



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP A61k 27/12
A61k 9/00

Zgłoszono: 08.05.72 (P. 155237)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.² A61K 47/00
A61K 9/22

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.74

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1977

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul (Niemiecka Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania preparatów o przewlekłym wydzielaniu substancji czynnej w stanie wolnym

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania preparatów o przewlekłym wydzielaniu substancji czynnej w stanie wolnym, zwłaszcza takich, które aplikuje się doustnie lub pozajelitowo w postaci wszczepów. Preparaty takie można stosować w dziedzinie medycyny i agrochemii.

Wiadomo, że wydzielanie substancji czynnych w stanie wolnym można opóźniać na drodze sporządzania otoczek, połączeń zatapiających i powlekania. Od dość dawna na wiele substancji czynnych lub postaci substancji czynnych nakłada się powłoki w celu zabezpieczenia substancji czynnych przed wpływem kwaśnego soku żołądkowego względnie zabezpieczenia soku żołądkowego przed upływem substancji czynnych. Takie powłoki odporne na sok żołądkowy, ale rozpuszczalne w jelicie cienkim, składają się np. z żywic takich, jak szelak (porównaj Ritschel, W. A. „Die Tablette”, wydanie Edit. Cantor (1966), 47, KG Aubendorf), produktów białkowych takich, jak zeina (Winters, E. P. 47 (1958), 608-12), pochodnych celulozy takich, jak octanofaltan celulozy (Asker, A. F. i C. H. Becker: I. pharmac. Sci. 55 (1966), 90; Chodkowska B., Chwiałkowska L. i L. Krówczyński: Farmacja polska 20 (1964), 19-20, 725-30; Doerr, Serles i Deardorff; I. Amer. pharmac. Assoc., Sci. Edit. 43 (1954), 433; Enz. W. F. i T. E. King: opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3031233 (1960); Kisbye: Dansk Tidsskr. Farmaci 27 (1953), 265; Maly, I. i L. Starha: Farmac. Obzor 32 (1963), 538-44), tłuszczów (Ber-

2

venmark, H., G. Eriksson, S. Ljungberg i L. Paalzow; Acta Pharm. Suecica 3 (1966), 45-48; Greif, M.: wyłożeniowy opis patentowy Niemieckiej Republiki Federalnej DAS nr 1185336 (1961); Greif M.: opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3078216 (1961); Harbit, K. B.: opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3108046 (1962); Smith Kline and French Laboratories: opis patentowy Wielkiej Brytanii nr 1031146 (1964); Smith Kline and French Laboratories: opis patentowy Wielkiej Brytanii nr 821790 (1957)), i wolnych kwasów tłuszczowych (Costello, Ch. N.: opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3062720 (1959); Lantz jr., R. H.: opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3146167 (1961)), oraz żelatyny, utwardzonej formaldehydem (Czetsch-Lindenwald i Fahrig: Arzneikapseln. Edit. Cantor 1962). Takie i podobne im substancje stosuje się także w celu wytwarzania przewlekłe działających preparatów. Istota polega tutaj na tym, że na resorpcję w żołądku przeznaczona jest wprowadzona dodatkowo do preparatu, nie powleczoną dawkę substancji czynnej, a po rozpadzie warstwy zabezpieczającej następna dawka powinna ulegać resorpcji w jelitach.

Wariant tego sposobu polega na tym, że cząsteczki substancji czynnej powleka się rozmałą ilością warstw substancji zabezpieczającej, a substancja czynna powinna w zależności od grubości warstwy odszczepiać się lub rozpuszczać w sokach trawiennych. Również i w tym przypadku nie powleczona substancja czynna służy jako dawka po-

czątkowa, natomiast cienkie, względnie grubsze, powłoki mają powodować opóźnione uwalnianie substancji.

Zwiększające się znaczenie zyskały sposoby, w których substancję czynną zatapia się, osadzając w szkielecie, który jest rozpuszczalny w płynach ustrojowych lub tkankowych. Ze szkieletu tego substancje czynne wydostają się na drodze dyfuzji. Wytwarzanie postaci preparatów substancji czynnej na podstawie szkieleatów nośnikowych jest znane. W austriackim opisie patentowym nr 214573, którego zgłaszającym jest Abbot-Laboratories, podano sposób, w którym substancję czynną miesza się z tworzywem sztucznym i mieszaninę tę w pomieszczeniu zamkniętym poddaje się działaniu par lotnego rozpuszczalnika tego tworzywa sztucznego, aż zmieni powierzchnia tego tworzywa. Tę mieszaninę poddaje się następnie wytłaczaniu. Jako tworzywa, stosowane w zakresie tego opisu patentowego, przytoczono w szczególności kopolimery z akrylanu metylu i metakrylanu metylu, polietylen, polioctan winylu, polimetakrylan metylu i poliakryle metylu oraz kopolimery metakrylanu metylu.

W brytyjskim opisie patentowym nr 808014, którego zgłaszającym jest Aktiebolaget Hässle, opisano sposób wytwarzania tabletek szkieletowych, przy czym jako substancje, tworzące szkieleat nośny, przytoczono polietylen, polichlorek winylu, polimetakrylan metylu, polistyren, polioctan winylu, octan celulozy oraz kopolimery względnie ich kopolimeryzujące monomery.

Z ujawnionego przez wyłożenie opisu patentowego Niemieckiej Republiki Federalnej DOS nr 1467861 znane jest zastosowanie elastomerów organopolisiloksanowych jako nośników substancji czynnej w postaci stałej, chodził mianowicie o elastomery, zawierające na 1 atom krzemu średnio 1,98—2,02 jednowartościowych, ewentualnie chlorowcowanych rodników węglowodorowych, i spełniającej rolę nośników substancji czynnych po utwardzaniu cieplnym lub utwardzaniu w temperaturze pokojowej w obecności katalizatorów i/lub napełniaczy.

W wyłożeniowym opisie patentowym Niemieckiej Republiki Federalnej DAS nr 1063309 przedstawiono również elastyczne, ale nie utwardzalne, dające się kształtować na zimno organopolisiloksany w postaci mas rozpuszczalnych i zalewowych dla substancji zapachowych i czynnych. W wyłożeniowym opisie patentowym Niemieckiej Republiki Federalnej DAS nr 1068863 wspomniano, że w celu uczynienia trwałymi tabletek, które np. zawierają witaminy wrażliwe na utlenianie, zabezpiecza się je drogą zatapiania w odpowiednich substancjach, przy czym wśród substancji tych przytoczono także żywice silikonowe, jednakże bez jakiegokolwiek zamiaru uzyskania tą drogą przewlekłego uwalniania substancji czynnej lub przewlekłego rozkładania się preparatu.

Wada preparatów, uzyskanych drogą otulania, zatapiania lub powlekania, polega na tym, że uwolnienie drugiej dawki jest uzależnione od rozpadu lub rozszczepienia, lub rozpuszczenia powłoki w przewodach jelitowych. Ponieważ rozpad powłoki

jest zależny od wartości pH odczynu środowiska albo od czynności określonych enzymów w przewodach pokarmowych, zatem warunkiem właściwego efektu jest to, by opóźniona druga dawka dotarła w stosownym momencie do jelit i aby tam także panowały potrzebne warunki, co często nie jest zapewnione. Dalszą wadę stanowi etapowe uwalnianie substancji czynnej zamiast ciągłego wydzielania substancji czynnej w stanie wolnym, a ponadto niekiedy skomplikowana technologia wytwarzania takich preparatów.

W zależności od grubości warstwy czasowo opóźnione rozpuszczenie lub rozkład powłoki ochronnej zależy ponadto od objętości płynów w przewodach pokarmowych i od zawartych w nich enzymów, substancji rozpuszczających tłuszcze i substancji emulgujących, które mogą spowodować zbyt wczesne odszczepienie lub rozpuszczenie substancji powłokowych, wskutek czego uzyskanie odpowiedniego efektu przewlekłego wydzielania staje się wątpliwe.

Z technologicznego punktu widzenia natomiast kontrolowane i powtarzalne powlekanie substancji czynnych lub preparatów otoczkami o określonej grubości warstwy stanowi skomplikowany i trudny proces.

Wada sposobu, opisanego przez Abbott-Laboratories w austriackim opisie patentowym nr 214573, polega na tym, że podczas traktowania mieszaniny parami rozpuszczalnikowymi muszą być zachowane ściśle warunki postępowania w celu uzyskiwania powtarzalnych wyników i w celu zapobiegnięcia zbyt mocnemu zamknięciu cząstek.

Wada sposobu, opisanego przez Aktiebolaget Hässle w brytyjskim opisie patentowym nr 808014, polega na tym, że na tworzenie struktury szkieleatu nośnikowego istotnie wpływa ciśnienie. Oprócz tego należy częściowo podejmować ostrożnie ogrzewanie masy w celu osiągnięcia odpowiedniego uwalniania substancji czynnej. Każdy sposób sporządzania musi być przebadany drogą testów, a przy łatwo rozpuszczalnych substancjach czynnych potrzebne są stosunkowo duże ilości tworzywa sztucznego.

Według danych z opisu patentowego często niezbędne jest granulowanie, podobne do konwencjonalnego granulowania substancji czynnych. Dalsza wada polega na tym, że wydzielanie substancji w stanie wolnym jest silnie uzależnione od wielkości cząstek, tworzących szkieleat nośnikowy. Dotyczy to w odpowiednim stopniu także tabletek matrycowych, wytworzonych za pomocą polietylenu (Ionescu-Stoian, P., V. Florea, D. Arizan i inni: Farmacia (Bukareszt) 12 (1964), 711-18; Ionescu-Stoian, P., V. Florea i N. Bouciat: Acta pharm. jugosl. 15 (1965), 33-39, 41-46; Ionescu-Stoian, P.: Ann. Pharm. franc. 24 (1966), 367-70).

Należy jeszcze zwrócić uwagę na to, że w sposobie, omówionym wyżej, jako składniki, tworzące szkieleat, można stosować tylko określone tworzywa sztuczne ze względu na dopuszczalność farmakologiczną, co oczywiście dotyczy szczególnie stosowanych napełniaczy i katalizatorów polimeryzacji.

W obu opisach patentowych DOS nr 1467861 i DAS nr 1063309 do otrzymania szkieleatu nośni-

kowego stosuje się związki, które z dwufunkcyjnych wiązań krzemu poprzez silanodiolę tworzą łańcuchowe lub pierścieniowe kondensaty. Takie kauczuki silikonowe ze względu na przewlekłe wydzielanie substancji czynnej w stanie wolnym nie nadają się do podawania doustnego, ponieważ substancja czynna jest zamknięta w nich tak mocno, że uwalnianie jej następuje w ciągu kilku tygodni (Rosemann, T. J. i Higuchi, W. I.: J. pharm. Sci. 59 (1970), 352).

Celem wynalazku jest przede wszystkim opracowanie sposobu wytwarzania postaci preparatu substancji czynnej, przeznaczonej głównie do podawania doustnego, z której najpierw uwalnia się dawkę inicjującą substancji czynnej w celu wywołania jej poziomu we krwi i tkankach organizmu ludzkiego lub zwierzęcego, a następnie zachodzi równomierne i ciągłe wydzielanie substancji czynnej w stanie wolnym. Sposób ten może być stosowany również w dziedzinie agrochemii do wytwarzania preparatów takich, jak środki owadobójcze, chwastobójcze oraz nawozy. W celu sporządzenia preparatów stosowanych w medycynie, należy sposób ukształtować tak, aby drogą nieznacznych zmian tak sterować uwalnianiem substancji czynnych, że stałoby się możliwe wytworzenie takiego preparatu, z którego następuje dostarczenie substancji czynnej w miarę, jak substancja na drodze przekształcenia biologicznego jest wydzielana z tkanek i krwi i tym samym staje się nieczynną farmakologicznie. Substancja czynna powinna w istocie być uwalniana na drodze fizycznej przez dyfuzję ze stałych, obojętnych ciał, w znacznym stopniu niezależnie od warunków fizjologicznych. Ponadto celem wynalazku jest umożliwienie wytwarzania takich preparatów bez zbyt dużych dodatkowych nakładów technicznych.

Sposób wytwarzania preparatów o przewlekłym wydzielaniu substancji czynnej, w którym substancję czynną rozprawdza się w substancjach, tworzących szkielec nośnikowy, wobec stosowania organopolisiloksanów jako substancji szkieleto-twórczej, polega według wynalazku na tym, że substancje czynne w postaci proszków, kryształów, lub z nich wytworzonych granulatów, z dodatkiem lub bez dodatku innych substancji pomocniczych, które albo nie rozpuszczają się w sokach trawiennych i należą do struktury szkieletowej, obniżają szybkość dyfuzji substancji czynnej, jak np. talk, białko albo takich substancji, które rozpuszczają się w płynach ustrojowych, jak np. chlorek sodowy, laktoza, kwas winowy lub kwas cytrynowy, albo substancji które zwiększają rozpuszczalność i zwiększają dyfuzję substancji czynnej, sprzyjając tym samym ich wydzielaniu w stanie wolnym, jak np. środki powierzchniowo czynne, miesza, matrykuje lub zwilża się trójwymiarowo usieciowanymi polisiloksanami organicznymi (żywice silikonowe, laktery silikonowe, skondensowane z silanetrioli), zawierającymi na 1 atom krzemu średnio jeden jednowartościowy ewentualnie chlorowcowany rodnik węglowodorowy taki, jak rodnik alkilowy, arylo-wy, alkenyloowy lub alkiloarylowy, a spełniającymi funkcję nośnika szkieletowego, i ewentualnie granuluje się w znany sposób na sicie, odpędza się

rozpuszczalnik, suchy granulatu przesiewa się i wytłacza z niego tabletki lub rżenie drażetek, po czym ich powierzchnię poddaje się obróbce wykańczającej.

Ze względu na dopuszczalność farmakologiczną na uwagę zasługują zwłaszcza takie żywice silikonowe, podczas syntezy których nie są wymagane ani wypełniacze, ani katalizator, np. żywica metylopolisiloksanowa (NH 30). Do zastosowania w sposobie według wynalazku nadają się zasadniczo wszystkie żywice silikonowe, które po łącznym przetworzeniu z substancjami czynnymi umożliwiającymi uwalnianie tych substancji w płynach ustrojowych i tkankowych, same jednak nie rozpuszczając się. Z mieszanin takich wytłacza się tabletki lub rżenie drażetek. Żywice silikonowe tworzą przy tym razem połączony, gąbkopodobny szkielec, w którym substancje czynne są częściowo osadzone, a część ich występuje wolno na powierzchni. Substancje czynne umieszczone wolno na powierzchni służą jako dawka inicjująca, ilość tę można zmniejszyć drogą obróbki powierzchni preparatu za pomocą rozpuszczalnika, ale można również dawkę tę na drodze powlekania, np. za pomocą roztworu żywicy silikonowej, zamknąć i wówczas podobnie, jak położone głębiej ilości substancji czynnej w preparacie, uwalnia się ona z opóźnieniem. Dawkę inicjującą można aplikować w podwyższonej ilości, np. wprowadzając ją przez zabroń do otoczki drażetki. We wszystkich przypadkach odstępstwa w dawkach początkowych między preparatami wahają się w nieznacznych granicach.

Podczas przebywania w organizmie leki są wy-mywane ze szkieletu nośnego, natomiast nierozpuszczalny i niestrawiony szkielec, np. po aplikacji doustnym, jest wydalany ze stolcem.

Wśród rozpuszczalników do rozprawdzenia ży-wic silikonowych należy rozumieć wszystkie te rozpuszczalniki organiczne, które rozpuszczają sili-kony zdefiniowane w sposobie według wynalazku, np. eter, chlorowane węglowodory, estry, toluen i ksylen, albo takie, które mogą lepiej rozpraw-dzać żywice silikonowe w innej postaci, np. emul-gować. Wyrażenie substancja czynna należy w za-kresie wynalazku rozumieć w najogólniejszym znaczeniu, obejmuje ono jakiekolwiek substancje lub mieszaniny substancji, które są zdolne po wprowadzeniu do ludzkiego, zwierzęcego lub roślin-nego organizmu do wywołania oddziaływania far-makologicznego, np. do zapobiegania, do łagodzenia lub do rozprawiania schorzeń, cierpień lub uszko-dzeń ciała, do utrzymywania lub do wywierania wpływu na wydolność ustroju lub jego organów, do zastępowania substancji, wytwarzanych w ustro-jach ludzkich i zwierzęcych, do usuwania lub do unieszkodliwiania bodźców, wywołujących scho-rzenia, lub substancji, szkodzących organizmowi.

Jeżeli substancje czynne przynajmniej w nie-znacznym stopniu muszą być rozpuszczalne w płý-nach ustrojowych i tkankowych, to sposób według wynalazku jest szczególnie odpowiedni dla łatwo i bardzo łatwo rozpuszczalnych substancji.

Pod pojęciem substancji pomocniczych w za-kresie wynalazku należy rozumieć te substancje,

które zawarte w składzie preparatu obniżają szybkość rozpuszczania lub dyfuzji substancji czynnej, to znaczy także substancje, które w istocie tworząc strukturę preparatu są nierozpuszczalne w sokach trawiennych takie, jak talk i bolus, ponadto substancje, przyspieszające rozpuszczanie lub dyfuzję substancji czynnych takie, jak chlorek sodu, laktoza, kwas winowy, kwas cytrynowy, czyli substancje rozpuszczalne w płynach ustrojowych, oraz substancje zwiększające rozpuszczalność lub zwilżalność, a zatem szybkość uwalniania substancji czynnej takie, jak substancje powierzchniowo czynne.

Nierozpuszczalne substancje pomocnicze, zawarte w preparacie, przechodzą w płynach ustrojowych przez przewód pokarmowy, nie uwalniając się, natomiast substancje rozpuszczalne z preparatu przynajmniej częściowo zostają rozpuszczone, dzięki czemu zwiększona porowatość preparatu powoduje wzrost szybkości uwalniania substancji czynnej.

W sprawie wytwarzania preparatów o przewlekłym wydzielaniu substancji czynnej w stanie wolnym istnieje ze strony medycznej i agrochemicznej pilne zapotrzebowanie, a ze strony przemysłu farmaceutycznego wielkie zainteresowanie. W przypadku niniejszego wynalazku podczas stawiania sobie celu wynalazku wychodzono z założenia, że wytwarzanie tych preparatów powinno dawać się prowadzić za pomocą parku maszynowego, dotychczas stosowanego w przemyśle w konwencjonalnym sporządzaniu leków, zwłaszcza w sporządzaniu tabletek i drażetek. Nowe inwestycje nie są zatem konieczne przy realizacji wynalazku.

Dalszą zaletą natury ekonomicznej jest możliwość stosowania znacznie mniejszych ilości żywicy silikonowych, niż dotychczas znanych nośników substancji czynnej dla osiągnięcia oczekiwanego efektu, dzięki czemu preparaty takie są znacznie tańsze, przy tym dodatkowo żywice silikonowe są i tak tańsze, niż porównawczo polietylen i polichlorek winylu. Mniejsze ilości żywicy silikonowej w porównaniu z nośnikami w dotychczasowych preparatach umożliwiają łatwiejsze podawanie lub przyjmowanie leku.

Inna zaleta polega na wytwarzaniu mniejszej ilości jednostek do zażywania preparatu farmakologicznego, które umożliwiają np. zamiast przyjmowania 2–6 dawek jednostkowych dziennie, tylko 1–2 dawek jednostkowych dziennie.

Inne zalety pozaekonomicznej natury umożliwiają np. mniejsze obciążenie personelu medycznego w klinikach i oznaczają ułatwienie dla pacjentów, dzięki jedno- lub dwukrotnemu przyjmowaniu preparatu, np. rano i/lub wieczorem, i wyeliminowaniu dopilnowywania regularnego przyjmowania dawek następnych w ciągu dnia i nocy.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Aby zademonstrować wpływ żywicy silikonowych, stosowanych w sposobie według wynalazku, na przewlekłe wydzielanie substancji czynnej w stanie wolnym, wytwarza się szereg wyprasek drażetkowatych, w których jako substancję czynną stosuje się siarczan DL-1-/4-hydro-

ksyfenilo-/2-metyloaminopropanu jako substancję czynną.

Preperat zawiera w dawce następujące substancje:

5	siarczan DL-1-/4-hydroksyfenilo-/2-metyloaminopropanu	100 mg
	talk	20 mg
	żywicę metylosilikonową (o symbolu NH ₃₀)	23 mg

W celu sporządzenia tabletek miesza się 100 g siarczanu DL-1-/4-hydroksyfenilo-/2-metyloaminopropanu razem z 20 g talku, a mieszaninę jednorodnie zwilża się 23,3 g żywicy metylosilikonowej i 17 g eteru, przy czym dla ewentualnego lepszego wymieszania dodaje się dalsze ilości eteru. Zamiast eteru można też stosować chloroform lub inny rozpuszczalnik. Wilgotną mieszaninę granuluje się wstępnie przez sito z otworem o wielkości 2 mm i po zagęszczeniu względnie odparowaniu rozpuszczalnika przesiewa się przez sito z otworem o wielkości 0,75 mm. Następnie granulát suszy się w ciągu 24 godzin w temperaturze 50°C i wytłacza drażetkowo wklęsłym stemplem za pomocą tabletkarki wypraski o ciężarze 143 mg. W celu zmniejszenia dawki początkowej wypraski te zanurza się w 60% roztworze żywicy i powierzchnię powleka żywicą silikonową. Określenie wydzielania substancji czynnej prowadzi się według metody Half-Change'a (Münzel, K.: Dtsch. Apotheker — Ztg. 104 (1964), 844). Przebieg wydzielania substancji czynnej w stanie wolnym w ciągu godziny podano w postaci krzywej A na fig. 1, przedstawiającej wykres, natomiast przebieg sumarycznego, całkowitego wydzielania substancji w stanie wolnym w ciągu 10 godzin podano w postaci krzywej P na fig. 2, przedstawiającej wykres.

Przykład II. Analogicznie, jak w przykładzie I, wytwarza się wypraski, zawierające 26,6 g żywicy silikonowej (porównaj krzywa B na fig. 1) i zawierające 33,3 g żywicy silikonowej (porównaj krzywa C na fig. 1) na 100 g substancji czynnej. Przebieg uwalniania w ciągu godziny podano w postaci krzywych E i F na fig. 2.

Jak wynika z tych krzywych, uwalnianie substancji czynnej można regulować na drodze zmian stosunku ilości substancji czynnej do żywicy metylosilikonowej, w przypadku 26,6 mg żywicy silikonowej w wyprasce uwalnianie substancji czynnej z preparatu w ciągu godziny wynosi średnio 7,0 mg, a w przypadku 33,3 mg żywicy silikonowej w wyprasce uwalnianie wynosi średnio 4,3 g siarczanu DL-1-/4-hydroksyfenilo-/2-metyloaminopropanu, w każdym przypadku w odniesieniu do wypraski, składającej się ze 100 mg substancji czynnej, 20 mg talku i podanej ilości żywicy silikonowej. Jak wynika z podanych krzywych, rozrzut wartości wydzielania substancji w stanie wolnym zawiera się w małym przedziale. Dotyczy to także odstępstw między preparatami. Ta równomierność uwalniania jest wyróżniającą cechą sposobu według wynalazku.

Przykład III. Wytłoczone preparaty, wytwarzane analogicznie, jak w przykładach I i II, z tym, że zawierające zamiast żywicy metylosilikonowej (o symbolu NH 30) żywicę metylofenylopolisiloksanową (o symbolu NH 11), wykazują u-

walnianie dawek średnio 6 mg substancji czynnej w ciągu godziny przy zastosowaniu 26,6 mg żywicy metylofenylosiloksanowej; 2,6 mg substancji czynnej przy zastosowaniu 33,3 mg tej samej żywicy; 0,9 mg substancji czynnej przy zastosowaniu 40 mg, przy czym ilość żywicy odnosi się do 100 mg siarczanu DL-1-/4-hydroksyfenylo/-2-metyloamino-

propanu. Przykład IV. Aby scharakteryzować wpływ wartości pH odczynu płynów badanych na uwalnianie substancji czynnej, mianowicie siarczanu DL-1-/4-hydroksyfenylo/-2-metyloaminopropanu, z tabletek wytworzonych analogicznie, jak w przykładzie I porównuje się wartości, otrzymane według metody Half-Change'a, w której następowały zmiany wartości pH od 1,3 do 8,2, z wynikami, które otrzymano przy zastosowaniu wody jako płynu badanego. Wyniki podano niżej w tablicach 1—4.

Jak wynika z tablic 1—4, wydzielanie substancji

czynnej w stanie wodnym istotnie zależy od wartości pH odczynu środowiska.

Przykład V. Wypraski o kształcie drażetek, zawierające jako substancję czynną winian 3-hydroksymetylopirydyny, wytwarza się według następującego przepisu:

360 g dwuwiniianu 3-hydroksymetylopirydyny i 72 g talku

razem starannie miesza się i jednorodnie zwilża 270 g 60% roztworu żywicy metylosilikonowej w chloroformie (zawierającym 180 g żywicy) i granuluje przez sito o otworze 2 mm. Granulat suszy się w ciągu 24 godzin w temperaturze 50°C i po ochłodzeniu przesiewa się przez sito o otworze 1,6 mm. Grubsze składniki po rozdrobnieniu miesza się z granulem, a z mieszaniny wytłacza się stemplem o średnicy 9 mm rdzenie drażetek, otrzymując 2000 wyprażek, które w rdzeniu zawierają 180 mg dwuwiniianu 3-hydroksymetylopirydyny. Te

Tablica 1

Uwalnianie substancji czynnej w ciągu kolejnych godzin według metody Half-Change'a w mg/godzinę przy zmianie wartości pH=1,3—8,2

W ciągu kolejnej godziny:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
mg	11,2	9,4	11,3	9,5	10,2	9,4	7,6	7,0	6,1	5,1

Tablica 2

Sumaryczne uwalnianie substancji czynnej według metody Half-Change'a w mg przy zmianie wartości pH=1,3—8,2

Po upływie godzin	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
mg	11,2	20,6	31,4	41,4	51,6	61,0	68,6	75,6	81,7	86,8

Tablica 3

Uwalnianie substancji czynnej w ciągu kolejnych godzin w wodzie w mg/godzinę

W ciągu kolejnej godziny:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
mg	8,1	9,5	8,4	7,9	8,4	9,2	9,3	6,0	4,3	2,3

Tablica 4

Sumaryczne uwalnianie substancji czynnej w wodzie w mg/godzinę

Po upływie godzin:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
mg	8,1	17,6	26,0	33,9	42,3	51,5	60,8	66,8	71,1	73,4

rdzenie drażetek w celu zmniejszenia dawki początkowej zadaje się w pojemniku drażetkowym taką ilość chloroformu, aby zwilżyć równomiernie ich powierzchnię i natychmiast suszy za pomocą ciepłego powietrza lub promieniowania podczerwonego. Wypraski te można drażetkować w znany sposób.

Po dwie takie drażetki odpowiadają przedłużonej 12 godzinnej dawce dla dorosłego pacjenta. Przebieg uwalniania substancji czynnej podano niżej w tabeli 5 i przedstawiono graficznie w postaci krzywej 6 na fig. 3.

Tabela 5

t	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600
R	110	95	80	70	56	42	30	27	23	17
	110	110	95	85	57	52	34	28	21	15
	95	100	88	70	52	44	34	23	20	15
	115	90	85	70	52	40	30	26	20	15
	95	100	90	65	52	40	32	25	22	18
	110	95	80	70	57	42	35	24	24	18
	80	70	88	75	57	44	31	27	23	18
	105	95	90	65	52	40	28	26	23	20
Φ	102,5	94,4	86,2	71,3	54,4	43	31,8	25,7	22	17
pt	102,5	43,1	39	28,2	18,7	15,8	10,3	9,8	9,2	6
G	102,5	145,6	184,6	212,8	231,5	247,3	257,6	267,4	276,6	282,6

Podane w tabeli symbole mają następujące znaczenia:

t oznacza czas w minutach, który upłynął od początku badania,

R oznacza ilość substancji czynnej w mg, określonej w całości soku trawinnego na wypraskę do czasu pobrania próbki (po upływie 60, 120, 180, itd. minut),

Φ oznacza średnią arytmetyczną wartości R,

pt oznacza dodatkowo uwolnioną ilość substancji czynnej na wypraskę do momentu t; przy czym wartość pt oblicza się, odejmując od średniej arytmetycznej połowę wartości średniej, uzyskanej w poprzednim odcinku czasu, oraz

G oznacza łączną ilość oddanej substancji czynnej na wypraskę do momentu t, przy czym oblicza się je, dodając wartość pt.

Uwalnianie odpowiada łącznie z dawką początkową średnio 110 mg i przewlekłym wydzielaniem substancji w stanie wolnym w ciągu 10 godzin oczekiwany założeniom, przy czym przewlekłe wydzielanie zachodzi niezależnie od wartości pH odczynu cieczy, a odchylenia między preparatami zawierają się w przedziale $\pm 15\%$ średniej wartości dawki uwalnianej.

Przykład VI. Aby zbadać udział żywicy silikonowej w uwalnianiu dwuwinienu 3-hydroksymetylopirydyny, wytwarza się analogicznie, jak w przykładzie V, drażetkowate wypraski, które w przeliczeniu na mieszaninę 100 g dwuwinienu 3-hydroksymetylopirydyny i 20 g talku zawierają 26,4 g (krzywa H), 33,3 g (krzywa J), 42,0 g (krzywa K), 51,3 g (krzywa L), 60,0 g (krzywa M) i

68,6 g (krzywa N) żywicy metylosilikonowej. Przebieg sumarycznego uwalniania w zależności od zawartości żywicy silikonowej przedstawiono graficznie na fig. 3. Jak wynika z tej fig. można sterować wydzielaniem substancji czynnej w stanie wolnym na drodze zmiany stosunku ilości żywicy silikonowej do ilości substancji czynnej.

Przykład VII. Analogicznie, jak w przykładzie V, wytwarza się drażetkowate wypraski pod ciśnieniem 200 kG/cm² (krzywa O), 1500 kG/cm² (krzywa P), 1250 kG/cm² (krzywa S) i 600 kG/cm² (krzywa T). Wyniki uwalniania substancji czynnej

z tych preparatów podano na fig. 4. Z wykresu tego wynika, że uwalnianie substancji czynnej rośnie ze spadkiem ciśnienia wytłaczania, jednakże w badanym przedziale ciśnień występują tylko stosunkowo nieznaczne różnice stopniowe, przy czym w szczególności przemysłowe znaczenie mają zakresy 2000—1800 kG/cm². Dla wydzielania substancji czynnych w stanie wolnym ma zatem ciśnienie wytłaczania wyprasek podrzędne znaczenie.

Przykład VIII. Analogicznie, jak w przykładzie V, wytwarza się drażetkowate wypraski, przy czym stosuje się substancję czynną o następującej granulacji:

cząstki 0,8—0,5 mm (krzywa U), cząstki 0,5—0,32 mm (krzywa V), cząstki 0,32—0,16 mm (krzywa W), cząstki 0,16—0,05 mm (krzywa X) i cząstki poniżej 0,05 mm (krzywa Z).

Wyniki przebiegu sumarycznego uwalniania substancji czynnej przedstawiono graficznie na fig. 5. Zgodnie z oczekiwaniem wielkość cząstek substancji czynnej wywiera wpływ na wydzielanie substancji czynnej w stanie wolnym, ponieważ uwalnianie to jest uwarunkowane wielkością porów w szkieletie nośnikowym. Wraz ze spadkiem wielkości cząstek maleje uwalnianie substancji czynnej, co można wykorzystać w celu sterowania wydzielaniem substancji w stanie wolnym i należy brać pod uwagę przy opracowywaniu receptury preparatu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania preparatów o przewlekłym wydzielaniu substancji czynnej, w którym

substancję czynną rozprowadza się w substancjach, tworzących szkielet nośnikowy, wobec stosowania organopolisiloksanów jako substancji szkieletotwórczej, **znamienny tym**, że substancje czynne w postaci proszków, kryształów, lub z nich wytworzonych granulatów, z dodatkiem lub bez dodatku innych substancji pomocniczych, które albo nie rozpuszczają się w sokach trawiennych i należąc do struktury szkieletowej obniżają szybkość dyfuzji substancji czynnej takich, jak talk, bolus, albo takich substancji, które rozpuszczają się w płynach ustrojowych takich, jak chlorek sodowy, laktoza, kwas winowy lub kwas cytrynowy, albo substancji, które zwiększają rozpuszczalność i zwilżalność substancji czynnych, sprzyjając tym samym ich wydzielaniu w stanie wolnym takich, jak środki powierzchniowo czynne, miesza natryskuje lub zwilża się trójwymiarowo usieciowanymi polisiloksanami organicznymi, zawierającymi na 1 atom krzemu średnio jeden jednowartościowy ewentualnie chlorowcowany rodnik węglowodorowy taki, jak rodnik alkilowy, aryłowy, alkenyloowy, lub alkiloaryłowy, i ewentualnie granuluje się w znany sposób na sicie, odpędza się rozpuszczalnik, suchy granulat przesiewa się i wytłacza z niego tabletki lub

rdzenie drażetek, po czym ich powierzchnię poddaje się obróbce wykończeniowej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do rozpuszczania polisiloksanów stosuje się rozpuszczalniki organiczne takie, jak eter, chlorowane węglowodory, estry, toluen lub ksylen.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że powierzchnię tabletek lub rdzeni drażetek poddaje się krótkotrwałemu działaniu rozpuszczalników organicznych takich, jak eter, chlorowane węglowodory, estry, toluen lub ksylen, albo powleka się roztworem żywicy silikonowej.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu zwiększenia dawki inicjującej nanosi się dodatkową ilość substancji czynnej na drażetkę z otoczką.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że granulowanie przeprowadza się na sicie o 2 mm wielkości otworów, odpędzanie rozpuszczalnika prowadzi się w temperaturze 50°C w ciągu 24 godzin, a przesiewanie przeprowadza się przez sito o 0,75—1,6 mm wielkości otworów.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że substancję czynną stosuje się w postaci cząstek o wielkości ziarna najwyżej 0,8 mm.