SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(22) Dátum podania prihlášky: **27. 9. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9923045.0**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **29. 9. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 10. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP00/09455**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/22944**

(11), (21) Číslo dokumentu:

413-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

A61K 9/22,
A61K 9/28,
A61K 31/27,
A61P 25/28

(71) Prihlasovateľ: **NOVARTIS AG, Basel, CH;**

(72) Pôvodca: **Shah Rajen, Pune, IN;**
Khanna Satish Chandra, Bottmingen, CH;
Kalb Oskar, Lörrach, DE;
Ogorka Jörg, Steinen, DE;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Perorálna kompozícia s riadeným uvoľňovaním**

(57) Anotácia:
Farmaceutická kompozícia schopná uvoľňovať terapeuticky účinné dávky aktívnej látky, napr. rivastigmínu, časovo riadeným spôsobom je zložená z jadra obsahujúceho rivastigmín ako farmaceuticky aktívnu látku a z poťahu, ktorý sa skladá z vnútorného a vonkajšieho filmu.

SK 413-2002 A3

PP 413-02

Perorálna kompozícia s riadeným uvoľňovaním

Oblasť techniky

Vynález sa týka perorálnej farmaceutickej kompozície s riadeným uvoľňovaním a najmä jednotkovej dávky, ktorá po podaní uvoľňuje aktívnu látku časovo riadeným spôsobom.

Doterajší stav techniky

Prípravky s riadeným uvoľňovaním sa môžu formulovať s ohľadom na nasledujúce aspekty:

a) čas do uvoľnenia aktívnej látky (čas oneskorenia alebo čas zdržania)

b) rýchlosť uvoľňovania aktívnej látky (rýchle alebo pomalé)

c) čas uvoľňovania aktívnej látky (dlhý alebo krátky).

Takéto aspekty sa môžu pozorovať štandardnými testmi *in vitro*, napr. vo vode alebo, pokiaľ je to potrebné, v telových tekutinách, napr. umelých žalúdočných šťavách.

O prípravkoch so spoľahlivým časovo riadeným uvoľňovaním umožňujúcich uvoľňovanie jednej alebo opakujúcich sa dávok aktívnej substancie vo vopred stanovenom čase sa publikovalo len veľmi málo. Existuje potreba takýchto prípravkov, ktoré sú komerčne prijateľné.

Podstata vynálezu

Po rozsiahlom testovaní sa teraz zistilo, že je možné vyrábať farmaceutické kompozície schopné uvoľňovania v presne stanovenom čase, t.j. s časovým oneskorením alebo časovým zdržaním, farmaceuticky aktívnu látku alebo zmes aktívnych látok, napr. značne nezávisle od koncentrácie a druhu prítomných iónov v gastrointestinálnom trakte, napr. vodíkových a hydro-

xylových iónov, t.j. nezávisle od pH, fosfátových iónov, a taktiež nezávisle od enzýmov prítomných v obklopujúcej telovej tekutine.

Vynález sa v jednom aspekte týka farmaceutickej kompozície obsahujúcej prvú zložku, ktorá obsahuje prvú dávku aktívnej látky, kde sa kontaktom s vodou (alebo telovou tekutinou) uvoľní vo vode počas troch až štyroch hodín 70 až 95 % dávky uvedenej pred týmto, a druhú zložku, ktorá obsahuje druhú dávku aktívnej látky, vo vode rozpustnú látku indikujúcu osmózu a vo vode napučiavajúcu inertnú substanciu. Druhá zložka má poťah prepúšťajúci vodu (alebo telovú tekutinu), ktorý sa po penetrácii vody po určitom čase rozpadne, napr. následkom napučania napučiavajúcej inertnej substancie a uvoľní (vo vopred stanovenom čase) aktívnu látku (ďalej označované ako farmaceutické kompozície podľa predkladaného vynálezu).

Vynález ďalej zahŕňa farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu

prvú zložku, ktorá obsahuje aktívnu látku, kde sa 70 až 95 % aktívnej látky prvej zložky uvoľní vo vode počas troch až štyroch hodín, a

druhú zložku, ktorá obsahuje aktívnu látku, vo vode rozpustnú látku indikujúcu osmózu a vo vode napučiavajúcu inertnú substanciu. Druhá zložka má poťah, ktorý sa po penetrácii vodnými tekutinami po určitom čase následkom napučania napučiavajúcej inertnej substancie rozpadne a uvoľní vo vopred stanovenom čase aktívnu látku.

Výraz „počas troch až štyroch hodín" znamená, že po troch až štyroch hodinách sa uvoľnila stanovená dávka aktívnej látky, napr. >80 % alebo >85 %.

Aktívnou látkou môže byť jediná aktívna látka alebo to môže byť zmes aktívnych látok. Aktívna látka môže byť v prvej i druhej dávke tá istá alebo v každej dávke rozdielna. Výhodne je aktívna látka tá istá.

V jednom uskutočnení je poťah druhej zložky tvorený filmom, napr. polopriepustnou membránou. Napučiavajúca inertná substancia napučiava v prítomnosti vody alebo telovej tekutiny prechádzajúcej poťahom a vytvárajúcej mechanický tlak v druhej zložke, následkom čoho poťah praskne a systém sa otvorí, napr. ako veko od krabice. Napučiavajúca inertná substancia môže taktiež fungovať ako osmotická látka naťahujúca vodu do druhej zložky. Hrúbka poťahu je jedným z parametrov riadiacich čas oneskorenia, keď silnejší poťah vedie k dlhšiemu času oneskorenia.

Je potrebné si uvedomiť, že pojem „rozpad" znamená výhodne prasknutie, ale môže taktiež znamenať akýkoľvek systém filmu, ktorý sa rýchlo (napr. počas 30 minút alebo menej) rozpustí alebo zmizne alebo zmení svoje vlastnosti, aby mohlo dôjsť k uvoľneniu aktívnej látky.

Vynález ďalej zahŕňa formuláciu s riadeným uvoľňovaním, napr. druhej zložky, na uvoľnenie dávky aktívnej látky po čase zdržania, kde sa aktívna látka uvoľňuje šesť až dvanásť hodín, napr. osem hodín, po užití.

V obzvlášť výhodnom aspekte vynálezu môže byť druhá zložka potiahnutá dvoma filmami. Zistilo sa, že v tomto usporiadaní je možné dosiahnuť menšie odchýlky času zdržania.

Vynález sa týka farmaceutickej kompozície obsahujúcej

jadro s farmakologicky aktívnou látkou, a

poťah,

kde poťah sa skladá z vonkajšieho filmu a vnútorného filmu, vnútorný film je vo forme membrány polopriepustnej voči vode alebo telovej tekutine.

Vynález sa ďalej týka farmaceutickej kompozície obsahujúcej

jadro obsahujúce Rivastigmín ako farmakologicky aktívnu látku, a

poťah,

kde poťah sa skladá z vonkajšieho filmu a vnútorného filmu, vnútorný film je vo forme membrány polopriepustnej voči vode alebo telovej tekutine.

Vynález sa ďalej týka farmaceutickej kompozície s dvojstupňovým uvoľňovaním obsahujúcej uvedenú zmes, napr. v kombinácii s prvou zložkou.

Prvý (vnútorný) film môže byť, napr. priamo v styku s druhou zložkou („jadro") a je to výhodne polopriepustná membrána. Druhý (vonkajší) film môže byť polopriepustný (napr. umožňujúci priechod napr. vody alebo aktívnej látky v jednom smere) alebo priepustný. Používané filmy v tomto uskutočnení môžu byť, napr. dvakrát až päťkrát tenšie ako ten, ktorý sa použije v jednofilmovom uskutočnení. Takáto zmes môže prípadne zaistiť dlhší čas oneskorenia druhej zložky s dobrým uvoľnením druhej dávky aktívnej látky. To ďalej zaisťuje určité výhody, ako napr. zníženie množstva použitého poťahu.

„Prvá zložka" označuje zložku, ktorá je schopná ihneď alebo riadeným spôsobom, napr. podporovaným uvoľňovaním, uvoľniť prvú terapeuticky účinnú dávku aktívnej látky, keď dôjde ku kontaktu prvej zložky s vodou alebo telovými tekutinami.

„Druhá zložka" označuje zložku schopnú okamžite alebo kontrolovane uvoľňovať, napr. predĺžene uvoľňovať, druhú terapeuticky účinnú dávku aktívnej látky pri kontakte tejto zložky s vodou alebo telovými tekutinami.

Výraz „polopriepustná membrána" označuje membránu vhodnú na prechod vody (alebo telovej tekutiny) do jadra obsahujúceho aktívnu látku, ktoré je touto membránou potiahnuté a bráni výstupu rozpustenej aktívnej látky von z jadra.

„Film", „filmový poťah" alebo „membrána" označujú, pokiaľ to nie je uvedené inak, poťah aplikovaný na jadro zložky, napr. prvej alebo druhej zložky.

„Čas oneskorenia alebo čas zdržania" označuje časové obdobie medzi aplikáciou zmesi a uvoľnením účinnej dávky aktívnej látky z prvej alebo druhej zložky.

Odborníkovi v danej oblasti bude zrejmé, že možno získavať rôzne plazmatické profily obmieňaním, napr.:

- zloženia prvej a/alebo druhej zložky, napr. povahou a množstvom prísad a/alebo aktívnej látky (látok)
- času oneskorenia
- typu polopriepustnej a/alebo nepolopriepustnej membrány
- rýchlosti a povahy začiatku uvoľňovania aktívnej látky (napr. rýchlo, pomaly, exponenciálne, logaritmicky, lineárne), čo môže závisieť od rýchlosti rozpadu membrány.

Zmes podľa vynálezu sa môže použiť na aplikáciu širokej palety aktívnych látok.

Zmes podľa vynálezu je vhodná napríklad pre vo vode rozpustné a taktiež pre vo vode nerozpustné, pevné, farmaceuticky aktívne zložky, ktorými môžu byť anorganické alebo najmä organické aktívne zlúčeniny a v súlade s ich indikáciou sú používané podľa B. Helwig (Moderne Arzneimittel, 1980) ako analgetiká, antipyretiká, antireumatiká, sedatíva, hypnotiká, antiepileptiká, depresíva a stimulanciá, anestetiká, neuroleptické analgetiká, antihistaminiká, antihypertenzívne látky, antikoagulanciá, antitrombotické látky, psychofarmaká, chemoterapeutiká, napr. antibiotiká, sulfónamidy, antituberkulotiká (tuberkulostatické látky) alebo taktiež chemoterapeutiká proti tropickým infekciám, diuretiká, spazmolytiká, kardiovaskulárne látky, napr. sympatomimetiká, antihypertenzíva, kardiostimulanciá, napr. kardiatické glykozidy a digitaloidy, parenterálne sacharidové terapeutiká analepticky pôsobiace na centrálny nervový systém, geriatriká, tonolytiká (pruhovaného svalstva), antiparkinsoniká, cytostatiká, imunosupresíva, toniká a vitamíny.

Na uskutočnenie podľa vynálezu sa môže ako pevná aktívna substancia ako antibiotikum použiť penicilín, tetracyklín, chlorotetracyklín, bacitracín, nystatín, streptomycín, neomycín, polymicín, gramicidín, oxytetracyklín, chloramfenikol, erytromycín, rifampicín, cefazolín, cefoxitín, cefsulodín, cefotiam a mefoxín, ako chemoterapeutikum sa môže použiť sulfametazín, sulfamerazín, sulfametizol a sulfisoxazol. Ďalej sa môže ako pevná aktívna substancia vo forme rozpustnej alebo nerozpustnej vo vode použiť, napr. ako sedatívum a hypnotikum, chloralhydrát, pentabarbital, fenobarbital, secobarbital, kodeín a carbromal, a ako kardiatické glykozidy a digitaloidy sa môžu použiť digitoxín a digoxín, a ako sympatomimetikum sa môže použiť epinefrín.

Ako pevné aktívne látky sa môžu podľa predkladaného vynálezu použiť najmä antipyretiká, analgetiká a antireumatiká vo vhodnej vo vode rozpustnej alebo nerozpustnej forme, napríklad propyphenazone, aminophenazone, aspirin (ASA), antipyrine, methyl nifenazine, melaminsulfone, sulfenazone, phenacetin, pentazocine, lactophenin, paracetamol, chinín, kyselina flufenamová, kyselina mefenamová, kyselina tolfenamová, kyselina meclofenamová, kyselina niflumová, clonixin or clonixidin, flunixin, ibuprofen, suprofen, ketoprofen, fenoprofen, pirprofen, diclofenac, ibufenac, kyselina procticinová, naproxen, cicloprofen, tolmetin, clopirac, kyselina tiaprofenová, oxaprozin, kyselina fenclozová, fentiazac, clidanac, fenclonac, fenoprofen, flurbiprofen, carprofen, sulindac, cinmetacin, fenbuten, etodolac, butifufen.

Najvýhodnejšie možno ako pevné aktívne látky podľa predkladaného vynálezu použiť psychofarmaká, napr. neuroleptiká, antidepresíva, tymoleptiká, tymeretické liečivá a trankvilizéry vo forme vo vode rozpustnej alebo nerozpustnej, ako sú tioridazín, imipramín, desimipramín, clomipramín, ketimipramín, opipramol, amitriptylín, nortriptylín, reserpín, aromazín, chlorpromazín, fluopromazín, methopromazín, trimeprazín, diethazín, prometazín,

aminopromazín, mepazín, pipamazín a maprotilín.

Ďalej sa môžu podľa vynálezu použiť antihypertenzíva ako oxprenolol a metoprolol.

Vo výhodnom uskutočnení sa kompozícia podľa vynálezu použije na podávanie Rivastigmínu (Exelon®) užitočného na liečenie pacientov s miernou až strednou demenciou Alzheimerovho typu, taktiež známej ako Alzheimerova choroba.

Rivastigmín sa môže podávať ako hydrogentartarát (hta) vo forme jednotnej dávky, napr. kapsule s okamžitým uvoľnením, v dávke od 5 do 6 mg dvakrát denne.

O podrobných biofarmaceutických vlastnostiach pôsobenia Rivastigmínu na človeka sa publikovalo len málo. Rýchlo a kompletne sa absorbuje. Zistilo sa, že sa metabolizuje hydrolytickou cestou pôsobením esteráz, napr. acetyl a butyrylcholínesterázou a má plazmatický polčas 1 hodinu. Podlieha pre-systémovému a systémovému metabolizmu. Teraz sme zistili, že je možné vyrábať zmesi s predĺženým uvoľňovaním Rivastigmínu s výhodnými vlastnosťami, napr. lepšou toleranciou. Vhodný test sa môže previesť na nekŕmených bígloch.

Podľa tohto vynálezu sa môže Rivastigmín použiť vo forme voľnej zásady alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli. Výhodne sa používa hydrogentartarát (hta).

Zmes podľa vynálezu umožňuje napr. výrobu farmaceutickej perorálnej formy na podávanie jedenkrát denne pre pacientov, ktorí musia brať viac ako jednu dávku aktívnej látky denne, napr. v určitú hodinu, takže sa ich liečenie zjednoduší. Pomocou takejto kompozície sa môže zlepšiť tolerancia, napr. pomocou Rivastigmínu, a to môže umožniť podanie vyššej počiatočnej dávky a znížený počet stupňov titrácie dávky.

V ďalšom ohľade sa vynález týka farmaceutickej kompozície

obsahujúcej rivastigmín upravenej tak, že po perorálnom podávaní sa terapeuticky účinná dávka rivastigmínu uvoľní až po 6 hodinách (ďalej označovaná ako farmaceutická kompozícia podľa vynálezu).

V ďalšom ohľade sa vynález týka farmaceutickej kompozície schopnej po podaní dvojitého uvoľnenia terapeuticky účinnej dávky rivastigmínu v rôznom intervale po perorálnom podaní (ďalej označované ako farmaceutická kompozícia podľa vynálezu).

Vo výhodnej farmaceutickej kompozícii podľa vynálezu sa prvá terapeuticky účinná dávka rivastigmínu výhodne uvoľní počas 3 až 4 hodín po prijatí a následne sa uvoľní druhá terapeuticky účinná dávka rivastigmínu 6 až 12, výhodne 8 až 10 hodín, po prijatí.

Prvá zložka sa môže vyrábať napr. všetkými známymi metódami, pomocou ktorých sa dosiahne žiadaná charakteristika riadeného uvoľňovania. Môže sa vyrábať v pevnej forme, napr. v tablete (napr. matricovej tablete), potiahnutých časticiach (napr. non-pareilles)) alebo peletách, napr. poťahovaných peletách.

V jednom uskutočnení uvedenej prvej zložky je aktívna látka obsiahnutá v hydrofilnej látke vytvárajúcej pri kontakte s vodou gélovitú látku, ktorá môže byť napr. prítomná v pomere 10 až 50 % hmotnostných, napr. 15 až 45 % hmotnostných prvej zložky, napr. vo forme tabletovej zmesi s riadeným uvoľňovaním, napr. matricovej tablety.

V tabletových zmesiach je možné používať bežne používané látky tvoriace hydrofilný gél a je možné odkázať na rozsiahlu literatúru o vhodných látkach, pozri obzvlášť Fiedlerov „Lexicon der Hilfstoffe", 4^{th} Edition, ECV Aulendorf 1996 a Wadeov a Wellerov (Editori) „Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1994) na ktorých obsah sa tu odkazuje.

Substancie tvoriace hydrofilný gél, ktoré sa môžu výhodne

použiť na prvú zložku, zahŕňajú jednu alebo viacero prírodných, čiastočne alebo úplne syntetických, aniónových alebo výhodne neiónových hydrofilných gúm, látky na báze modifikovanej celulózy alebo bielkovinovej vodnej látky ako napr. arabská guma, tragakant, guma z lusku svätojánskeho chleba, guarová guma, karayová guma, agar, peptín, karagén, rozpustné a nerozpustné algináty, metylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, nátrium karboxymetylcelulóza, karboxypolymetylén, želatína. Výhodne sa používa celulóza, ktorá obsahuje metylcelulózu, hydroxypropylcelulózu a obzvlášť hydroxypropylmetylcelulózu a nátrium karboxymetylcelulózu.

Obzvlášť výhodné látky tvoriace hydrofilný gél, ktoré sa môžu použiť na prvú zložku, obsahujú viskózne hydrofilné napučiavajúce látky, napr. látky s viskozitou v rozsahu 10 000 až 200 000 mPa.s, napríklad 50 000 až 150 000 mPa.s, napríklad 100 000 mPa.s. Výhodnou napučiavajúcou látkou, ktorá sa môže použiť, je hydroxypropylmetylcelulóza, napríklad Metocel, napríklad K100M (100 000 mPa.s/2 % vodný roztok pri 20 °C) s obsahom metoxylu napríklad 15 až 30 %, napríklad 19 až 24 %, a obsah hydroxypropylu napríklad 5 až 15 %, napríklad 7 až 12 %. Napučiavajúce látky s odlišnou viskozitou sa môžu pripraviť podľa literatúry Wade a Weller (Ed.) „Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1994).

Hmotnostný podiel látky tvoriacej hydrofilný gél v zmesi môže byť 10 až 50 %, napríklad 25 až 50 %, výhodne 40 %.

Citovaná prvá zložka môže obsahovať 3 až 20 %, napríklad 5 až 15 %, napríklad 6 až 13 % hmotnostných aktívnej látky, napríklad hydrogentartarátu rivastigmínu (hta).

Taktiež môže byť vhodné pridať v prvej zložke aspoň jeden z ďalších rozpustných alebo nerozpustných farmaceutických inertných nosičov ako riedidiel tabliet, ako je síran vápenatý, fosforečnan vápenatý, laktóza, manitol, sacharóza. Napr. sa môže

pridať mikrokryštalická celulóza v granulovanom prášku a/alebo jemnom prášku, napríklad 10 až 50 %. V prvej zložke môže byť prítomná mikrokryštalická celulóza v jemnom prášku, napríklad v rozsahu od 20 do 50 %, napríklad 30 až 40 % hmotnostných a mikrocelulózový granulovaný prášok v rozsahu od 10 až 40 %, napríklad 20 až 30 % hmotnostných prvej zložky.

Môže byť prítomná najmenej jedna klzná látka, napríklad dispergovaný oxid kremičitý, mastenec, v rozsahu 0,1 až 1 % hmotnostné prvej zložky a najmenej jedna tabletka mazadla, napr. stearátu horečnatého, kyseliny stearovej, hydrogenovaného ricínového oleja, polyetylénglykolu, môže byť prítomná v rozsahu 0,1 až 1 % hmotnostného prvej zložky, výhodne 0,5 %.

Prvá zložka v tomto špecifickom uskutočnení môže napríklad obsahovať nasledujúcu aktívnu látku, napr. rivastigmín, s nasledujúcou uvoľňovacou charakteristikou vo vode alebo umelých žalúdočných šťavách (napr. 0,1 M HCl):

Čas (minúty)	Množstvo (percentá)
30	28-35
60	40-55
120	57-75
180	70-90
240	80-95
300	88-98
360	>92

V ďalšom uskutočnení prvej zložky je aktívna látka obsiahnutá ako potiahnutá častica obsahujúca difúzny poťah. Poťah sa môže upraviť tak, aby umožňoval riadené uvoľňovanie aktívnej látky. Je možné použiť bežne používané poťahovacie prostriedky. Tieto poťahy môžu obsahovať ďalšie spojivá, mazadlá, klzné látky, stabilizačné činidlá, plnivá alebo riedidlá, detergenty a podobne. Ako dezintegračné činidlá možno obzvlášť spomenúť CMC-Ca, CMC-Na, sieťovaný PVP (Crospovidone, Polyplasdone z Kollidonu XL), algínovú kyselinu, nátrium alginát

a guarovú gumu, najvýhodnejšie sieťovaný PVP, Crospovidone, sieťovanú CMC a Ac-Di-Sdol.

Ako spojivá používané v týchto poťahoch možno obzvlášť spomenúť polysacharidy, napr. zemiakový škrob, pšeničný škrob, kukuričný škrob, hydroxypropylmetylcelulózu, napr. výrobky známe pod registrovanou ochrannou známkou Avicel®, Filtrak®, Heweten® alebo Pharmacel®.

Jadrá, ktoré sa môžu výhodne používať na prvú zložku, sú inertné a vo vode rozpustné. Majú obvykle priemer okolo 0,5 až 1,5 milimetra.

Poťahy, ktoré sa môžu použiť na prvú zložku, môžu obsahovať napríklad derivát celulózy, ktorý sa môže napr. aplikovať ako film. Je možné použiť bežné celulózové poťahy a odkázať sa na rozsiahlu literatúru o vhodných látkach riadiacich difúziu.

Ako celulózový poťah prvej zložky sa výhodne môže použiť poťah obsahujúci etylcelulózu a hydroxypropylmetylcelulózu (ďalej HPMC).

Molekulová hmotnosť etylcelulózy má výhodne hodnotu 10 000 až 15 000 000, napr. 50 000 až 1 000 000, napr. 75 000 až 80 000. Výhodne je celulóza substituovaná 2 až 3 etoxylovými skupinami na jednotku sacharidu. Výhodne má obsah etoxyskupín 44 až 51 %.

Etylcelulóza použitá v príkladoch je výhodne etylcelulóza N10 Brand Aqualon® N10 (dostupná od Dow Chemicals Company).

Hydroxypropylmetylcelulóza má výhodne viskozitu od 1 do 10 mPa.s, napr. 2 až 8 mPa.s. Jej molekulová hmotnosť je výhodne od 10 000 do 1 500 000 daltonov, napr. 100 000 až 1 000 000, napr. 300 000 až 800 000. Výhodne to je celulóza substituovaná etylovými a hydroxypropylovými skupinami.

Hydroxypropylmetylcelulóza má výhodne viskozitu 3 mPa.s až

5 mPa.s.

Častice môžu mať difúzny poťah obsahujúci výhodne etylcelulózu a hydroxypropylmetylcelulózu, napr. v pomere od 15:1 do 1:1, napr. z 9:1 do 1:1, napr. z 8:1 do 2:1, napr. zo 7:1 do 3:1.

Častice môžu obsahovať poťah liečiva (aktívne látky) výhodne obsahujúce hydroxypropylmetylcelulózu. Poťah liečiva môže obsahovať 50 až 90 % hmotnostných z uvedenej aktívnej látky, napr. rivastigmínu, napr. 50 až 80 % hmotnostných rivastigmínu. Obsah liečiva môže tvoriť napr. 3 až 15 % jadra.

Pomer liekového poťahu a difúzneho poťahu je typicky 3:1 až 1:1.

Pokiaľ je to potrebné, môže byť medzi difúznym poťahom a liekovým poťahom ochranný povlak. Ten môže obsahovať hydroxypropylmetylcelulózu alebo etylcelulózu. Pomer medzi ochranným poťahom a difúznym poťahom môže byť napr. 1:1 až 1:10, napr. 1:2 až 1:8.

Vo filmovom poťahu môže byť prítomných 10 až 70 % hmotnostných oxidu kremičitého.

Prvá zložka podľa tohto špecifického uskutočnenia môže napríklad obsahovať jednu alebo viac, napr. všetky z nasledujúcich aktívnych látok, napr. rivastigmín, s nasledujúcou uvoľňovacou charakteristikou vo vode alebo umelých žalúdočných šťavách (napr. 0,1N HCl):

Čas (minúty)	Množstvo (percentá)
30	25-40
60	45-65
120	65-85
180	75-95
240	75-96
300	85-97

360	87-98
420	90-98
480	90-99

Ako ďalší príklad, prvá zložka v tomto špecifickom uskutočnení môže obsahovať nasledujúcu aktívnu látku, napr. rivastigmín, s nasledujúcou uvoľňovacou charakteristikou vo vode alebo umelých žalúdočných šťavách (napr. 0,1N HCl):

Čas (minúty)	Množstvo (percentá)
30	5-25
60	25-45
120	50-70
180	65-80
240	70-90
300	75-95
360	80-90
420	85-95
480	85-95

V ďalšom uskutočnení prvej zložky je aktívna látka obsiahnutá v peletách, napr. extrudovaných peletách, ktoré môžu byť potiahnuté difúznym poťahom, ako sa už opísalo. Pelety môžu obsahovať aktívnu látku napr. rivastigmín, v rovnakej forme ako v časticiach. Ten môže ďalej obsahovať spojivá a riedidlá tu už spomenuté ako síran vápenatý, fosforečnan vápenatý, laktózu, manitol alebo sacharózu.

Prvá zložka podľa tohto špecifického uskutočnenia môže obsahovať napríklad jednu alebo viacero, napr. všetky z nasledujúcich aktívnych látok, napr. rivastigmín, s nasledujúcou uvoľňovacou charakteristikou vo vode alebo umelých žalúdočných šťavách (napr. 0,1N HCl):

Čas (minúty)	Množstvo (percentá)
30	1-40
60	10-60
120	40-80

180	60-90
240	65-95
300	70-99
360	75-99
420	>80

Výhodne môže mať nasledujúcu uvoľňovaciu charakteristiku:

Čas (minúty)	Množstvo (percentá)
30	1-8
60	15-25
120	45-70
180	75-90
240	92-95
300	95-98
360	97-99
420	>99

Vynález sa ďalej týka perorálnej farmaceutickej kompozície s riadeným uvoľňovaním zloženej z terapeuticky účinnej dávky Rivastigmínu a farmaceuticky prijateľných inertných nosičov, napr. prvej zložky (ďalej ako farmaceutickej zmesi podľa vynálezu).

Vynález sa ďalej týka perorálnej farmaceutickej kompozície s riadeným uvoľňovaním obsahujúcej terapeuticky účinnú dávku Rivastigmínu, kde 50 až 95 %, napr. 50 až 80 %, 60 až 90 %, 70 až 95 % rivastigmínu sa uvoľní do vody alebo telových tekutín, napr. umelých žalúdočných štiav, počas 3 hodín (ďalej označované ako farmaceutické kompozície podľa vynálezu).

Čas oneskorenia druhej zložky je možné presne stanoviť, napr.:

podľa typu a množstva vo vode rozpustnej prísady v jadre,

podľa priepustnosti voči vode a počtu potiahnutého filmu (potiahnutých filmov) nanesených na druhej zložke,

podľa mechanickej pevnosti filmu, t.j. elasticity a pevnosti

v roztrhnutí,

podľa typu a množstva napučiavajúceho inertného nosiča obsiahnutého v jadre.

Vhodným poťahom pre druhú zložku môže byť polopriepustná membrána adaptovaná tak, aby umožnila prienik vody (v praxi zažívacích štiav) do jadra a bránila úniku rozpustenej aktívnej látky von z jadra.

Voda je nasávaná polopriepustnou membránou takou rýchlosťou, ktorá môže byť riadená zložením membrány. Voda, ktorá penetrovala do jadra, rozpustí aspoň časť aktívnej látky. Tým vzniká osmotický tlak. Čím je vyšší tlak, tým väčšie množstvo molekúl alebo iónov prechádza do roztoku, pokiaľ nevznikne nasýtený roztok pri normálnych podmienkach.

V jednom uskutočnení po penetrácii vody alebo telovej tekutiny, sa môže pôsobením aktívnej látky samotnej, napr. rivastigmínu, vytvárať osmotický tlak, ktorý ako dôsledok taktiež vyvoláva napučiavanie napučiavajúceho inertného nosiča. Viac-menej sa môže pridať nosič, aby vytváral potrebný osmotický tlak. Týmto spôsobom sa môže dosiahnuť osmotický tlak potrebný na indukovanie riadiaceho princípu druhej zložky takým spôsobom, že telová tekutina vstupujúca na vyrovnanie osmotického gradientu vytvára potrebné napučiavanie napučiavajúceho nosiča (dezintegračného činidla) a po určitom čase oneskorenia rozpad alebo rozlomenie filmového poťahu umožní uvoľnenie aktívnej látky. Prípadným pridaním vo vode rozpustného nosiča do jadra tablety sa môže druhá zložka produkovať spôsobom takmer nezávislým od pH, t.j. nezávisle od koncentrácie vodíkových iónov a hydroxylových iónov a/alebo nezávisle od ďalších iónov, ako fosfátových iónov a taktiež nezávisle od enzýmov, napr. v zažívacom trakte.

Vhodné polopriepustné membrány pre vrstvičku filmu zahŕňajú polopriepustné membrány opísané v literatúre, napr. v US paten-

toch 3,916,899 a 3,977,404, ktoré sú vhodné na prienik vody (telovej tekutiny) a nie na prienik rozpustenej aktívnej látky a sú teda vhodné na vznik osmózy. Je možné, napríklad, používať umelo vyrábané membrány, ktoré sú zložené z acetátu celulózy, triacetátu celulózy, acetátu agaru, acetátu amylózy, acetátu etylkarbamátu celulózy, acetátu ftalátu celulózy, acetátu metylkarbamátu celulózy, acetátu sukcinátu celulózy, acetátu dimetylaminoacetátu celulózy, acetátu etylkarbonátu celulózy, acetátu chlóracetátu celulózy, acetátu etyloxátu celulózy, acetátu metylsulfonátu celulózy, acetátu butylsulfonátu celulózy, éteru celulózy, acetátu propionátu celulózy, acetátu dietylaminoacetátu celulózy, acetátu oktanoátu celulózy, acetátu laurátu celulózy, metylcelulózy, acetátu *p*-toluénsulfonátu celulózy, hydroxylovaného etylénvinylacetátu, acetátu butyrátu celulózy a ďalších derivátov acetátu celulózy. Ďalšími vhodnými polopriepustnými membránami sú taktiež hydroxypropylmetylcelulóza a polymérne epoxidy, kopolyméry alkylénoxidov a alkylglycidyléterov, polyglykolov alebo deriváty polymliečnej kyseliny a ich ďalšie deriváty. Ďalej je možné použiť zmesi, napr. akrylátov nerozpustných vo vode, napr. kopolymér etylakrylátu a metylmetakrylátu.

Na tvorbu filmu pre druhú zložku sú všeobecne vhodné všetky polopriepustné membrány, ktoré sú opísané v literatúre a ktoré prepúšťajú vodu.

Poťahovanie, napr. tabliet, alebo napr. zlisovaných tabliet, častíc jadra alebo peliet, filmom obsahujúcim napr. polopriepustnú membránu so žiadanou hrúbkou, sa môže uskutočňovať vo fluidných lôžkach, poťahovacích panviciach alebo sa potiahnutie dá dosiahnuť napr. tabletovacími strojmi (za sucha poťahované tablety).

Druhá zložka môže byť taktiež napríklad obsiahnutá v kapsulách, napr. želatínových kapsulách obsahujúcich účinnú látku, napr. rivastigmín, napučiavajúci inertný nosič, prípadne

vo vode rozpustný nosič a ďalšie inertné látky, ako sú práškové mazadlá a činidlá na predĺžené uvoľňovanie a je potiahnutá polopriepustnou membránou vo forme filmu.

Výhodné filmy, ktoré možno použiť ako druhý poťah druhej zložky, zahŕňajú membrány, ktoré sú priepustné alebo polopriepustné voči vode alebo telovej tekutine, napr. membrány s predĺženým uvoľňovaním opísané v literatúre. Tento druhý filmový poťah sa môže aplikovať rovnakým spôsobom ako prvý film.

Druhý filmový poťah druhej zložky výhodne obsahuje etylcelulózu, napr. Ethylcellulose Brand Aqualon® N10 (dostupný od Dow Chemicals Company).

Druhý filmový poťah sa môže aplikovať, napr. rozprašovaním roztoku vhodných polymérov, napr. roztokov Ethylcellulose a HPMC 5 cps v hmotnostnom pomere napr. 15:1 až 1:1, napr. 9:1 až 1:1, napr. 8:1 až 2:1, napr. 7:1 až 3:1. Podľa ďalšej alternatívy poťahovania sa môže druhý film aplikovať v pomere vhodných polymérov, napr. v pomere Ethylcellulose k HPMC, napr. 3:1 až 1:1, napr. 2:1 až 1:1, napr. 1,5:1.

Etylcelulóza má výhodne molekulovú hmotnosť 10 000 až 15 000 000 daltonov, napr. 50 000 až 1 000 000, napr. 75 000 až 8 000. Jedná sa výhodne o celulózu substituovanú asi 2 až 3 etoxyskupinami na jednotku sacharidu. Obsah etoxyskupín je výhodne 44 až 51 %.

Hydroxypropylmetylcelulóza má výhodne viskozitu od 1 do 10 mPa.s, napr. 2 až 8 mPa.s, výhodne 3 mPa.s alebo 5 mPa.s. Jej molekulová hmotnosť je výhodne od 10 000 do 1 500 000 daltonov, napr. 100 000 až 1 000 000, napr. 300 000 až 800 000. Jedná sa výhodne o celulózu substituovanú skupinami etyl a hydroxypropyl.

Vo výhodnom uskutočnení je hmotnostný pomer medzi prvým a druhým filmom aplikovaným na druhú zložku 20:1 až 1:5, napr. 15:1 až 1:1, napr. 10:1 až 2:1.

Vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu hrúbka filmu druhej zložky môže byť v rozsahu od 50 do 800 mikrometrov (µm), napr. 100 až 600 µm. Výhodná hrúbka filmu pre zložku s jedným filmom je v rozsahu od 300 do 500 µm, napr. 350 až 400 µm. Pre druhú zložku s dvoma filmami je výhodná hrúbka filmu v rozsahu od 100 do 300 µm, napr. 150 až 200 µm.

Povaha a množstvo inertného nosiča a aktívnej látky druhej zložky (s výnimkou filmových poťahov, ktoré prasknú) môžu byť rovnaké alebo iné ako pre prvú zložku.

Vhodnými napučiavajúcimi nosičmi alebo dezintegračnými činidlami v druhej zložke môžu byť inertné látky, ktoré po kontakte s vodnými kvapalinami rýchlo napučia, napr. algínová kyselina a jej deriváty, agar-agar, mikrokryštalická alebo mikrojemná celulóza, metylcelulóza, zosieťovaná karboxymetylcelulóza, karboxymetylovaný škrob, modifikovaný škrob, zosieťovaný polyvinylpolypyrolidón, koloidný oxid kremičitý, vysokomolekulárne polyméry na báze etylénoxidu, bentonit, Veegum, montmorilonit, sušená citrusová dužina, xylány a taktiež katiónové a aniónové ionomeniče ako cholestyramíny.

Ďalšie inertné substancie, ktoré sa môžu použiť v procese napučiavania druhej zložky, sú nosiče rozpustné vo vode (osmózu indikujúce látky), napr. látky, ktoré nedráždia membrány žalúdočných a črevných slizníc, napr. anorganické alebo organické soli, ako chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, dusičnan sodný a octan sodný, alebo taktiež kyseliny ako kyselina vínna, citrónová alebo taktiež jantárová, a taktiež sacharidy, obzvlášť napr. manitol, glukóza, fruktóza, laktóza a dextránové zlúčeniny s rôznou molekulovou hmotnosťou. Množstvo nosiča sa môže meniť od zlomku do mnohonásobku množstva použitého rivastigmínu.

Mazadlami, ktoré môžu byť eventuálnym ďalším inertným nosičom druhej zložky, môžu byť napr. stearát horečnatý, silikónový aerogél, mastenec, stearová kyselina, hydrogenovaný

ricínový olej, polyetylénglykol (PEG).

Prípadnými prísadami pre druhú zložku môžu byť, napr. antioxidanty, napr. α-tokoferol alebo butylovaný hydroxytoluén (BHT).

Prípadnými prísadami filmového poťahu druhej zložky môžu byť napr. pigmenty ako farebné oxidy železa alebo oxidu titaničitého a/alebo ochucovadlá, napr. sladidlá, napr. sacharín, cyklamát sodný alebo cukor.

Druhý komponent sa výhodne skladá z napr. (% hmotnostné):

Jadro	
Rivastigmín hta	0,5 až 25 %
chlorid sodný	10 až 35 %
Avicel PH 102	5 až 25%
PVPP-XL	20 až 70 %
α-tokoferol	0,01 až 5 %
Aerosil 200	1 až 15 %
stearát horečnatý	0,1 až 5 %
Prvý poťah	
acetát celulózy	1 až 20 %
HPMC	0,1 až 1 %
Druhý poťah	
Etylcelulóza	0,5 až 10 %
HPMC	0,1 až 2 %

Vynález sa ďalej týka farmaceutickej kompozície zloženej z jadra potiahnutého dvoma filmami, kde prvý vnútorný film aplikovaný priamo na uvedené jadro je film polopriepustný voči vode alebo telovým tekutinám a obsahujúci acetát celulózy, napr. celulózy E320 alebo 398-10, a kde druhý vonkajší film je film prepúšťajúci vodu alebo telové tekutiny obsahujúce etylcelulózu, napr. Etylcelulózu N10.

Zmieňovanými jadrami obsahujúcimi aktívnu látku, napr. rivastigmín, a inertné nosiče, môžu byť napr. lisované tablety, kapsule a pelety obvyklé ako galeniká a môžu sa vyrábať známymi postupmi. Hmota tabliet sa môže vyrábať napr. zmiešaním aktívnych látok, dezintegračných činidiel a ďalších prísad, ako nosičov, mazadiel a podľa eventuálnych požiadaviek prísad s predĺženým uvoľňovaním. Výroba lisovaných tabliet sa môže uskutočňovať napr. tabletovacími strojmi známymi na prípravu, napr. guľatých, tyčinkovitých lisovaných tabliet a peliet, a kapsúl, ktoré sú plnené na bežných plniacich strojoch.

Používanými nosičmi s predĺženým uvoľňovaním môžu v podstate byť inertné látky a ich zmesi nerozpustné vo vode, napr. tuky, okrem iného mastné alkoholy, napr. cetylalkohol, stearylalkohol a cetostearylalkohol; glyceridy, napr. glyceryl monostearát alebo zmesi mono-, di- a triglyceridov rastlinných olejov; hydrogenované oleje, ako hydrogenovaný ricínový olej alebo hydrogenovaný bavlníkový olej; vosky, napr. včelí vosk alebo karnaubský vosk; tuhé uhľovodíky, napr. parafín alebo minerálne vosky; mastné kyseliny, napr. stearová kyselina; niektoré deriváty celulózy, napr. etylcelulóza alebo acetylcelulóza; polyméry alebo kopolyméry ako polyalkylény, napr. polyetylén, polyvinylzlúčeniny, napr. polyvinylchlorid alebo polyvinylacetát a kopolyméry vinylchloridu a vinylacetátu a kopolyméry s krotónovou kyselinou alebo polyméry a kopolyméry akrylátov a metakrylátov, napr. kopolyméry etylakrylátov a metylakrylátov.

Na dosiahnutie požadovaného účinku môže odborník v danom odbore použiť ďalšie inertné látky uvedené pred týmto. Je potrebné odkázať sa na rozsiahlu literatúru o publikovaných vhodných inertných látkach obzvlášť v knihách Friedlerovej „Lexikon der Hilfsstoffe" 4th Edition, ECV Aulensdorf 1996 a „Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade and Weller (Eds.) (1994), na ktorých obsah sa tu odkazuje.

Ako sa už na začiatku uviedlo, uvoľňovanie, ktoré je potreb-

né uskutočňovať v rôznych časových intervaloch, môže byť presne riadené zložením a hrúbkou vrstvy poťahu (filmu) použitého na druhú zložku, mechanickou pevnosťou a elasticitou a eventuálne množstvom a napučiavacou schopnosťou napučiavajúcej alebo dezintegrujúcej látky.

Podľa vynálezu, druhá zložka, napr. s jedným filmom, môže mať jednu alebo viacero, napr. všetky nasledujúce uvoľňovacie charakteristiky vo vode:

Čas (minúty)	Množstvo (percentá)
0	0-1
120	0-1
180	0-1
240	0-85
300	0-97
360	>99,5

Podľa vynálezu, druhá zložka, napr. s dvoma filmami, môže mať jednu alebo viacero, napr. všetky nasledujúce uvoľňovacie charakteristiky vo vode:

Čas (minúty)	Množstvo (percentá)
0	0-1
120	0-1
180	0-1
240	0-85
300	0-97
360	0-99,5
420	0-100
480	70-100
540	75-100
600	85-100
660	90-100
720	>50

Čas rozpadu môže viesť k uvoľneniu 85 % alebo viac, napr. 90 %, aktívnej látky druhej zložky počas 30 minút.

Farmaceutická kompozícia podľa vynálezu výhodne obsahuje 0,5 až 25 %, napr. 1 až 10 %, napr. 2 až 5 % hmotnostných rivastigmínu z celkovej zmesi kompozície.

Farmaceutické kompozície podľa vynálezu sú užitočné v známych indikáciách konkrétnej aktívnej látky v nich obsiahnutých.

Presné množstvá dávok aktívnej látky a jej formulácií na podávanie závisí od mnohých faktorov, napr. od ochorenia, ktoré sa má liečiť, od žiadanej doby liečenia a rýchlosti uvoľňovania aktívnej látky.

Množstvo aktívnej látky a rýchlosť jej uvoľňovania sa môže napríklad stanoviť na základe známych techník *in vitro* alebo *in vivo*, určujúcich ako dlho zotrváva určitá koncentrácia aktívnej látky v krvnej plazme na prijateľnej úrovni na dosiahnutie terapeutického efektu.

Rivastigmín sa môže používať napríklad v dávkach v rozsahu od 1 mg do 12 mg aktívnej látky za deň pre 70 až 75 kg hmotnosti cicavca, napr. človeka, a v štandardných modeloch na zvieratách. Je možné pozorovať prekvapivo zvýšenú toleranciu rivastigmínu poskytnutou kompozíciou pri štandardných testoch na zvieratách a pri klinických skúškach.

Farmaceutické kompozície podľa vynálezu sa podávajú, napr. orálne, jedenkrát denne, ak sú prítomné dve dávky aktívnej látky a dvakrát denne, ak je prítomná druhá dávka aktívnej látky.

V ďalšom aspekte sa vynález týka použitia aktívnej látky, napr. rivastigmínu, a prísad definovaných pred týmto pri výrobe liečiva na liečbu pacientov, napr. s miernou až strednou demenciou Alzheimerovho typu, perorálnym podávaním jedenkrát denne.

Vynález je objasnený na nasledujúcich príkladoch, ktoré sú

iba ilustratívne a nijako neobmedzujú rozsah a predmet vynálezu. Pokiaľ to nie je inak vyjadrené, diely sú diely hmotnostné. Teplota je udaná v stupňoch Celzia.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava prvej zložky

Prvú zložku je možné vyrábať obvyklým spôsobom zmiešaním zložiek. Ďalej sú uvedené príklady špecifických foriem prvej zložky umožňujúce rôzne uvoľňovacie profily aktívnej látky v nej obsiahnutej.

Príklad 1

Prvá zložka vo forme matricových tabliet

Výsledná zmes môže byť v práškovej forme, ktorú je možné lisovať do formy tablety v obvyklých tabletovacích strojoch pri lisovacom tlaku napr. 13,9 až 110,32 MPa (139 až 1103,2 bar).

A. Príprava granulátu

Zložky:

- rivastigmín, napr. hta
- mikrokryštalická celulóza, napr. jemný prášok
- purifikovaná voda na rozpúšťanie liečiv

Rivastigmín hta sa rozpustí v 10 až 20 %, napr. 16,3 % hmotnostných prečistenej vody z celkovej hmotnosti granulátu a roztok sa mieša do vyčírenia. Možno použiť kotvový miešač so 150 až 200 $ot.min^{-1}$ napr. 180 $ot.min^{-1}$, počas 10 až 20 minút, napr. 15 minút.

Jemný prášok mikrokryštalickej celulózy sa preoseje, napr. ručným alebo vybračným sitom oddeleným prepážkou s priemerom ôk

napr. 1600 mikrometrov a s priemerom drôtu, napr. 500 mikrometrov, do nádoby, napr. Collete Gral® 10, šmykového mixéra.

Pri nastavení mixéra I a nastavení sekacieho noža I sa prášok granuluje za mokra v šmykovom mixéri spoločne s vodným roztokom substancie liečiva (granulačný roztok), ktorý sa pridáva rýchlosťou 0,5 až 1 $l.min^{-1}$, napr. 0,75 $l.min^{-1}$.

Rozpúšťacia nádoba (použitá na prípravu granulačného roztoku) sa opláchne prečistenou vodou a oplachovacia kvapalina sa pridáva pri nastavení mixéra I a nastavení sekacieho noža I rýchlosťou 0,5 až 1 $l.min^{-1}$, napr. 0,75 $l.min^{-1}$.

Nastavenie sekacieho noža sa potom zvýši na II a mixuje sa približne 1 minútu. Granulácia sa zastaví a stena nádoby Collete Gral® sa očistí. Vlhký granulát sa mixuje ďalšiu minútu pri nastavení mixéra I a nastavení sekacieho noža II.

Vlhký granulát sa potom usuší, napr. prevedením zo šmykového mixéra do misky sušičky s fluidným lôžkom a privádza sa vzduch s teplotou 40 až 60 °C, napr. 50 °C, tak dlho, pokiaľ strata sušením nedosiahne 2,5 až 5 % (čo zodpovedá teplote produktu cca 31 °C).

Sušený granulát sa potom rozdrví, napr. prechodom cez oscilátor so sitom (napr. s priemerom ôk 800 mikrometrov a priemerom drôtu 320 mikrometrov) do zásobníka spádového mixéra (napr. Turbula® T10A).

B. Príprava tabletovacej zmesi

Zložky:

- hydroxypropylmetylcelulóza K100M
- mikrokryštalická celulóza, napr. granulovaný prášok
- vysoko dispergovaný oxid kremičitý

Granulovaný prášok mikrokryštalickej celulózy (MCC, hydroxy-

propylmetylcelulóza a oxid kremičitý sa môžu ručne predmiešať v plastovom vreci alebo v spádovom mixéri približne dve minúty. Oxid kremičitý sa môže dispergovať do HPMC a MCC, aby sa znížilo akékoľvek odprašovanie počas nasledujúceho stupňa preosievania.

Predzmes sa môže preosiať cez sito (alebo vibračné sito). Používaná šírka ôk môže byť napr. 800 mikrometrov a priemer drôtu 320 mikrometrov.

Suchá predzmes sa môže previesť do zásobníka spádového mixéra (napr. Turbula® T10A) a zmiešať s granulátom až kým sa dosiahne 100 obrátok, napr. 20 ot.min^{-1} počas 5 minút.

Stearát horečnatý sa môže ručne predmiešať s približne 10 dielmi suchej predzmesi v plastovom vreci alebo v spádovom mixéri počas asi dvoch minút. Stearát horečnatý sa môže dispergovať, aby sa zabránilo spätnej aglomerácii po nasledujúcom stupni preosievania.

Predzmes stearátu horečnatého sa prevedie napr. do zásobníka spádového mixéra (napr. Turbula® T10A) obsahujúceho zvyšok predzmesi a celá tabletová zmes sa mieša až kým sa dosiahne 100 obrátok, napr. 20 ot.min^{-1} počas 5 minút.

C. Tabletovanie

Tablety sa tvoria lisovaním, napr. na excentrickom jednodiernom tabletovacom stroji (napr. Comprex®) alebo na rotačnom tabletovacom lise (napr. Betapress®, Korsch® PH250) s použitím 6 mm raznice (kruhovej, konvexnej, skosené okraje).

Nasledujúce nijako neobmedzujúce príklady uskutočnenia prvej zložky, ktorá sa môže pripraviť tak ako je uvedené pred týmto, sú uvedené v tabuľke ďalej:

Kompozícia č.	1	2	3
rivastigmín hta (mg)	7,2	7,2	7,2
mikrokryštalická celulóza jemný prášok (mg)	25,95	25,95	25,95

hydroxypropylmetylcelulóza K100 M (mg)	18,75	22,50	30,05
mikrokryštalická celulóza granulovaný prášok (mg)	22,35	18,60	11,05
stearát horečnatý (mg)	0,375	0,375	0,375
oxid kremičitý (mg)	0,375	0,375	0,375
Celková hmotnosť	75 mg	75 mg	75 mg

Kompozícia č. 1, 2 a 3 poskytuje po rozpustení vo vode nasledujúci uvoľňovací profil:

Kompozícia 1:

Čas (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Uvoľnenie liečiva (%)	29,3	42,6	60,5	73,3	82,6	89,4	93,5	96,4	97,8

Kompozícia 2:

Čas (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Uvoľnenie liečiva (%)	33	51,9	72,6	84,5	92,3	96,8	98,9	99,9	100

Kompozícia 3:

Čas (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Uvoľnenie liečiva (%)	32,1	46	64,3	77,6	85,5	91,7	95,1	97,2	97,8

Príklad 2

Prvá zložka vo forme potiahnutých častíc

Postup prípravy roztoku filmov je uvedený ďalej. Vynález bude ilustrovať nijako neobmedzujúci príklad zloženia získaný podľa tohto postupu.

A. Zložky

Zložky na prípravu roztokov filmov sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Zložka	Poznámka	Dodávateľ
Rivastigmín hta	rivastigmín hydrogen-	Novartis

	tartarát	
Non-pareilles	sférický cukor 0,85-1,0 mm (USP)	H.G. Werner
HPM-celulóza 3	Hydroxypropylmetyl-celulóza 3 mPa.s	Shin-Etsu Chemicals Co. Ltd.
Etylcelulóza N10	Etylcelulóza N10	Dow Chemicals Company
HPM-celulóza 5	Hydroxypropylmetyl-celulóza 5 mPa.s	Dow Chemicals Company
Aerosil 200	vysoko dispergovaný oxid kremičitý	Degussa AG
stearát horečnatý		FACI SRL
kapsule z tvrdej želatíny	veľkosť 3; telo+viečko: sýto žltá nepriehľadná, CONISNAP 6 jamiek	Capsulgel N.V.

B. Príprava roztokov filmov

Percentá (%) sú vyjadrené ako hmotnostné vzhľadom na pripravený roztok (čistená voda pre 1, 2 a 3).

1. Príprava vodného roztoku HPMC (5 %)

HPMC 3 mPa.s sa disperguje v prečistenej vode v nerezovej nádobe miešaním krížovým miešačom pri 500 ot.min^{-1} približne 2 min. Roztok sa mieša do vyčírenia (30 min) pri rýchlosti 250 ot.min^{-1}. Získaný roztok sa nechá stáť v nerezovej nádobe 12 h.

2. Príprava vodného roztoku Rivastigmínu/HPMC filmu

Rivastigmín hta (15 až 25 %) sa rozpustí v roztoku HPMC (3 až 5 %) za miešania (roztok Rivastigmín/HPMC). Vzniknutý roztok sa mieša do vyčírenia (asi 15 min) v nerezovej nádobe (rýchlosť krížového miešača 250 ot.min^{-1}. Potom sa v roztoku Rivastigmín/HMPC disperguje oxid kremičitý za miešania) v nerezovej nádobe (rýchlosť krížového miešača 250 ot.min^{-1}. Vzniknutý roztok sa mieša približne 10 min. V prípade potreby sa môže oxid kremičitý dispergovať v dvoch dieloch roztoku Rivastigmín/HPMC

v trecej miske s tĺčikom pred pridaním zvyšku roztoku.

3. Príprava vodného roztoku HPMC filmu

Oxid kremičitý (1,5 až 3 %) sa disperguje v roztoku HPMC 3 cps (3 až 7 %) za miešania v nerezovej nádobe (rýchlosť krížového miešača 250 ot.min^{-1}). V prípade potreby sa môže oxid kremičitý dispergovať v dvoch dieloch roztoku Rivastigmín/HPMC v trecej miske s tĺčikom pred pridaním zvyšku roztoku.

4. Príprava organického rozpúšťadla

94% Etanol (objemovo) a acetón sa zmiešajú (pomery pozri odstavec 5) počas približne 2 minút v nerezovej nádobe (rýchlosť krížového miešača 250 ot.min^{-1}).

5. Príprava roztoku organického polymérneho filmu

Etylcelulóza N10 (5 až 10 %) a HPMC 5 cps (0,5 až 2 %) sa dispergujú v nerezovej nádobe v organickom rozpúšťadle (acetón (45 až 65 %) a 94 % etanol (35 až 45 %)) počas približne 1 minúty za miešania pri rýchlosti krížového miešača 500 ot.min^{-1} a roztok sa mieša v nerezovej nádobe do vyčírenia približne 30 min (rýchlosť 250 ot.min^{-1}). Roztok sa nechá stáť 12 h.

C. Poťah

1. Vodný poťah

Fluidná sušiareň Glatt WST 5 (veľkosť vsádzky približne 1,5 kg) sa nastaví na požadovanú teplotu vstupného vzduchu (60 °C) a rozprašovacia rýchlosť 15 g.min^{-1} (tlak 0,25 MPa (2,5 bar)) sa nastaví na peristaltickom čerpadle so silikónovou hadicou (vnútorný priemer 4,0 mm). Wurstova kolóna (15 cm) s binárnou rozprašovacou tryskou (priemer 1,0 až 1,2 mm) v strede základného taniera, ktorý rozprašuje v jednom rade s prúdom vzduchu, sa predhreje na 45 °C. Pridajú sa

non-pareilles a vzduchová klapka sa nastaví na prietok vzduchu požadovaný na miernu fluidizáciu non-pareilles (približne 325 $m^3.h^{-1}$). Roztok Rivastigmín/HPMC zo stupňa A sa potom priamo rozprašuje, aby sa minimalizoval oder non-pareilles v inej, ako nerezovej nádobe. Teplota produktu je približne 45 °C.

Potom sa nerezová nádoba a silikónová hadica opláchne roztokom HPMC 3 cps (približne 25 g). Na získanie ochranného poťahu sa vodný roztok HPMC rozprašuje (najskôr oplachovacia kvapalina, potom zvyšok HPMC roztoku). Oceľová nádoba a silikónová hadica sa potom opláchnu čistenou vodou (približne 25 g) a potom sa rozprašuje oplachovacia voda.

2. Organický poťah

Fluidná sušiareň Glatt WST 5 (veľkosť násady približne 1,5 kg) sa nastaví na požadovanú teplotu vstupného vzduchu (50 °C) a rozprašovacia rýchlosť 25 $g.min^{-1}$ (tlak 0,25 MPa (2,5 bar)) sa nastaví na peristaltickom čerpadle so silikónovou hadicou (vnútorný priemer 4,0 mm). Použije sa Wurstova kolóna (15 cm) s binárnou rozprašovacou tryskou (priemer 1,0 až 1,2 mm) v strede základného taniera, ktorý rozprašuje v jednom rade s prúdom vzduchu. Organický roztok sa rozprašuje na odstránenie zvyšku prečistenej vody z hadicového systému a trysiek (aby sa zabránilo kryštalizácii etylcelulózy (roztoku organického polymérneho filmu) v hadiciach). Teplota produktu je približne 40 °C.

Potom sa rozprašuje roztok organického polymérneho filmu. Nerezová nádoba a silikónová hadica sa opláchnu približne 50 g organického rozpúšťadla a oplachovacia kvapalina sa rozpráši. Potiahnuté non-pareilles sa sušia pri teplote vstupného vzduchu 50 °C pokiaľ teplota produktu nestúpne o 2 °C.

Potiahnuté non-pareilles sa sušia manuálne vo Waldnerovej sušiarni (teplota vstupného vzduchu 30 °C) 6 hodín na odstráne-

nie všetkých zvyškov organického rozpúšťadla z poťahu a na odstránenie aglomerátov sa potom preoseje (priemer ôk 1250 mikrometrov a priemer drôtu 400 mikrometrov).

3. Príprava plniacej zmesi kapsule

Stearát horečnatý sa ručne preoseje sitom s priemerom ôk 800 mikrometrov a priemerom drôtu 320 mikrometrov. Preosiaty stearát horečnatý sa potom mieša s potiahnutými guličkami v spádovom mixéri (Turbula 101) pri 20 ot.min^{-1} počas 5 minút, t.j. 100 obrátkach.

4. Plnenie kapsúl

Plniaca zmes kapsule sa napĺňa na automatickom plniacom stroji kapsúl (Zanasi LZ 5) do prázdnych plášťov kapsúl z tvrdej želatíny (CONI-SNAP 6 jamiek, veľkosť 3). Nominálna plniaca hmotnosť je uvedená pred týmto.

Parametre procesu sú nasledujúce:

rýchlosť 3000 kapsúl za hodinu

dávkovač/piest:

- veľkosť # 4

- výška: 12 až 14 mm

vákuum: 70 kPa (0,7 bar)

zásobovací násypník: žiadny

D. Príprava zmesi Exelon MR BID 4,5 MG HKP

Kompozícia sa pripravuje podľa postupu uvedeného pred týmto. Zložky sú uvedené v tabuľke uvedenej ďalej:

Fáza	Zložky	Hm. (mg)	Hm. (mg)
vodná substancia liečiva a roztoku polyméru[1,3] (dávka liečiva)	rivastigmín hta	7,20	7,20
	hydroxypropylmetyl-celulóza 3 mPa.s	1,50	1,50
	vysoko dispergovaný oxid kremičitý	0,75	0,75
	čistená voda	28,50	28,50
vodný roztok polyméru[1,3] (chrániaci poťah)	hydroxypropylmetyl-celulóza 3 mPa.s	1,50	1,50
	vysoko dispergovaný oxid kremičitý	0,75	0,75
	čistená voda	28,50	28,50
roztok organického polyméru[2,3] (difúzny poťah)	etylcelulóza N10	4,05	7,35
	hydroxypropylmetyl-celulóza 3 mPa.s	0,45	3,15
	94 % etanol (v/v)	16,20	37,80
	acetón	24,30	56,70

[1] 5 % roztok HPMC

[2] 10 % roztok polyméru v organickom rozpúšťadle (60 % acetón, 40 % etanol 94 % (objemovo)

[3] 5 % prebytok (strata rozprašovaním)

Zloženie kapsule Exelon MR BID 4,5 mg HKP

Celkové množstvo filmu (% teoretického obsahu kapsule (= 150 mg))		3,0	
Difúzny poťah (etylcelulóza: hydroxypropylmetylcelulóza)		90:10	70:30
Fáza	Zložka	1.	2.
Jadro	non-pareilles (placebo)	134,40	129,15
Poťah 1 (dávka liečiva)	rivastigmín hta	7,20	7,20
	hydroxypropylmetylcelulóza 3 mPa.s	1,50	1,50
	vysoko dispergovaný oxid kremičitý	0,75	0,75

Poťah 2 (ochranný poťah)	hydroxypropylmetylcelulóza 3 mPa.s	1,50	1,50
	vysoko dispergovaný oxid kremičitý	0,75	0,75
Poťah 3 (difúzny poťah)	etylcelulóza N10	4,05	7,35
	hydroxypropylmetylcelulóza 5 mPa.s	0,45	3,15
Mazadlo	stearát horečnatý	0,15	0,15
Celková plniaca váha kapsule		150,75	151,50
	CONISNAP veľkosť 3	49,00	49,00
Celkovo (mg)		199,5	200,50

Získa sa nasledujúci profil uvoľňovania

Čas		30	60	120	180	240	300	360	420	480
Uvoľňovanie liečiva	1.	32,5	55,1	76,4	84,1	88,0	90,6	92,4	93,8	94,9
(% v 0,1N HCl)	2.	15,5	36,3	61,2	72,9	79,7	93,4	86,5	89,1	90,6

E. Koncentrácia dávky

Pre všetky koncentrácie dávok sú použité rovnaké poťahované non-pareilles (s rovnakou náplňou liečiva). Rôzne koncentrácie dávky (1,5 mg až 9 mg) sa získali zmenou plniacej váhy kapsule, ako je to uvedené v tabuľke ďalej.

Koncentrácia dávky	Plniaca hm. kapsule (pribl.)	Veľkosť kapsle
1,5 mg	50 mg	4
3,0 mg	100 mg	3
4,5 mg	150 mg	3
6,0 mg	200 mg	2
9,0 mg	300 mg	2

V prípade potreby sa pre koncentrácie dávky 6,0 mg, 3,0 mg a 1,5 mg môžu pridať placebo non-pareilles, aby sa optimalizoval stupeň naplnenia kapsúl.

Príklad 3

A. Zložky

- Rivastigmín hydrogentartarát

- mikrokryštalická celulóza Avicel® PH-101 (FMC Corporation, Philadelphia, USA)

- laktóza 20 mesh (DMV, Vehgel, Holandsko)

- Etylcelulóza N10 (Dow Chemicals Company, USA)

- Hydroxypropylmetylcelulóza 5 mPa.s (Dow Chemicals Company, USA)

- stearát horečnatý

- kapsule z tvrdej želatíny: veľkosť 3, telo+viečko: sýto žltá nepriehľadná, CONISNAP® 6 jamiek (Capsulgel N.V.)

Množstvo použitých zložiek je uvedené v opise postupu alebo v odstavci G nižšie.

B. Príprava roztokov liečiva a filmu

Percentá uvedené ďalej (%) pre 1, 2 a 3 sú vyjadrené ako hmotnostné vzhľadom na pripravovaný roztok.

1. Príprava vodného roztoku Rivastigmínu

Rivastigmín sa rozpustí vo vode, napr. v nerezovej nádobe za miešania a roztok sa mieša do vyčírenia približne 15 min pri 250 ot.min^{-1} s použitím, napr. krížového miešača. Množstvo vody je asi 39 % suchej hmotnosti jadra, ktoré sa pripravuje podľa postupu uvedeného ďalej.

2. Príprava organického rozpúšťadla

94% etanol (objemovo) a acetón sa zmiešajú (60 % acetón/40 % etanol (94 %)) počas približne 2 minút v nerezovej nádobe (rýchlosť krížového miešača 250 ot.min^{-1}).

5. Príprava roztoku organického polymérneho filmu

Etylcelulóza N10 (8 %) a HPMC 5 mPa.s (2 %) sa dispergujú v organickom rozpúšťadle (90 %) za miešania krížovým miešadlom (rýchlosť 500 ot.min^{-1}) v nerezovej nádobe približne 1 minútu. Roztok sa mieša do vyčírenia približne 30 minút (rýchlosť 250 ot.min^{-1}) v napr. nerezovej nádobe. Roztok sa nechá stáť 12 hodín.

C. Príprava peliet

Laktóza a Avicel® sa predložia do Collette Gral® (10 alebo 25 l) a mixujú sa 2 minúty (zhŕňač pomaly, sekacie nože - pomaly). Do zmesi Avicelu® a laktózy v Collette Grale® sa pridá roztok rivastigmínu so zhŕňačom pri nízkej rýchlosti (sekacie nože vypnuté). Po načerpaní roztoku liečiva do Collette Gral® sa pridá ďalšia voda do toho istého zásobníka na opláchnutie. Množstvo pridanej vody je 18,5 % suchej hmotnosti jadra. Táto voda je prečerpaná do zmesi so zhŕňačom pri nízkej rýchlosti (sekacie nože vypnuté).

Zmes sa granuluje v Collette Gral® asi 15 minút (zhŕňač pomaly, sekacie nože vypnuté). Stroj sa v päťminútových intervaloch vypína a steny nádoby sa zbavia zvyškov. Sekacie nože sa zapnú na nízku rýchlosť na posledné dve až tri minúty. Vlhká hmota sa extruduje na tenké pramienky (parametre: dvojitý skrutkovitý extruder Gabler®, veľkosť sita 1 mm, rýchlosť skrutky 50 min^{-1}, poloha dávkovacieho stroja 1,8, tlak hmoty 1 MPa (10 bar)).

Extrudovaná hmota je sférizovaná, t.j. tvarovaná do peliet použitím vsádzky 3 kg (parametre: sféronizér od Wyss Phamex®, násada v sféronizéri 3 kg, rýchlosť otáčok 870 ot.min^{-1}, doba sférizácie 6 minút).

Vlhké pelety sa sušia (parametre: sušiareň Aeromatic© s fluidným lôžkom, teplota vstupného vzduchu 60 °C, výstupná teplota 47 až 49 °C, strata sušením 2,5 až 3,0 %).

Sušené pelety sa ručne preosejú na odstránenie aglomerátov. Všetko, čo prejde sitom, sa zhromaždí na poťahovanie (veľkosť sita 1600 mikrometrov).

D. Poťahovanie

1. Organický poťah

Na fluidnej sušiarni Glatt© WST 5 (veľkosť vsádzky približne 1,5 kg) sa nastaví teplota vstupného vzduchu (50 °C, 325 $m^3.h^{-1}$) a rýchlosť rozprašovania 25 $g.min^{-1}$ (tlak 2,5 bar) na peristaltickom čerpadle so silikónovou hadicou (vnútorný priemer 4,0 mm). Použije sa Wurstova kolóna (15 cm) s binárnou rozprašovacou tryskou (priemer 1,0 až 1,2 mm) v strede základného taniera, ktorý rozprašuje v jednom rade s prúdom vzduchu. Organické rozpúšťadlo sa rozprašuje na odstránenie zvyšku prečistenej vody z hadicového systému a trysiek (aby sa zabránilo kryštalizácii etylcelulózy (roztoku organického polymérneho filmu) v hadiciach). Teplota produktu je asi 40 °C.

Potom sa rozprašuje roztok organického polymérneho filmu. Nerezová nádoba a silikónové hadice sa opláchnu približne 50 g organického rozpúšťadla etanol/acetón a oplachovacia kvapalina sa rozpráši. Potiahnuté pelety sa dosušia pri teplote vstupného vzduchu 50 °C, pokiaľ teplota produktu nestúpne o 2 °C.

Potiahnuté pelety sa sušia manuálne vo Waldnerovej sušiarni, typ HW 15/2N (teplota vstupného vzduchu 30 °C) 6 hodín na odstránenie všetkých zvyškov organického rozpúšťadla z poťahu a na odstránenie aglomerátov sa potom preosejú (priemer ôk 1600 mikrometrov a priemer drôtu 400 mikrometrov).

E. Príprava plniacej zmesi kapsúl

Stearát horečnatý sa ručne preoseje sitom s priemerom ôk 800 mikrometrov a priemerom drôtu 320 mikrometrov. Preosiaty stearát horečnatý sa potom mieša s potiahnutými peletami v

spádovom mixéri (Turbula 101) pri 20 $ot.min^{-1}$ počas 5 minút, t.j. 100 obrátkach.

F. Plnenie kapsúl

Plniaca zmes do kapsule sa napĺňa na automatickom plniacom stroji kapsúl (Zanasi® LZ 5) do prázdnych plášťov kapsúl z tvrdej želatíny (CONI-SNAP 6 jamiek, veľkosť 3). Nominálna plniaca hmotnosť bola už uvedená (parametre procesu: rýchlosť 3000 kapsúl za hodinu, dávkovač/piest veľkosť #4, výška: 12-14 mm, vákuum: 0,7 bar, zásobovací násypník: žiadny).

G. Zmes Exelonu MR BID 4,5 mg HKP

Zmes sa pripravuje už opísaným postupom.

Celkové množstvo filmu (% celkového obsahu kapsule (=150 mg)) 3,0

Difúzny poťah (etylcelulóza: hydroxypropylmetylcelulóza) 80:20

Fáza	Zložka	Hmotnosť (mg)
Jadro	rivastigmín hta	7,20
	laktóza 200 mesh	60,30
	mikrokryštalická celulóza (Avicel®)	67,5
Difúzny poťah	etylcelulóza N10	3,24
	hydroxypropylmetyl-celulóza 5 mPa.s	0,81
Mazadlo	stearát horečnatý	0,15
Celková hmotnosť náplne kapsule		139,20
	CONISNAP veľkosť 3	49,00
Celkovo (mg)		188,20

Získa sa nasledujúci profil uvoľňovania:

Čas	30	60	120	180	240	300	360	420
Uvoľňovanie liečiva (% v 0,1N HCl)	4,2	21,9	57,8	84,8	94,5	97,9	99,4	99,9

H. Koncentrácia dávky

Pre všetky koncentrácie dávok sú použité rovnaké pelety (s rovnakou náplňou liečiva). Rôzne koncentrácie dávky (1,5 mg až 9 mg) sa získali zmenou hmotnosti náplne kapsule, ako je to uvedené v tabuľke ďalej.

Koncentrácia dávky	Hmotnosť náplne kapsule (pribl.)	Veľkosť kapsule
1,5 mg	46,4 mg	4
3,0 mg	92,8 mg	3
4,5 mg	139,2 mg	3
6,0 mg	185,6 mg	2
9,0 mg	278,4 mg	2

V prípade potreby sa pre koncentrácie dávok 6,0 mg, 3,0 mg a 1,5 mg môžu pridať placebo pelety, aby sa optimalizoval stupeň naplnenia kapsúl.

Príprava druhej zložky

Druhá zložka sa môže vyrábať obvyklým spôsobom zmiešaním jednotlivých zložiek, napr. na získanie poťahovaných častíc alebo peliet ako pre prvú zložku a potom aplikáciou jedného alebo viacerých filmov poťahu ako je to opísané pred týmto.

Príklad 4

Druhá zložka vo forme matricových tabliet potiahnutých jedným filmom

Druhá zložka obsahujúca 4,8 mg rivastigmínu hta totožného s rivastigmínom v lisovanom jadre sa potiahne vhodným filmom. Tento systém, ktorý po vložení do vodných kvapalín uvoľňuje rivastigmín po vopred stanovenej dobe, sa môže vyrábať nasledujúcim spôsobom:

A. Príprava jadra

Hmota 5000 jadier sa pripravuje nasledujúcim spôsobom. 24 g

rivastigmínu hta sa rozpustí v 1000 g prečistenej vody. Do mixovacieho a granulačného stroja, napr. Diosana®, sa predloží 400 g Polyplasdonu (sieťovaného polyvinylpolypyrolidónu) a 221 g chloridu sodného. Táto zmes sa mixuje 5 minút a k nej sa pomaly pridá roztok rivastigmínu hta a granuluje sa za vlhka. Vlhká hmota sa preoseje 2 mm sitom a suší sa v sušiarni s fluidným lôžkom pri 60 °C. Po vysušení sa granule preosejú sitom 1 mm. Granule sa odvážia a miešajú s príslušným množstvom silikagélu, napr. Aerosil 200® a mikrokryštalickou celulózou v spádovom mixéri (Turbula® mixér) a lisujú sa, ako je uvedené pred týmto, na jadrá, každé s celkovou hmotnosťou 178 mg. V lisovacom stroji s jedinou raznicou je možné použiť 8 mm konkávnu raznicu (R=12), napr. Kilian EKO®.

B. Príprava laku filmu:

4000 lisovaných jadier sa poťahuje polopriepustným filmom (alebo membránou), ktorého zloženie je uvedené ďalej, s použitím procesu s fluidným lôžkom v prúde vzduchu, napr. Glatt-Wurster:

acetát celulózy 32 % acetyl	139,5 g
acetát celulózy 39,8 % acetyl	145,5 g
hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC)	15,0 g
dichlórmetán	6750,0 g
metanol	750,0 g

Filmový poťah (polopriepustný membránový poťah) sa prevedie organickým lakom uvedeným pred týmto obsahujúcim 4 % tuhej zložky filmu v zmesi rozpúšťadiel dichlórmetán a metanol. Namiesto zmesi dichlórmetán/metanol je možné však taktiež použiť inú zmes rozpúšťadiel ako acetón/alkohol/voda.

Aby sa dosiahol rozdielny čas zdržania, napr. 3 až 4, 5 až 6, 7 až 8 hodín, poťahujú sa jadrá vrstvami filmu s rôznou hrúbkou, t.j. s rozdielnou hmotnosťou, napríklad 55 mg, 70 mg, 80 mg/jadro, a sušia sa v prúde vzduchu vo fluidnej sušiarni 48 hodín pri 40 °C.

Kompozícia

1.Zložky	Množstvo na tabletu (mg)
Polyplasdon-XL alebo Crosspovidon	80,0
koloidný oxid kremičitý	5,0
chlorid sodný	44,2
Rivastigmín hta	4,8
Polyplasdon-XL alebo Crosspovidon	20,0
Avicel PH 102	23,0
stearát horečnatý	1,0
Hmotnosť jadra	178,0
Acetát celulózy E320	25,52
Acetát celulózy 398-10	26,74
HPMC 603	2,74
Celková hmotnosť	233,0

2.Zložky	Množstvo na tabletu (mg)
Polyplasdon-XL alebo Crosspovidon	80,0
koloidný oxid kremičitý	5,0
chlorid sodný	44,2
Rivastigmín hta	4,8
Polyplasdon-XL alebo Crosspovidon	20,0
Avicel PH 102	23,0
stearát horečnatý	1,0
Hmotnosť jadra	178,0
Acetát celulózy E320	32,48
Acetát celulózy 398-10	34,03
HPMC 603	3,49
Celková hmotnosť	248,0

D. Stanovenie uvoľňovania rivastigmínu

Tablety potiahnuté filmami s dvoma hrúbkami (potiahnuté filmami s rôznou hmotnosťou) sa umiestnia so kadičky s 200 ml deionizovanej vody (odsolenej) s teplotou 37 °C a stanoví sa čas na rozrušenie filmu (polopriepustnej membrány) dvoch tabliet. Podrobnosti sú uvedené v Tabuľkách 1 a 2:

Tabuľka 1: Uvoľňovanie liečiva vo vode (%), 50 ot.min^{-1}, hrúbka filmu 55 mg

Minúty	cela 1	cela 2	cela 3	cela 4	cela 5	cela 6
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,8	0,7	0,9	0,9	0,7	0,7
150	0,7	0,8	0,7	0,7	0,6	0,7
180	0,7	0,8	0,7	0,7	0,6	0,7
210	53,4	1,4	0,9	0,7	46,9	0,6
240	64,0	64,4	67,0	0,7	57,5	0,7
300	76,6	81,7	89,5	69,8	69,7	82,1
360	83,1	92,2	94,5	77,7	78,4	86,8

Tabuľka 2: Uvoľňovanie liečiva vo vode (%), 50 ot.min^{-1}, hrúbka filmu 70 mg

Minúty	cela 1	cela 2	cela 3	cela 4	cela 5	cela 6
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
240	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2
270	0,5	1,0	1,3	0,8	0,5	0,6
300	45,6	0,3	42,9	46,8	0,5	2,2
330	63,7	59,1	61,8	61,0	33,0	45,1
360	72,7	71,2	69,8	70,1	51,2	56,0
420	84,7	84,0	81,6	81,8	65,7	69,5

Príklad 5

Druhá zložka vo forme matricovej tablety potiahnutej dvoma filmami

A. Príprava jadra

Hmota pre 70000 jadier sa pripravuje nasledujúcim spôsobom. 336 g rivastigmínu hta sa rozpustí v cca 6400 g čistenej vody a 12 g α-tokoferolu sa rozpustí v cca 388 g etanolu (v prípade BHT by sa taktiež pripravil podobný roztok). 6938 g Polyplasdonu-XL, 1660 g mikrokryštalickej celulózy, 3094 g vopred rozmletého chloridu sodného a 350 g koloidného oxidu kremičitého (Aerosil 200) sa preoseje sitom 1600 mikrometrov a prevedie do 75 l Collette Gral mixéra. V Collette Gral sa suché prášky miešajú zhŕňačom pri nízkej rýchlosti 1 minútu a vypnutých sekacích nožoch. Potom sa pomaly pridávajú roztoky α-tokoferolu a rivastigmínu pri zapnutom zhŕňači a sekacích nožoch na nízku rýchlosť. Pridá sa ďalší podiel vody na vytvorenie granúl. Potom sa Collette Gral zapne na 2 minúty so zhŕňačom na nízke a sekacími nožmi na vysoké rýchlosti. Potom sa granule sušia vo fluidnej sušiarni a pri vstupnej teplote vzduchu 70 °C tak dlho, až kým sa dosiahne strata sušením nižšia ako 4 %. Sušené granule sa potom preosejú sitom 800 mikrometrov a miešajú sa s vopred preosiatym stearátom horečnatým 5 minút v spádovom mixéri. Táto zmes sa potom lisuje na tablety s hmotnosťou 178 mg s použitím obdĺžnikovej raznice 10x5,2 mm na vhodnom tabletovacom lise.

B. Filmový poťah

Najskôr sa pripravia dva roztoky pre dva filmy. 499 g acetátu celulózy 398-10, 499 g acetátu celulózy 320S a 53 g HPMC 3 mPa.s sa rozpustí v zmesi rozpúšťadiel zloženej zo 70 % acetónu, 20 % etanolu a 10 % prečistenej vody tak, aby vznikol 7,5 % roztok, vztiahnuté na hmotnosť pevných komponentov. 441 g etylcelulózy N10 a 49 g HPMC 3 mPa.s sa rozpustí v zmesi rozpúšťadiel zo 60 % acetónu a 40 % etanolu tak, aby vznikol 5 % roztok, vztiahnuté na hmotnosť pevných komponentov. Až 5 % roztoku naviac sa môže pripraviť na vyrovnanie straty sušením v priebehu poťahovacieho procesu. Pripravené tablety sa poťahujú vo vhodnej perforovanej poťahovacej panvici najprv rozprašovaním roztoku acetátu celulózy a potom roztoku etylcelulózy do

dosiahnutia hmotností filmov. Je možné použiť taktiež iné rozpúšťadlové systémy ako dichlórmetán/metanol.

C. Kompozícia

Zloženie	Množstvo na tabletu (mg)	
Rivastigmín hta	4,8	4,8
chlorid sodný	44,2	44,2
Avicel PH 102	23,712	23,712
PVPP-XL	99,11	99,11
α-tokoferol	0,178	0,178
Aerosil 200	5,0	5,0
stearát horečnatý	1,0	1,0
Hmotnosť jadra	178,0	178,0
Acetát celulózy 398-10	7,125	7,125
Acetát celulózy E320	7,125	7,125
HPMC 603	0,750	0,750
Etylcelulóza N10	4,5	6,3
HPMC 5 mPa.s	0,5	0,7
Celková hmotnosť	198	200

V ďalšej zmesi sa môže α-tokoferol nahradiť BHT (butylovaný hydroxytoluén).

Zloženie	Množstvo na tabletu (mg)
Rivastigmín hta	4,8
chlorid sodný	44,2
Avicel PH 102	23,0
PVPP-XL	99,11
BHT	0,890
Aerosil 200	5,0
stearát horečnatý	1,0
Hmotnosť jadra	178,0

Acetát celulózy 398-10	9,5
Acetát celulózy E320	9,5
HPMC 603	1,0
Etylcelulóza N10	2,7
HPMC 5 mPa.s	0,3
Celková hmotnosť	201

D. Stanovenie uvoľňovania rivastigmínu

Tabuľka 1: Uvoľňovanie liečiva vo vode (%), 50 ot.min^{-1}, obdĺžniková tableta (približná veľkosť 10,25 mm x 5,5 mm x 4,80-4,85 mm)

Minúty	cela 1	cela 2	cela 3	cela 4	cela 5	cela 6
240	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
300	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
360	58,1	0,0	0,0	59,8	0,0	0,0
420	89,6	62,4	58,9	83,4	0,0	60,6
480	92,0	96,0	85,4	97,2	97,1	85,5
540	99,0	97,9	95,2	100,9	95,8	97,6
600	99,4	100,2	102,7	101,0	100,2	99,9
660	100,4	100,9	103,0	102,3	102,1	102,5
720	102,1	101,8	103,2	99,4	104,2	101,6

Tabuľka 2: Uvoľňovanie liečiva vo vode (%), 50 ot.min^{-1}, guľatá tableta (približná veľkosť 8,57 mm x 5,58 mm)

Minúty	cela 1	cela 2	cela 3	cela 4	cela 5	cela 6
240	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
300	0,0	0,0	0,0	0,0	96,5	0,0
360	92,5	0,0	0,0	0,0	99,4	0,0
420	100,9	0,0	0,0	0,0	99,8	0,0
480	101,6	89,5	0,0	0,0	100,3	0,0
540	101,5	98,0	0,0	0,0	100,2	88,7
600	100,9	100,1	94,4	0, 0	99,4	97,0
660	101,7	101,7	100,1	0,0	98,8	101,0

720	102,1	100,7	101,8	76,2	99,2	102,1

Príklad 6

Zmes s dvojstupňovým uvoľňovaním (v mg na tabletu)

Prvá zložka	
Rivastigmín hta	4,8
prášková mikrokryštalická celulóza	17,30
HPMC 100000 mPa.s	30,05
prášková mikrokryštalická celulóza	22,10
stearát horečnatý	0,375
Aerosil 200	0,375
Hmotnosť jadra	178,0
Druhá zložka	
Rivastigmín hta	4,8
chlorid sodný	44,2
Avicel PH 102	23,69
PVPP-XL	99,11
tokoferol	0,18
Aerosil 200	5,02
stearát horečnatý	1,0
Poťah	
Prvý poťah	
Acetát celulózy 398-10	7,125
Acetát celulózy E320	7,125
HPMC 603	0,75
Druhý poťah	
Etylcelulóza	7,8
HPMC	0,3

Príklad 7

Náplň kapsúl

Plniaca zmes do kapsúl zložená z prvej a druhej zložky spolu (alebo prípadne samotná) sa plní v automatickom plniacom stroji (Zanasi® LZ 5) do prázdnych plášťov kapsúl z tvrdej želatíny (CONISNAP® 6 jamiek, veľkosť 3). Nominálna plniaca hmotnosť je uvedená pred týmto. Parametre procesu sú nasledujúce:

rýchlosť 3000 kapsúl za hodinu

dávkovač/piest:

- veľkosť # 4

- výška: 12-14 mm

vákuum: 70 kPa (0,7 bar)

zásobovací násypník: žiadny

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozícia zložená z jadra obsahujúceho Rivastigmín ako farmaceuticky aktívnu látku a z poťahu, kde poťah sa skladá z vnútorného a vonkajšieho filmu.

2. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že vnútorný film je vo forme membrány, ktorá je polopriepustná voči vode alebo telovým tekutinám.

3. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že vonkajší film je priepustný voči vode alebo telovým tekutinám.

4. Farmaceutická kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že poťah má hrúbku 50 až 800 mikrometrov.

5. Farmaceutická kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že jadro uvoľňuje účinnú dávku aktívnej látky 6 až 12 hodín po užití.

6. Farmaceutická kompozícia s dvojstupňovým uvoľňovaním obsahujúca kompozíciu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5.

7. Použitie Rivastigmínu a pomocných inertných substancií podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 pri výrobe liečiva na liečenie pacientov s miernou až strednou demenciou Alzheimerovho typu perorálnym podávaním.