systémom obsahujú upravené alebo riadené uvoľňovacie vlastnosti.

Všeobecným problémom systému viacnásobného jednotkového dávkovania určeného na úpravu na riadené uvoľňovanie je jeho citlivosť k mechanickému namáhaniu. Napr. tlakové namáhanie s ktorým rastie možnosť pretrhnutia a rozpraskania membrány riadiacej uvoľňovanie (Bechard and Lroux 1992) alebo fragmentácia jadra (Magnatiand Celik 1994).

Viacnásobné jednotkové dávkovacie systémy môžu byť naplnené v kapsliach alebo vreckách, preto vyžadujú dostatočné mechanické vlastnosti, aby odolali spracovaniu. Malo by dokonca byť výhodné stlačiť viacnásobné jednotky do tabliet. Stlačením je systém vystavený významnému mechanickému namáhaniu.

Podľa tohto vynálezu je zmieňovaný problém mechanickej vhodnosti prekonaný použitím inertných a nerozpustných sklenených jadier alebo častíc piesku, alebo rozpustných jadier, ako sú cukrové gule, ktoré sú schopné odolať mechanickému namáhaniu

v kombinácii s plastifikačnou vrstvou hydrofilného polyméru, obsahujúcou aktívne látky, vrstvené medzi jadro a membránu riadiacu uvoľňovanie.

V abstrakte PDD 7397 z AAP z kongresu, USA, Pharmaceutical Research (príloha) 1993 je popísané poťahovanie piluliek na fyzikálnu ochranu jadra piluliek, ktoré musí zostať neporušené a ktoré má mať vhodné mechanické vlastnosti za účelom odolnosti proti rozrušeniu počas stláčania do tabliet.

Avšak rozrušenie bolo zistené v rozsahu od 18 a 42 % pre etylcelulózoové pilulky.

V Drug Development and Industrial Pharmacy 18 (8), 1927 - 1944 (1992) je popísaná vrstva filmu vyrobená z etylcelulózy pseudolatexu plastifikovaného a rozptýleného s 24 % DBS, vhodného na riadené uvoľňovanie chlórphenylamínu maleátu z malých piluliek s veľkosťou 250 - 840 mm. Tieto tenké vrstvy ale nemajú vhodné mechanické vlastnosti odolať silám, ktoré vznikajú pri stláčaní bez pretrhávania a uvoľňovacie vlastnosti u stlačovacích piluliek sú tak stratené.

V "Compaction studies on pellets", L. Maganti a M. Cellic, International Journal of Pharmaceutics, 95 (1993) 29 - 42 sú popísané stlačovacie vlastnosti piluliek, t.j. jadrá vyrobené z mikrokryštalickej celulózy, dikalciumfosfátu, laktózy a propranololu.HCl. Z toho vyplýva, že pilulky prejavujú pružnú deformáciu a krehké rozrušenie plynúce zo stlačenia nízkou ťažnou silou.

V "Compaction studies on pellets", L. Maganti a M. Cellic, International Journal of Pharmaceutics, 103 (1994) 55 - 67 je popísané, že prísada povlaku materiálu látky zmení deformačné vlastnosti u nepotiahnutých piluliek. Ďalej je ukázané, že potiahnuté pilulky strácajú nosné uvoľňovacie vlastnosti po stlačení.

U.S. Patent 4,713,248 popisuje riadené uvoľňovanie viacnásobnej jednotky formulujúcej a obsahujúcej aktívnu látku po-

tiahnutú filmom založeným na vodnej báze obsahujúcej rovnorodé kombinácie vo vode rozptýlených tvarovacích filmov obsahujúcich tvarovacie činidlo a polymérnu látku, ktoré odovzdajú stlačiteľnosť povlaku.

EP 361 874 popisujúci priebeh prípravy jadra nanášaním rozptýlených zrníek jadra nahradením hydroxypropylcelulózou a ak je to potrebné, súčasné použitie prášidla.

Disperzia alebo prášidlo môže byť včlenené do aktívnej prísady.

Rozptylom zrníek bol uskutočnený vzrast pevnosti granulí a tým sa zlepšilo rozloženie vlastností.

EP 277 874 a EP 475 536 popisuje postup poťahovania jadriek nanášaním prášku, ktorý obsahuje aktívny, alebo účinný liek a nižšie substituovanú hydroxypropylcelulózu. Ako v popísanom patente EP 361 874 sa u jadriek zvýšila tvrdosť a vhodné rozkladové vlastnosti.

EP 277 127 popisuje guľôčky na riadené uvoľňovanie potiahnuté membránou, ktorá riadi uvoľňovanie lieku. Farmaceuticky aktívna zmes je rozpustená v rozpúšťadle a použitá na nerozpustnú jadrovú hmotu s pórovitosťou menšou ako 15 %.

V doterajšom stave techniky nie je popísané riadené uvoľňovanie viacnásobného jednotkového systému, alebo guľôčky obsahujúcej rozpustné jadro prípadne nerozpustné jadro s pórovitosťou menšou ako 15 % s vrstvou z farmaceutického hľadiska takmer nerozpustnou (USP XXIII) aktívnou látkou rozptýlenú alebo rovnorodú zmes s hydrofilným polymérom s výbornými mechanickými vlastnosťami.

Podstata vynálezu

S prekvapením bolo zistené, že zmieňovaný problém môže byť riešený novým farmaceutickým prostriedkom podľa tohto vynálezu. Vynález poskytuje nové riadené viacnásobné jednotkové dávkovanie s dobrými klinickými a farmaceutickými výhodami a s výbor-

nými stlačovacími vlastnosťami, odolávajúce zmenám v rozpúšťacej charakteristike a preto odpadá potreba biologicky potrebných zmien a klinický účinok počas stláčania je zachovaný.

Pri pretváraní farmaceutického prostriedku podľa tohto vynálezu bolo s prekvapením zistené, že prísada hydrofilného polyméru vo vrstve spolu s aktívnymi látkami v špecifickom pomere a pomer aktívnej látky k jadrú guľôčky so špecifickým pomerom v guľôčkach dáva vhodné mechanické vlastnosti odolávajúce popraskaniu najmä v uvoľňujúcej riadiacej membráne, keď je nechránená voči mechanickému namáhaniu, t.j. v priebehu plnenia do kapsulí, vrecák, alebo v priebehu stláčania.

Aktívna látka podľa tohto vynálezu je rozptýlená v roztoku hydrofilného polyméru a pôsobí na jadro. Použitím práškového vrstvenia t.j. súčasné nanášanie vodných roztokov hydrofilného polyméru a aktívnej látky ako je lieky obsahujúci prášok do jadra, je podstatou tohto vynálezu. Roztok aktívnej látky rozpustený v rozpúšťadle môže byť tiež použitý pre jadro.

Membrána riadiaca uvoľňovanie je ďalšou možnosťou ako dosiahnuť riadené uvoľňovanie s veľmi dobrými vlastnosťami. Táto membrána môže tiež obsahovať pridané polyméry, t.j. použiteľné ako potahové materiály na farmaceutické účely.

Vrstviaci postup podľa tohto vynálezu prináša viacnásobný jednotkový systém, ktorý vykazuje dostatočnú plasticitu a flexibilitu a odolnosť proti popraskaniu, alebo pretrhnutiu riadiacej uvoľňovacej membrány počas stláčania, t.j. nevýznamné zmeny stláčaných potiahnutých pilúl vo vzťahu k nestláčeným uvedeným potiahnutým pilulám.

Kombinácia polymérneho vrstvenia jadra a kontrolované uvoľňovacie membrány obsahujúce polymérne látky popísané vyššie, je tiež vhodná na zvýšenie stlačacích vlastností viacnásobných jednotiek.

Prípravok obsahuje veľké množstvo malých inertných nerozpustných častíc, jadier, ktoré sú vrstvené s aktívnou zlúčeninou, ktorou je furosemid rozptýlený v hydrofilnom polymére.

Jadrá majú veľkosť v rozsahu od 0,1 do 2 mm, výhodnejšie 0,1 do 0,5 mm a najvýhodnejšie od 0,1 do 0,3 mm a obsahujú inertný nerozpustný materiál, t.j. nerozpustný vo vode, alebo fyziologickom roztoku, ktorým je napríklad sklenená častica, alebo piesok, (oxid kremičitý), alebo rozpustné jadro, ktorým je napríklad cukrová guľa. Materiál jadra používaný podľa tohto vynálezu môže tiež obsahovať nerozpustné inertné plastické materiály, t.j. napríklad guľové, alebo takmer guľové jadrá zložené z polyvinylchloridu, polystyrénu, alebo niektorých farmaceuticky prijateľných nerozpustných syntetických polymérnych materiálov vpravených do guľičiek, alebo piluliek.

Materiály jadra by mali byť normované, štandardnej veľkosti a tvaru, podľa možnosti sférického, vysokej hustoty, výrobné pomocou fluidného procesu.

Farmaceuticky aktívna zlúčenina je použitá v materiáloch jadra, podľa možnosti nanášaním pomocou fluidného lôžka s "wurster", alebo technickým rozprašovaním z disperzie zmesi v polymérnom roztoku. Je použitý striekací nanášací proces s disperziou častíc s malými časticami aktívnej zmesi, ktoré sú veľmi malé, normálne menšie ako 100 μ m, najlepšie menšie ako 30 μ m.

Táto aktívna zlúčenina je takto tvorená kompaktnou vrstvou spolu s polymérom v nerozpustnom jadre. Výsledné častice t.j. guľôčky na riadené uvoľňovanie s veľkosťou od 0,2 do 3 mm, výhodnejšie od 0,2 do 1,5 mm, najvýhodnejšie od 0,2 do 0,9 mm, umiestené v kapsulách s 0,3 až 1,5 mm na tabletovanie.

Hydrofilný polymér dáva guľôčkam plastické vlastnosti, dokonca funguje ako urýchľovač. Hydrofilný polymér, ako je polyvinylpyrolidón, polyalkylénglykol, ako je polyetylénglykol, želatína, polyvinylalkohol, škrob a jeho deriváty, deriváty celulózy, ako je hydroxymetylpropyl-celulóza, hydroxypropylceluló-

za, karboxymetylcelulóza, metylcelulóza, propylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, karboxyetylcelulóza, karboxymetylhydroxyetylcelulóza, alebo niektoré ďalšie farmaceuticky prijateľné hydrofilné polyméry.

Častice jadra môžu byť potiahnuté aktívnou látkou rozptýlenou v hydrofilných polyméroch pomocou metódy práškového vrstvenia, t.j. aktívne látky sú aplikované na jadro v suchej práškovej forme. V rovnakej dobe je nanášaný polymér na jadrá ako roztok takým spôsobom, že rozpúšťadlo, najlepšie voda, je odparené a polymér je aplikovaný na jadrá spoločne s aktívnou látkou, t.j. tvorbou homogénnej disperzie.

Pomer aktívnej látky a hydrofilného polyméru môže byť v rozsahu od približne 10 : 1 do približne 1 : 2 na tabletovanie, najvýhodnejšie od 5 : 1 do 1 : 1, alebo od 2 : 1 do 1 : 1 a na plnenie do kapsulí výhodne od 10 : 1 do 5 : 1.

Pomer aktívnej látky k inertným nerozpustným časticiam jadra môže byť od 5 : 1 do 1 : 2, najlepšie od 2 : 1 do 1 : 2.

Výhodnými aktívnymi látkami sú furosemid, karbamazepín, ibuprofén, naproxen, probenecid, indometacín, ketoprofén, spironolakton, felodipín, nifedipín, dipyridamol, pindolol, nitrazepam, alebo nextromethorphan, najmä výhodným je furosemid.

Metóda popísaná vyššie môže byť použitá na iné farmaceutické látky rovnako dobre, za predpokladu, že musí byť rozptýlené v kvapaline obsahujúcej rozpustený hydrofilný polymér, výhodnejšie vodný zásaditý roztok hydrofilného polyméru. Je dokonca možné rozpustiť aktívnu látku v kvapaline obsahujúcej vyššie uvedený rozpustený polymér a túto nanášať na jadrá.

Gulôčky sú potiahnuté modifikovanou polymérou membránou, ktorá riadi uvoľňovanie liečiva. Polymérna membrána môže uvoľňovať liečivo podľa rôznych uvoľňovacích profilov, ktorými sú črevný povlak, závislosť na pH, nezávislosť pH, s alebo bez omeškania. Najdôležitejšie je použitie v závislosti na pH ria-

dené uvoľňovanie v rozsahu pH 1 - 8. Príklady vhodných polymérnych materiálov sú hydroxymetylpropyl-celulóza, hydroxypropyl-celulóza, etylcelulóza, karboxymetylcelulóza, metylcelulóza, propylcelulóza, hydroxypropylmetylfталát (HP 55) acetoftalátcelulóza, acetáttrimetylát celulóza, Eudragit RL, Eudragit RS. Etylcelulóza môže byť použitá samostatne, alebo v kombinácii s vo vode rozpustným polymérom, ako je hydroxypropylmetylcelulóza, ktorá reguluje priestupnosť povlakovej vrstvy. Dokonca kopolyméry esterov akrylovej a metakrylovej kyseliny, alebo ostatných film tvoriacich esterov tu zmieňovaných, môžu byť použité v kombinácii s vodou rozpustným polymérom. Ostatnými farmaceuticky prijateľnými polymérmi, ktoré môžu byť začlenené do filmu, ktorý tvorí vrstvičku môžu byť tieto polyméry: polyvinylpyrolidón, polyalkylénglykol, ako je polyetylénglykol, želatína, polyvinylalkohol, škrob a jeho deriváty, deriváty celulózy, ako je hydroxymetylpropyl-celulóza, hydroxypropylcelulóza, karboxymetylcelulóza, metylcelulóza, propylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, karboxyetylcelulóza, karboxymetylhydroxyetylcelulóza.

Etylcelulóza je dosažiteľná v stupni majúcom rôznu viskozitu. Sú vhodné rôzne druhy stupňa viskozity. Dokonca je vhodná zásaditá vodná disperzia etylcelulózy.

Eudragit je obchodný názov pre množstvo zlúčenín s tenkým povlakom na základe akrylových živíc vyrábaných firmou Rohm Pharma E.g. Eudragit RL a RS, sú to kopolyméry pripravené z esterov akrylovej a metakrylovej kyseliny s nízkym obsahom kvartérnych amóniových skupín. Molárny pomer týchto amóniových skupín k zostávajúcim esterom neutrálnej metakrylovej kyseliny je 1 : 20, pre Eudragit RL 1:40 a pre Eudragit RS vyplývajúci z rôznych charakteristík priepustnosti. Iné varianty Eudragitu, ktoré môžu byť použité sú Eudragit L, Eudragit S, a Eudragit E.

Pigmenty a/alebo plastifikátory môžu byť pridávané do polymérneho roztoku na zlepšenie technických vlastností membrány, alebo na zlepšenie uvoľňovacích charakteristík. Napríklad pou-

žívanými plastifikátormi môžu byť citráty esterov, acetaldehydy monoglyceridov a glyceríntriacetát.

Organický roztok vodnej zásaditej disperzie polymérov hodnotený v odbornej technickej praxi (Aquacoat, Surelease, Eudragit E 30 D, Eudragit L 30 D), môže byť použitý na získanie modifikovaných membrán a na riadenie rozpustenia aktívnej látky.

Použitím farmaceutického prípravku podľa tohto vynálezu získame niekoľko výhod.

Potiahnuté guľôčky, alebo násobné jednotky popísané vyššie sú výhodné na získanie potiahnutých guľôčok obsiahnutých v kapsulách, alebo vreckách. Mimoriadne výhodné podľa tohto vynálezu je, keď sú guľôčky stláčané do tabliet.

Použitím farmaceutického prostriedku podľa tohto vynálezu je možnosť stláčania potiahnutých guľôčok do tablety bezo zmien v rozkladnom profile mechanického namáhania počas uskutočňovania lisovania.

Kombinácia vrstviacich metód tu popísaných a riadené uvoľňovanie pomocou filmu tu popísaného, obsahujúca vyššie uvedený povlak a polymérnu látku, je mimoriadne vhodná na dosiahnutie výborných kompaktných vlastností, bez uskutočňovania zmien v rozpušťaní a z toho plynúca biologická dostupnosť a klinická účinnosť počas stláčania.

Použitie organických rozpúšťadiel má za následok znečistenie životného prostredia, nebezpečie výbuchov a nákladné a drahé recyklačné opatrenia. Z hľadiska životného prostredia je mimoriadne výhodné na vrstvu jadra použiť materiály z aktívnych zlúčenín ako je furosemid atď., alebo iné vo vode nerozpustné látky, ktoré sú použité rozptýlením aktívnej zmesi vo vodnom roztoku hydrofilného polyméru, bez použitia organických roztokov.

Použitím práškoveho vrstvenia, t.j. súčasné nanášanie vodného roztoku hydrofilného polyméru a aktívnej látky, ako suchého prášku do materiálu jadra sú dosiahnuté rovnaké výhody prispievajúce na zlepšenie životného prostredia.

Ďalšou výhodou prostriedku podľa tohto vynálezu je pripojenie hydrofilného polyméru spolu s aktívnym farmaceutickým činidlom. Táto výhoda dáva vhodnejšie podmienky pre riadené rozpúšťanie a rozpúšťací profil nepotiahnutých a potiahnutých guľôčok, pre furosemid a hodnoty pH nižšie ako 4.

Príprava podľa tohto vynálezu je mimoriadne výhodná keď požadujeme riadené a konštatné rozpustenie terapeutického činidla. Spôsob riadeného uvoľňovania terapeuticky aktívnej látky, t.j. furosemidu je ďalším aspektom tohto vynálezu.

Prípravok podľa tohto vynálezu má priaznivé mechanické vlastnosti, ktorými sú napr. zabránenie pretrhnutia, alebo popraskania uvoľňovacej riadiacej membrány.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Prípravok uvedený vyššie obsahujúci viacnásobné jednotkové dávkové systémy s riadenou uvoľňovacou membránou môže byť vyrobený zvyčajnými metódami na fluidnom lôžku s nanášaním alebo "wurster" technikou, alebo práškovými vrstviacimi technikami, alebo niektorou dobre známou metódou. Keď sú pelety lisované do tabliet, sú miešané s konvenčnými prísadami, za účelom získania vhodných plniacich, väzobných, lubrikačných a rozmeľovacích vlastností. Prísadami môžu byť mikrokryštalická celulóza, laktóza, sprejovaná sušená laktóza, dikalciumfosfát, želatinovaný škrob, škrob a jeho deriváty ako je glykolát sodný, maltodextrín, sorbitol, maltitol, celulóza a jej deriváty, polyetylén-glykol, polyvinylpyrolidón, lisovaný cukor, kyselina stearová, stearát horečnatý, stearyl-fumarát sodný, mastenec, koloidný oxid kremičitý, alebo niektoré ďalšie bežne používané prísady, používané na výrobu tabliet, ktoré sú uvedené v odbornej literatúre.

Prísady, t.j. plnivá a pojivá, ktoré obsahujú tablety, môžu byť použité priamo lisovaním týchto prísad, alebo môžu byť granulované do granulí s výhodnými lisovacími charakteristikami. Môžu, alebo nemusia byť pridané rozmeľovacie látky. Mazadlá budú pravidelne pridávané. Množstvo plnív a pojív môže byť v rozsahu približne od 25 % do 75 % z celkovej hmotnosti tablety a tieto plnivá a spojivá môžu byť eventuálne granulované do granulí. Množstvo plnív a spojív môže byť dokonca v rozsahu od 40 % do 75 % z celkovej hmotnosti tablety, ak získame priaznivé kompresné charakteristiky.

Farmaceutický prostriedok podľa tohto vynálezu môže byť podávaný ústne.

Zlúčeniny ako furosemid, ktorý je výborný na liečenie kardiovaskulárnych chorôb, ako je hypertenzia, zlyhanie srdca a edém. Najmä na liečenie hypertenzie je tento furosemid mimoriadne zaujímavý.

Ostatné aktívne látky môžu byť používané ako močopudné, antiepileptické, protizápalové liečivá s analgetickými vlastnosťami.

Nasledujúce príklady popisujú vynález podrobnejšie.

Príklad 1

Jadrá

Oxid kremičitý (0,1 - 0,3)	1000 g
Čistená voda	2000 g
Furosemid (90 % <25 µm)	1000 g
Polyvinylpyrolidón, K - 30	500 g

Polymérne vrstvy

Etylcelulóza	60,3 g
Hydroxypropylmetylcelulóza	13,3 g
Trietylcitrát	6,0 g
Etanol	1446,5 g

Príklad 2 - 4

Jadrá

Oxid kremičitý (0,1 - 0,3)	800 g
Čistená voda	1480 g
Furosemid (90 % <10 µm)	800 g
Polyvinylpyrolidón, K - 30	400 g

Polymérne vrstvy

Príklad 2

Etylcelulóza	292 g
Hydroxypropylcelulóza	108 g
Etanol	3500 g

Príklad 3

Etylcelulóza	266 g
Hydroxypropylcelulóza	134 g
Etanol	3500 g

Príklad 4

Etylcelulóza	240 g
Hydroxypropylcelulóza	160 g
Etanol	3500 g

Vo fluidnom lôžku glanulátor furosemidu rozptýlený v roztoku polyvinylpyrolidónu (K 30) vo vode bol nanosený na jadro silikónodioxidu. 800 g takto utvorených guľôčok bolo prevedených na polymérny roztok obsahujúci etylcelulózu a hydroxypropylmetylcelulózu a trietylitrát v príklade 1, etylcelulózu a hydroxypropylcelulózu z príkladu 2 - 4, nanášaním roztoku zmienenej látky v etanole.

Príklady 5 - 7

Pilule upravené podľa príkladu 1, boli lisované do tabliet obsahujúcich furosemid v množstve 30 - 60 mg. Malé guľôčky boli takto tabletované a miešané s chemickými prísadami obsahujúcimi

mikrokryštalickú celulózu, ako je Avicel, so zlepšenými tabletovacími vlastnosťami a na uľahčenie rozkladu tabliet a priepustnosti jednotlivých guľôčok.

Zloženie jednej tablety (mg)

Príklad 5

Potiahnuté pilulky (príklad 1)	171,8
Mikrokryštalická celulóza (Avicel PH 200)	171,8
Škrobový glykolát sodný	13,7
Stearát horečnatý	0,4

Príklad 6

Potiahnuté pilulky (príklad 1)	171,8
Mikrokryštalická celulóza (Avicel PH 102)	171,8
Stearylfumarát sodný	0,3

Príklad 7

Potiahnuté pilulky (príklad 1)	171,8
Mikrokryštalická celulóza (Avicel PH 102)	171,8
Škrobový glykolát sodný	13,7
Stearylfumarát sodný	0,3

Násobné jednotkové pilulky popísané v príklade 1 boli miešané s rovnakým množstvom mikrokryštalickej celulózy a ďalej miešané so 4 % škrobového glykolátu sodného (príklad 6 a príklad 7). Stearát horečnatý (príklad 5), alebo stearylfumarát sodný (príklad 6 a príklad 7), boli zmiešané a zmesi boli stlačené do tabliet v jednodielnom tabletovači s kompresným tlakom 8 kN (± 1 kN) a 4 kN (± 1 kN) a s kompresnou rýchlosťou 35 otáčok/min. Plocha prednej časti tabletovača ktorá bola použitá, má priemer 1,13 cm.

Charakteristika tabliet podľa príkladu 5

Tablety rozložené do násobných jednotkových pilúl v priebehu 30 sekúnd v 1000 ml čistenej vody o teplote 37 °C.

Rozpustenie in vitro podľa USP Paddle (miešacie metódy), 1000 ml tlmiváho roztoku s pH 6,8, tablety lisované pri 8 kN, obsahujúce 60 mg furosemidu, je uvedené v tabuľke 1.

Odkaz č. 1

Jadrá

Oxid kremičitý (0,15 - 0,25)	1000 g
Čistená voda	1950 g
Furosemid (90 % <25 µm)	1000 g
Polyvinylpyrolidón, K - 90	50 g

<u>Polymérna vrstva</u>	<u>Odkaz 1</u>
Etylcelulózová disperzia, 30 % (Aquacoat)	170 g
Acetyltributylcitrát	13 g

Vo fluidnom lôžku glanulátor furosemidu rozptýlený v roztoku polyvinylpyrolidónu (K 90) vo vode bol nanesený na jadro silikónodioxidu. 800 g takto utvorených guľôčok bolo prevedené do polymérneho roztoku obsahujúceho etylcelulózu (Aquacoat), obsahujúcu ďalší plastifikátor acetyltributyl citrát. Po potiahnutí boli potiahnuté pilulky ohriate na 70 °C na 17 hodín.

Ďalšie popisované guľôčky, rovnako ako v príklade 5, boli zmiešané s rovnakým množstvom mikrokrystalickej celulózy, a ďalej so 4 % škrobu glykolátu sodného a 0,1 % stearátu horečnatého a boli zlisované do tabliet tabletovačom pri kompresnom tlaku 8 kN (± 1 kN) a kompresnej rýchlosti 35 rpm (otáčok za minútu). Bolo použité razidlo, ktorého čelo má priemer 1,13 cm. Tablety obsahujú 60 mg furosemidu.

Tabuľka 1 ukazuje uvoľňovacie charakteristiky in vitro pre etylcelulózou potiahnuté tablety.

Tabuľka 1

Rozpúšťanie (uvoľňovanie) furosemidu zo 60 miligramových furosemidových tabliet, pripravených podľa príkladu 5 a zmienky (referencie) 1.

	% furosemidu rozpusteného pri pH 6,8 (n=3) po					
	0,5 h	1 h	2 h	3 h	5 h	10 h
Príklad 5	18 %	33 %	52 %	65 %	79 %	>90 %
Referencia 1	41 %	60 %	>80 %			

Ako je ukázané v tabuľke 1 pilulky sú lisované do tabliet podľa príkladu 5. Sú zrejme udržiavané alebo predĺžované uvoľňovacie vlastnosti dokonca i pri lisovaní do tabliet, zatiaľ čo pilulky pripravované podľa odkazu (referencie) 1 uvoľňujú furosemid pomerne rýchle. Množstvo etylcelulózy a plastifikátora v pomere k pilulkám bolo 8 % hmotnosti v príklade 5 a odkazu (referencie) 1.

Príklad 8

Pilulky upravené podľa príkladu 1 boli plnené do tvrdých želatínových kapsulí.

Príklad 9 a 10

Jadrá

Oxid kremičitý (0,1 - 0,3)	1000 g
Čistená voda	1900 g
Furosemid (90 % <25 µm)	1000 g
Polyvinylpyrolidón, K - 9	100 g

Polymérna vrstva

Príklad 9

Etylcelulóзовá disperzia, 30 % (Aquacoat)	128 g
Acetyltributylcitrát	10 g

Príklad 10

Etylcelulóзовá disperzia, 30 % (Aquacoat)	170 g
Acetyltributylcitrát	13 g

Vo fluidnom lôžku glanulátor furosemidu rozptýlený v roztoku polyvinylpyrolidónu (K 90) vo vode bol nanosený na jadro silikóndioxidu. 800 G takto utvorených guľôčok bolo prevedených do polymérneho roztoku obsahujúceho etylcelulózu (Aquacoat), obsahujúci ďalší plastifikátor acetyltributyl citrát. Po potiahnutí boli potiahnuté pilulky zahriate na 70 ° na 17 hodín.

Upravené pilulky boli nakoniec plnené do tvrdých želatínových kapsulí. Každá kapsula obsahovala 60 mg furosemidu

Rozpustenie kapsulí in vitro podľa USP Paddle metódy, 1000 ml tlmivého roztoku s pH 6,8, je uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2

	% furosemidu rozpusteného pri pH 6,8 (n=6) po						
	0,5 h	1 h	2 h	3 h	5 h	10 h	13,3h
Príklad 9	31 %	48 %	67 %	75 %	>90 %	-	-
Príklad 10	10 %	19 %	33 %	44 %	60 %	70 %	>80 %

Príklady 11 - 24

Utvorené pilule podľa vyššie uvedených príkladov 2 - 4 boli lisované do tabliet obsahujúcich furosemid v množstve 60 mg.

Zloženie jednej tablety v mg

Príklad 11

Potiahnuté pilulky (príklad 2)	221
Mikrokryštalická celulóza (Avicel sp.coarse grade)	331
Škrobový glykolát sodný	22
Stearát horečnatý	0,28

Príklad 12

Potiahnuté pilulky (príklad 2)	221
Mikrokryštalická celulóza (Avicel PH 302)	331
Škrobový glykolát sodný	22
Stearát horečnatý	0,28

Príklad 13

Potiahnuté pilulky (príklad 2)	221
Mikrokryštalická celulóza (Avicel surový stav)	331
Stearát sodný	0,20

Príklad 14

Potiahnuté pilulky (príklad 2)	221
Mikrokryštalická celulóza (Avicel surový stav)	331
Stearyl fumarát sodný	0,20
Crospovidon	22

Násobné jednotkové pilulky popísané v príklade 2 boli miešané so 60 % mikrokryštalickej celulózy a ďalej miešané so 4 % škrobového glykolátu sodného (príklad 11 a príklad 12) alebo Crospovidonom (príklad 14). Stearát horečnatý (príklad 11 a 12), alebo stearyl fumarát sodný (príklad 13 a príklad 14), boli zmiešané a zmesi boli stlačené do tabliet v jednodielnom tabletovači s kompresným tlakom 8 kN (+/- 0,4 kN) a o kompresnej rýchlosti 35 otáčok/min. Priemer čela tabletovača, ktorý bol použitý je 1,13 cm.

Príklad 15

Potiahnuté pilulky (príklad 3)	221 mg
Mikrokryštalická celulóza (Avicel surový stav)	221 mg
Škrobový glykolát sodný	18 mg
Stearát horečnatý	0,22 mg

Príklad 16

Potiahnuté pilulky (príklad 3)	221 mg
Mikrokryštalická celulóza (Avicel PH 302)	221 mg
Škrobový glykolát sodný	18 mg
Stearát horečnatý	0,22 mg

Príklad 17

Potiahnuté pilulky (príklad 3)	221 mg
Mikrokryštalická celulóza (Avicel surový stav)	331 mg
Škrobový glykolát sodný	22 mg
Stearát horečnatý	0,28 mg

Príklad 18

Potiahnuté pilulky (príklad 3)	221 mg
Mikrokryštalická celulóza (Avicel surový stav)	221 mg
Steryľfumarát sodný	0,18 mg

Príklad 19

Potiahnuté pilulky (príklad 3)	221 mg
Mikrokryštalická celulóza (Avicel surový stav)	221 mg
Stearylumarát sodný	0,18 mg
Crospovidon	18 mg

Násobné jednotkové pilulky popísané v príklade 3 boli miešané s 50 alebo 60 % mikrokryštalickej celulózy a ďalej miešané so 4 % škrobového glykolátu sodného (príklad 15 - 17) alebo Crospovidonom (príklad 19). Stearát horečnatý (príklad 15 - 17), alebo stearylumarát sodný (príklad 18 a 19), boli zmie-

šané a zmesi boli stlačené do tabliet v jednodielnom tabletovači s kompresným tlakom 12 kN (+/- 0,6 kN) a 16 kN (+/- 0,8 kN) s kompresnou rýchlosťou 35 otáčok/min. Plocha prednej časti razidla, ktoré bolo použité má priemer 1,13 cm.

Príklad 20

Potiahnuté pilulky (príklad 4)	223 mg
Mikrokryštalická celulóza (Avicel surový stav)	334 mg
Škrobový glykolát sodný	22 mg
Stearát horečnatý	0,28 mg

Príklad 21

Potiahnuté pilulky (príklad 4)	223 mg
Mikrokryštalická celulóza (Avicel PH 302)	234 mg
Škrobový glykolát sodný	22 mg
Stearát horečnatý	0,28 mg

Príklad 22

Potiahnuté pilulky (príklad 4)	223 mg
Mikrokryštalická celulóza (Avicel)	334 mg
Sterylfumarát sodný	0,20 mg

Príklad 23

Potiahnuté pilulky (príklad 4)	223 mg
Mikrokryštalická celulóza (Avicel surový stav)	234 mg
Stearylfumarát sodný	0,28 mg
Crospovidon	22 mg

Násobné jednotkové pilulky popísané v príklade 4 boli miešané so 60 % mikrokryštalickej celulózy a ďalej miešané so 4 % škrobového glykolátu sodného (príklad 20 a 21) alebo Crospovidonom (príklad 23). Stearát horečnatý (príklad 20 a 21), alebo stearylfumarát sodný (príklad 22 a 23), boli zmiešané a zmesi boli stlačené do tabliet v jednodielnom tabletovači s kompres-

ným tlakom 8 kN (+/- 0,4 kN) a 16 kN (+/- 0,8 kN) s kompresnou rýchlosťou 30 otáčok/min. Plocha prednej časti razidla, ktoré bolo použité má priemer 1,13 cm.

Charakteristika tabliet vytvorených podľa príkladov 11 - 21

Tablety rozložené do násobných jednotkových pilulí počas 3 minút v 1000 ml čistenej vody o teplote 37 °C.

Rozpustenie in vitro podľa USP Paddle metódy, 1000 ml tl-mivého roztoku s pH 6,8, tablety lisované pri 8 kN, 12 a 16 kN obsahujúce 60 mg furosemidu, je uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3

Príkl.	Lis. tlak (kN)	% furosemidu rozpusteného pri pH 6,8 (min)							
		30	60	120	180	300	600	840	1200
2	-	1	2	4	8	19	56	80	96
11	8	1	2	4	10	24	69	91	100
12	8	1	2	5	9	23	67	90	98,4
3	-	13	22	56	88	100			
15	12	12	21	50	82	100			
16	12	9	18	46	79	100			
17	16	8	17	49	84	100			
4	-	14	34	83	100				
20	8	11	36	90	100				
20	16	12	39	97	100				
21	8	11	38	98	100				

Príklad 24

Jadrá

Oxid kremičitý (0,1 - 0,3)	800 g
Čistená voda	1480 g
Naproxen	800 g
Polyvinylpyrolidón	400 g

Polymérna vrstva

Etylcelulóza	266 g
Hydroxypropylcelulóza	134 g
Etanol	3500 g

Zloženie jednej tablety (mg)

Potiahnuté pilulky	247
Mikrokryštalická celulóza (Avicel surový stav)	370
Škrobový glykolát sodný	,25
Stearát horečnatý	0.31

Násobné jednotkové pilulky popísané v príklade 24 boli miešané so 60 % mikrokryštalickej celulózy a ďalej miešané so 4 % škrobového glykolátu sodného. Stearát horečnatý, bol zmiešaný a zmes bola stlačená do tabliet v jednodielnom tabletovači s kompresným tlakom 8 kN (+/- 0,4 kN) a s kompresnou rýchlosťou 30 otáčok/min. Plocha prednej časti razidla, ktoré bolo použité má priemer 1,13 cm.

Rozpustenie in vitro podľa USP Paddle metódy, 1000 ml tlmivého roztoku s pH 7,4, tablety lisované pri 8 kN, obsahujúce 60 mg furosemidu, je uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4

Percentá naproxénu pri pH 7.4 (n=3)

Príkl. 24	Lisovací tlak	% naproxénu rozpusteného pri pH 7,4				
		30	60	120	180	300
Pilule	-	10	30	76	96	99
Tablety	8	9	32	79	98	100

Priemyselná využiteľnosť

Použitím výrobného postupu, ktorý je reprodukovateľný podľa tohto vynálezu obdržíme násobné jednotkové systémy lisované do tabliet, alebo plnené do kapsulí alebo vreciek. Tieto postupy prinášajú výborné násobné jednotkové systémy odolávajúce mechanickému namáhaniu, s vysokou plasticitou zabráňujúcou popraskaniu, alebo pretrhnutiu uvoľňovacích riadených membrán.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Guľôčky s vynikajúcimi mechanickými vlastnosťami a charakteristikami riadeného uvoľňovania účinnej látky s priemerom 0,2 až 3,0 mm s jadrom tvoreným nerozpustným alebo rozpustným inertným materiálom s priemerom 0,1 až 2,0 mm, prípadne potiahnutým prvou vnútornou vrstvou hydrofilného polyméru, vyznačujúce sa tým, že jadrom je prípadne jadro potiahnuté prvou vnútornou vrstvou hydrofilného polyméru potiahnuté účinnou látkou, dispergovanou v hydrofilnom polymére, pričom hmotnostný pomer účinnej látky k hydrofilnému polyméru je 10 : 1 až 1 : 2 a hmotnostný pomer účinnej látky k jadru z nerozpustného alebo rozpustného inertného materiálu je 5 : 1 až 1 : 2, účinná látka je prípadne potiahnutá vonkajšou vrstvou hydrofilného polyméru a vonkajšou membránou na riadené uvoľňovanie účinnej látky.
2. Guľôčky s vynikajúcimi mechanickými vlastnosťami a charakteristikami riadeného uvoľňovania účinnej látky podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že hmotnostný pomer účinnej látky k hydrofilnému polyméru je 2 : 1 až 1 : 2.
3. Guľôčky s vynikajúcimi mechanickými vlastnosťami a charakteristikami riadeného uvoľňovania účinnej látky podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že priemer jadra je 0,1 až 0,3 mm.
4. Guľôčky s vynikajúcimi mechanickými vlastnosťami a charakteristikami riadeného uvoľňovania účinnej látky podľa nároku 3, vyznačujúce sa tým, že jadro je potiahnuté účinnou látkou dispergovanou v hydrofilnom polymére a vonkajšou membránou na riadené uvoľňovanie účinnej látky.
5. Guľôčky s vynikajúcimi mechanickými vlastnosťami a charakteristikami riadeného uvoľňovania účinnej látky podľa nároku 4, vyznačujúce sa tým, že hydrofilným polymérom je polyvinylpyrolidón.

6. Guľôčky s vynikajúcimi mechanickými vlastnosťami a charakteristikami riadeného uvoľňovania účinnej látky podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že priemer guľôčok je 0,2 až 1,5 mm.
7. Guľôčky s vynikajúcimi mechanickými vlastnosťami a charakteristikami riadeného uvoľňovania účinnej látky podľa nároku 4, vyznačujúce sa tým, že ako účinnú látku obsahujú furosemid.
8. Spôsob výroby guľôčok s vynikajúcimi mechanickými vlastnosťami a charakteristikami riadeného uvoľňovania účinnej látky podľa nárokov 1 až 7, vyznačujúci sa tým, že sa farmaceuticky účinná látka s veľkosťou častíc menšou ako 100 μm disperguje v roztoku hydrofilného polyméru, nastrieka na nerozpustné inertné jadrá alebo na jadrá potiahnuté prvou vnútornou vrstvou hydrofilného polyméru, na vytvorenú vrstvu účinnej látky sa nastrieka vrstva membrány na riadené uvoľňovanie, prípadne sa na vrstvu účinnej látky pred nastriekaním vrstvy membrány na riadené uvoľňovanie nastrieka vonkajšia vrstva hydrofilného polyméru.
9. Spôsob podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že sa ako hydrofilný polymér nastriekava polyvinylpyrolidón.
10. Farmaceutický prostriedok vyznačujúci sa tým, že obsahuje guľôčky s riadeným uvoľňovaním podľa nároku 1 a prípadne farmaceuticky vhodné nosiče.
11. Farmaceutický prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje ako účinnú látkou furosemid.
12. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10 alebo 11, vyznačujúci sa tým, že obsahuje 20 až 100 mg účinnej látky.
13. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že obsahuje 30 až 60 mg účinnej látky.

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 12 alebo 13, vyznačujúci sa tým, že je vo forme tabliet s vynikajúcou stlačiteľnosťou.
15. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 14, vyznačujúci sa tým, že hmotnostný pomer účinnej látky k hydrofilnému polyméru je 5 : 1 až 1 : 1 a hmotnostný pomer účinnej látky k jadrú z nerozpustného alebo z rozpustného inertného materiálu je 2 : 1 až 1 : 2.
16. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 15, vyznačujúci sa tým, že hmotnostný pomer účinnej látky k hydrofilnému polyméru je 2 : 1 až 1 : 1 a hmotnostný pomer účinnej látky k jadrú z nerozpustného alebo z rozpustného inertného materiálu je 2 : 1 až 1 : 2.
17. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že je vo forme kapsúl.
18. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 17, vyznačujúci sa tým, že hmotnostný pomer účinnej látky k hydrofilnému polyméru je 10 : 1 až 5 : 1 a hmotnostný pomer účinnej látky k jadrú z nerozpustného alebo z rozpustného inertného materiálu je 2 : 1 až 1 : 2.
19. Farmaceutický prostriedok podľa nárokov 10 až 18, vyznačujúci sa tým, že je určený na orálne podávanie.
20. Spôsob výroby farmaceutického prostriedku podľa nároku 14, vyznačujúci sa tým, že sa po zmiešaní s prísadami zlisováva na formu tabliet.
21. Použitie guľôčok s vynikajúcimi mechanickými vlastnosťami a charakteristikami riadeného uvoľňovania účinnej látky podľa nároku 1, na výrobu liečív na ošetrovanie kardiovaskulárnych chorôb, ako je napríklad vysoký krvný tlak, kongestívne zlyhanie srdca a edém.