

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-4362**
(22) Přihlášeno: **04.08.1998**
(30) Právo přednosti: **22.05.1998 US 1998/83597**
(40) Zveřejněno: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)
(47) Uděleno: **23.04.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **03.06.2009**
(Věstník č. 22/2009)
(86) PCT číslo: **PCT/US1998/016128**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/061002**

(11) Číslo dokumentu:

300 497

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01)
A61K 9/62 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
EP 436110 A1; EP 689840 A1; US 5556839; WO 88/02629 A1.

(73) Majitel patentu:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Princeton,
NJ, US

(72) Původce:
Ullah Ismat, Cranbury, NJ, US
Wiley Gary J., Jackson, NJ, US

(74) Zástupce:
JUDr. Petr Kalenský, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:
**Farmaceutický prostředek, jeho sferonizované
jádro a způsob přípravy jader a
farmaceutického prostředku**

(57) Anotace:
Farmaceutický prostředek zahrnující jádro s enterosolventním povlakem, přičemž jádro obsahuje hmotnostně 80 až 100 % 2',3'-didesoxyinosinu, až 10 % desintegračního činidla a až 10 % pojiva voleného ze skupiny zahrnující sodnou sůl karboxymethylcelulózy, hydroxymethylcelulózu, alginát draselný, alginát sodný a předželatinovaný kukuřičný škrob, jádro prostředku jako takové a způsob přípravy jádra a farmaceutického prostředku.

CZ 300497 B6

Farmaceutický prostředek, jeho sferonizované jádro a způsob přípravy jader a farmaceutického prostředku

5 Oblast techniky

Vynález se týká enterosolventním povlakem opatřeného farmaceutického prostředku, obsahujícího vysoký podíl léku labilního vůči kyselinám, který je citlivý na prostředí mající hodnotu pH nižší než 3 jako je didanosin neboli 2',3'-dideoxyinosin, v dalším označovaný zkratkou ddl, kterýžto prostředek je též v podobě zrněk nebo tablet a má enterosolventní povlak, jako například Eudragit L-30-D55 a změkčovaadlo, avšak který nevyžaduje podkladní povlak, tyto pilulky rovněž mají antiadhézní povlak a vykazují vynikající odolnost vůči rozpadu při pH nižším než 3 a výbornou schopnost uvolňovat lék při pH vyšším než 4,5. Vynález se dále týká způsobu výroby tohoto farmaceutického prostředku.

15 Dosavadní stav techniky

Enterosolventní povlaky se používají již mnoho let, aby zabránily uvolňování léku a orálně aplikovaných dávkových forem. V závislosti na složení a/nebo tloušťce jsou enterosolventní povlaky odolné vůči žaludečním kyselinám po požadovanou dobu, dříve než se začnou rozpadat, a tím umožňují pomalé uvolňování léku v dolní části žaludku nebo horní části tenkého střeva. Příklady některých enterosolventních povlaků jsou uvedeny v patentovém spisu US 5 225 202, na který se zde poukazuje. Jak je uvedeno ve zmíněném patentovém spise US 5 225 202, jsou příklady dříve používaných povlaků včelí vosk a glycerylmonostearát, včelí vosk, šelak a celulóza a ketylalkohol, mastix a šelak, jakož i šelak a kyselina stearová (patent US 2 809 918), polyvinylacetát a ethylcelulóza (patent US 3 835 221), neutrální kopolymer esterů kyseliny polymethakrylové (Eudragit L 30 D) (F.W. Goodhart a spolupracovníci, Pharm. Tech., str. 64 až 71, duben 1984), kopolymery kyseliny methakrylové s methylesterem kyseliny methakrylové (Eudragit), nebo neutrální kopolymer esterů kyseliny polymethakrylové obsahující stearáty kovů (Mehta a spolupracovníci, patentové spisy US 4 728 512 a 4 794 001).

Většina polymerů enterosolventních povlaků se stává rozpustnými při pH 5,5 a vyšším, s maximálními hodnotami rozpustnosti při pH vyšším než 6,5.

V literatuře jsou popsány četné farmaceutické prostředky opatřené enterosolventním povlakem a/nebo s prodlouženou dobou uvolňování, jakož i způsoby výroby těchto prostředků. Ačkoliv některé z těchto popsaných prostředků jsou formulovány do tvaru malých pilulek nebo pelet, obsahují často kromě léku ještě četné další složky, jako jsou plniva, pufrý, pojiva a smáčedla, které všechny přispívají ke zvýšení objemu prostředku a tím snižují množství účinného léku, který může být obsažen v daném prostředku. Způsoby výroby výše uvedených farmaceutických prostředků vyžadují větší počet časově náročných kroků, zahrnujících aplikaci spodního a vrchního povlaku. Kromě toho jsou mnohé z těchto farmaceutických prostředků určeny pro dodání do dolního zažívacího ústrojí, to znamená do tlustého střeva na rozdíl od horního zažívacího ústrojí, to znamená do dvanáctníku a tenkého střeva.

V patentovém spise US 5 225 202 se popisují enterosolventní povlečené farmaceutické prostředky, mající povlak z polymeru zneutralizovaného ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy (HPMCP). Tyto farmaceutické prostředky obsahují jádro tvořené lékem, které je labilní v kyselém prostředí, dezintegrační činidlo, alespoň jeden pufr, který skýtá další ochranu proti zažívacímu ústrojí kromě ochrany dané enterosolventním povlakem, jakož i enterosolventní povlak a změkčovaadlo. Tento farmaceutický prostředek může rovněž obsahovat alespoň jedno z plniv zahrnujících laktózu, cukr nebo škrob. Podle vynálezu popsaného ve zmíněném patentovém spise, jestliže jádro obsahuje lék, který je nekompatibilní s enterosolventním povlakem, používá se další vrstva spodního povlaku, která působí jako fyzická přehrada mezi jádrem a vnější vrst-

vou enterosolventního povlaku, aby se zabránilo vzájemnému působení léku labilního v kyselém prostředí a kyselého enterosolventního povlaku. Enterický HPMCP povlak se začíná rozpouštět při pH 5,0. Způsob výroby tohoto farmaceutického prostředku vyžaduje četné kroky při nanášení spodního povlaku a na něj pak enterosolventního povlaku.

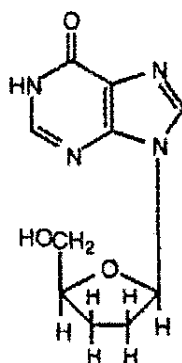
V patentovém spise US 5 026 560 se popisuje farmaceutický prostředek a způsob jeho výroby; podle tohoto patentu obsahuje farmaceutický prostředek zárodečné jádro, vytvořené nanesením kukuřičného škrobu na sacharózu, nastříkáním jádra vodným pojivem ve vodném nebo ethanolovém roztoku a rozprášením prášku obsahujícího lék a nízko substituovanou hydroxypropylcelulózu, následovaným nanesením enterosolventního povlaku.

Patentový spis US 4 524 060 se týká retardačního farmaceutického prostředku, který umožňuje pozvolné uvolňování léku pro léčení pacientů trpících vysokým krevním tlakem a který obsahuje směs jemně práškového indoraminu nebo jeho farmaceuticky vhodné sole, činidla vytvářejícího vodní kanálky; smáčedla, desintegračního činidla; přičemž tato směs jev podobě neslisovaných pelet a má enterosolventní povlak nebo povlak umožňující pozvolné uvolňování, propustný do gastrointestinálních šťáv.

Patentový spis US 5 536 507 se týká farmaceutického prostředku majícího povlak umožňující zpožděné uvolňování nebo enterosolventní povlaky, u něhož je aktivní činidlo určeno pro uvolňování přenášeného množství léku v místě blízkém vstupu do tlustého střeva nebo přímo do tlustého střeva při pH v rozmezí přibližně 6,4 až 7,0.

Farmaceutické prostředky, které obsahují lék nestálý v kyselém prostředí, jakým je například žaludek, a který není v dostatečné míře pufrován, bude vyžadovat enterosolventní ochranný povlak, aby se zabránilo uvolňování obsaženého léku dříve, než se dostane do střev.

ddl (též známý jako didanosin nebo 2',3'-didesoxyinosin, vyráběný firmou Bristol-Myers-Squibb Co. pod označením Videx®) je lék labilní v kyselém prostředí, který má chemický vzorec



a který se ukázal účinným při léčení pacientů, u nichž byl zjištěn vir HIV, jenž způsobuje AIDS. Byl popsán prostředek a způsob inhibující množení HIV aplikací 2',3'-dideoxyinosinu (viz patentové spisy US 4 861 759, US 5 254 539 a US 5 616 566, na něž se zde odkazuje). V nedávné době se velmi rozšířilo používání Videxu® jakožto složky nových terapeutických prostředků určených pro léčení AIDS. Je to též lék labilní v kyselém prostředí o nízké hodnotě pH, který se v žaludku rozkládá.

Videx® je obecně dostupný v různých orálních dávkách, zahrnujících žvýkací/dispergovatelné pufrované tablety obsahující 25, 50, 100 nebo 150 mg didanosinu. Každá tableta je pufrována uhličitanem vápenatým nebo hydroxidem horečnatým. Tablety Videx® rovněž obsahují aspartam, sorbitol, mikrokrytickou celulózu, Polyplasdon®, mandarinkovou chuťovou přísadu a stearat horečnatý. Práškový pufrovaný Videx® pro orální aplikovatelný roztok se dodává pro orální aplikaci v balíčcích obsahujících jednu dávku tvořenou 100, 167 nebo 250 mg didanosinu. Balíčky

s uvedenými dávkami léku rovněž obsahují citranfosforečnanový pufr (sestavající z hydrogenufosforečnanu dvojsodného, citranu sodného a kyseliny citrónové) a sacharózu. Rovněž komerčně dostupný je pediatrický prášek Videx® pro orálně aplikovaný roztok, který se dodává pro orální aplikaci ve skleněných lahvičkách, které pojmu 124,4 resp. 248,8 g léčiva, obsahujícího 2 resp. 5 4 g didanosinu; před orálním požitím je třeba je smísit s komerčně dostupným antacidním činidlem.

Pokud jde o tablety, ať už se užívají samotné nebo jako část kombinace při léčebném režimu, nejsou běžné žvýkáci/dispergovatelné pufrované tablety dosti vhodné z hlediska požívání 10 pacientem. Zatímco ostatní produkty, které jsou složkou terapeutické směsi pro léčení AIDS, jsou tobolky nebo tablety, které lze snadno spolknout, musí být Videxové (zde označované jako „ddl“) žvýkáci/dispergovatelné pufrované tablety důkladně žvýkány, ručně rozdrceny nebo rovnoměrně dispergovány ve vodě před požitím. Protože se ddl při hodnotě pH v kyselé oblasti rychle odbourá, obsahuje ddl, ve své žvýkatelné/dispergovatelné podobě a ve své pufrované práškové podobě pro orálně aplikovatelný roztok, pufrovací činidla a aplikuje se s antacidními přísadami v pediatrické práškové podobě. Avšak přítomnost velkého množství antacidních složek 15 v uvedeném prostředku může vést k výrazné nerovnováze v gastrointestinálním traktu, jak to dosvědčuje okolnost, že dochází k vážným průjmům.

Mnoho pacientů si rovněž stěžuje na nutnost žvýkání velkých ddl tablet (1 dávka = 2 tablety po 2,1 g), na příchuť ddl tablet nebo na délku doby potřebnou pro dispergování těchto tablet a na množství kapaliny (124,4 g) potřebné k požití dávky. Všechny tyto faktory, spolu se skutečností, že jiné analogické nukleosidní léky se vyrábějí a uvádějí na trh ve vhodnější dávkovací podobě (tj. v podobě tobolek nebo menších tablet), si vyžadují vyvinutí inovované dávkovací formy ddl, 20 která umožní snadnější spolknutí a nebude mít nepříjemné vedlejší účinky.

Běžná dávka pro dospělého v množství 200 mg dvakrát denně nebo popřípadě 400 mg denně by vyžadovala pilulky nebo částice s velmi značným obsahem léku, aby tak dávka 400 mg mohla být zapouzdřena v jediné tobolce. Přípravek s malým obsahem léku by pro jednu dávku vyžadoval 30 více tobolek, což by bylo s pacientova hlediska méně vhodné.

Proto vynález přináší povlak, který zabraňuje uvolňování léku v žaludku a dovoluje uvolňování léku v tenkém střevě, čímž odstraňuje potřebu používat antacidní činidlo, které by mohlo vyvolávat obtíže v gastrointestinálním traktu po opakovaném používání. Budou proto farmaceutické 35 prostředky, které obsahují lék nestálý v kyselém prostředí, jako je žaludek, vyžadovat ochranný povlak, aby se zabránilo uvolňování takového léku před tím, než se dostane do střev.

Přehled obrázků na výkresech

40 Na obr. 1 je znázorněno schéma výroby obecně znázorňující způsob výroby enterosolventního povlečeného farmaceutického prostředku podle vynálezu.

Podstata vynálezu

Vynález se týká farmaceutického prostředku zahrnujícího jádro a enterosolventní povlak jádra, kde jádro je tvořeno z 80 až 100 % hmotn. 2',3'-didesoxyinosinem, z až 10 % hmotn. desintegrčním činidlem a z až 10 % hmotn. pojivem zvoleným ze skupiny, sestávající ze sodné soli 50 karboxymethylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulózy, alginátu draselného, alginátu sodného a předželatinovaného kukuřičného škrobu.

Enterosolventní potažený farmaceutický prostředek podle vynálezu obsahuje velký podíl léku, který se může rozkládat v prostředí o nízké hodnotě pH, kterému však je v tom zabráněno entero- 55 solventním povlakem, jakož i způsobu výroby tohoto farmaceutického prostředku.

Předmětem vynálezu je tedy enterosolventní, povlečený farmaceutický prostředek s velkým podílem léku, zahrnující jádro výhodně ve tvaru kuliček, pelet, granulí, tablet nebo částic, jakož i enterosolventní povlak tohoto jádra, přičemž jádro obsahuje lék labilní v kyselém prostředí, v množství od 50 do 100 % hmotn., vztaženo na hmotnost prostředku, pojivo v množství 0 až 10 % hmotn., vztaženo na hmotnost prostředku, desintegrační činidlo v množství 0 až 10 % hmotn., vztaženo na hmotnost prostředku a enterosolventní povlak zahrnující kopolymer kyseliny methakrylové a změkčovadlo, přičemž enterosolventní povlak poskytuje jádru ochranu, čímž je chráněno proti účinkům okolního prostředí o nízké hodnotě pH 3 nebo nižší, avšak je schopno uvolňovat lék při hodnotě pH 4,5 nebo vyšší, přičemž farmaceutický prostředek rovněž obsahuje antiadhézní činidlo v množství 0,1 až 4,0 % hmotn.

Nový enterosolventní farmaceutický povlečený prostředek podle vynálezu bude poskytovat ochranu léku nebo terapeuticky aktivnímu činidlu, jako je ddi, při hodnotách pH nižších než 3 (jaké panují například v žaludku, avšak bude umožňovat uvolňování léku při hodnotě pH 4 nebo vyšší (jaké panují například v tenkém střevě).

V souladu s tím bude farmaceutický prostředek podle vynálezu obvykle obsahovat léky, které jsou chemicky nestálé v kyselém prostředí.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu skýtá vynikající ochranu ve velmi kyselém prostředí (pH 3), přičemž však nezpomaluje rychlé uvolňování léku v oblastech s pH vyšším než 4, ať už v tenkém střevě nebo dvanáctníku.

Většina známých enterosolventních povlakových materiálů má kyselou povahu a může proto působit chemickou nestabilitu, je-li ve styku se složkami labilními vůči kyselinám. Tato platí obzvláště za vysokých teplotních a vlhkostních podmínek, jaké se vyskytují při vodném způsobu nanášení povlaku. Aby se tato nestálost vůči kyselinám minimalizovala, aplikuje se obvykle mezi povlak částic, pilulek atd., a enterosolventní povlak další ochranný či podkladní povlak. Tento ochranný povlak odděluje fyzicky lék labilní vůči kyselému prostředí od kyselého enterosolventního povlaku a tím zlepšuje stabilitu prostředku.

Proto se předložený vynález také týká způsobu, jímž mohou být tablety, pilulky, pelety a/nebo částice obsahující lék labilní v kyselém prostředí úspěšně opatřeny vodným enterosolventním povlakem bez nanášení ochranného nebo spodního povlaku. Tento způsob zahrnuje zvýšení hodnot pH enterosolventního suspenzního roztoku pro nanášení povlaku použitím alkalizujících činidel. Hodnota pH suspenze k nanášení povlaku se zvýší pod stupeň, kde by mohlo dojít ke ztrátě enterické integrity polymeru. Tento způsob může rovněž zahrnovat přidání pojiv, jako je sodná sůl karboxymethylcelulózy, plniv, jako je mikrokrytalická celulóza, desintegračních přísad jako je škrobový glykolát sodný, a jiných přísad, jako je oxid horečnatý, které mají poměrně alkalic-kou povahu, do přípravků určených k vytvoření enterického povlaku. Tyto kroky skýtají stabil-nější složení prostředku k ochraně léku labilního v kyselém prostředí, obsaženého v jádru pro-středku. Následkem toho nedochází k nekompatibilitě a není třeba ochranného spodního povlaku mezi lékem labilním v kyselém prostředí a kyselým enterosolventním povlakem. Tento způsob nejenže činí zbytečným nákladná nanášení dalšího spodního povlaku, avšak umožňuje též rychlejší uvolňování léku, poněvadž další spodní vrstva zdržuje jeho uvolňování.

Obvykle se pilulky léku vyrábějí tak, že se připraví vlhká hmota, která se vytlačuje do tvaru vláken nebo nudlí. Tyto se zpracují na rychle se otáčejícím talíři, kde se rozlomí na malé kousky a jejich konce se zaoblí, čímž se vytvoří, způsobem známým jako sferonizace, kulové částice. Touto sferonizací vzniká odstředivá síla. Působením této síly, jestliže částice neobsahují dostateč-né množství absorbentu vlhkosti, bude tato vlhkost odstraňovaná z částic (tažena směrem k povr-chu), což bude mít za následek aglomeraci. Mikrokrytalická celulóza je dobrým absorbentem vlhkosti a je tedy vynikajícím sferonizačním činidlem. Často je zapotřebí více než 15 % a obvykle více než 30 %, aby se dosáhlo dobrých sferonizačních charakteristik.

Bylo zjištěno, že když vlhkost je během sferonizace tažena k povrchu částic, je možno poprášit jejich povrch suchým práškem pro zneutralizování vlivu vlhkosti a tím zabránit aglomeraci. Autoři tohoto vynálezu usoudili, že tohoto způsobu by mohlo být použito k úplné eliminaci použití absorbentu vlhkosti v daném přípravku, tak aby bylo možno připravit pilulky s vysokým obsahem léku. Autoři tohoto vynálezu rovněž usoudili, že by lék mohl být smíchán se suchým pojivem (bylo-li by to nutné) a popřípadě též s desintegračním činidlem. Větší podíl této suché směsi by mohl být za vlhka hněten a vytlačován a zbývající podíl této suché směsi by mohl být použit k eliminování vlhkosti vstoupivší na povrch částic při sferonizaci. Tato metoda umožňuje dosáhnout velmi vysokého obsahu léku, aniž by změnila složení pilulek, bez ohledu na množství suché směsi použité k poprášení povrchu částic (pilulek).

Způsob podle vynálezu umožňuje vytvoření pilulek o velmi vysokém obsahu léku (až 100 %) a obvykle zahrnuje přípravu suché směsi práškového léku, s nebo bez velmi malého množství vhodného pojiva a popřípadě desintegračního činidla. Lék sám, směs léku se suchým pojivem, nebo směs léku, suchého pojiva a desintegračního činidla by měla být schopna stát se po ovlhčení lepkavou. Větší podíl této směsi (70 až 95 %) se pak za vlhka spojí, vytlačí a sferonizuje postupy, obvyklými při formování pilulek. Menší podíl směsi (5 až 30 %) se odloží stranou pro poprášení. Při probíhající sferonizaci se vytlačovaný pramen láme a konce vzniklých částic se zaoblí. Během tohoto postupu se z těchto částic vylučuje vlhkost. Ona část suché směsi, předtím odložená stranou, se rozpráší na povrch vlhkých částic, aby zneutralizovala vlhký povrch. Tím se částice stanou poměrně suchými a schopnými se volně pohybovat při dalším postupu zpracování. Sferonizace pilulek tedy probíhá bez aglomerace.

Často se enterosolventním povlakem opatřené nebo modifikované pilulky nebo částice uvolňující lék připravují pro orální podávání léku v podobě tobolkové dávkovací formy. Po orálním požití se obal tobolky rozpustí, což umožní, aby se její obsah smísil s obsahem žaludku. Následkem přítomnosti kapalin v žaludku se obsažené částice zvlhčí. Jestliže zvlhčené částice k sobě nepřilnou, rozptýlí se v obsahu žaludku a mohou začít vstupovat do dvanáctníku v závislosti na stupni rozptýlení a jiných faktorech, které určují, jak dlouho trvá setrvání obsahu v žaludku. Jestliže však se uvedené částice stanou po zvlhnutí lepkavými, mohou se slepovat do alespoň jedné hrudky. V tomto případě se takovéto hrudky mohou chovat jako velké kusy a doba, po kterou setrvávají v žaludku, bude různé dlouhá podle velikosti a pevnosti vytvořivších se hrudek. V tomto případě se takováto dávkovací forma nebude chovat jako pravá mnohočásticová soustava. K řešení tohoto problému se podle vynálezu na povrch pilulek, pelet, částic nebo tablet opatřených enterosolventním povlakem nanese před zapouzdřením vrstva hydrofobního materiálu. Tato vrstva se nanese v taková tloušťce, aby právě postačila k tomu, aby částice po rozpouštění pláště tobolky k sobě nepřilnuly, aby však příliš nezpomaloval rozpouštění. V důsledku tohoto jednoduchého postupu se částice chovají jako individuální částice a doba průchodu žaludkem je blíže té době, jaká se očekává pro velikost částic, pro kterou byla tato dávkovací forma zamýšlena, což má za následek lépe předvídatelnou a méně proměnlivou dávkovací formu.

Způsob podle vynálezu popisuje přípravu nepovlečených pilulek obsahujících až 100 % léku labilního v kyselém prostředí, jako je ddi, použitím vodného postupu. Pro tento způsob není zapotřebí žádného zvláštního výrobního zařízení, poněvadž bylo shledáno, že obvyklé vytlačovací a sferonizační zařízení zcela vyhovuje. Použití alkalického pojiva, jako je například sodná sůl karboxycelulózy, a poprášení povrchu suchou směsí obsahující lék a popřípadě pojivo a desintegrační činidlo, zaručuje chemickou stabilitu léku a jeho maximální obsah. Způsobem podle vynálezu bylo dosaženo vysokého výtěžku (vyššího než 90 %) zrn v úzkém rozsahu velikosti.

Vynález je obzvláště vhodný pro farmaceutické prostředky v podobě kuliček, pelet nebo tablet, s výhodou pilulek, obsahujících ddi jakožto lék, ddi bude přítomen v množství až 100 % prostředku majícího podobu povlečených zrn.

Povlečená zrna procházejí nejprve žaludkem. Průchod žaludkem trvá přibližně 2 hodiny a hodnota pH této oblasti je přibližně v rozmezí 1 až 3. Složka zrn, tvořená enterosolventním povlakem, umožňuje, aby jádro zrn tvořené lékem zůstalo v podstatě nedotčeno, a tím chrání farmakologicky účinnou látku před uvolňováním v této oblasti a zabraňuje, aby kyselina pronikla do jádra zrn. Zrna pak projdou do tenkého střeva, kde se největší část enterosolventního povlaku rozpustí a uvolní obsaženou farmakologicky účinnou látku. Při normálním směru postupu potravy prochází tato postupně dvanáctníkem, jejunem a ileem, doba průchodu potravy tenkým střevem je přibližně 2 až 4 hodiny a hodnota pH těchto oblastí je v rozmezí přibližně 5 až 7,2.

Jak se zde tohoto názvu používá, je „enterosolventní povlak“ tvořen polymerním materiálem nebo polymerními materiály, které obklopují jádro pozůstávající z léku. Polymerní materiál enterosolventního povlaku, používaný v tomto vynálezu, neobsahuje žádnou aktivní sloučeninu, tj. žádné terapeuticky aktivní činidlo podle vynálezu. Výhodně se podstatná část polymerního materiálu enterosolventního povlaku nebo ještě výhodněji veškerý povlak rozpustí dříve, než se lék nebo terapeuticky aktivní činidlo uvolní z dávkové formy, aby se tak dosáhlo zpomaleného rozpouštění jádra tvořeného lékem. Vhodným polymerem, citlivým na hodnotu pH je ten, který se rozpustí ve střevních šťávách při vyšších hodnotách pH (vyšších než 4,5), takových, jaké jsou v tenkém střevě, a tím umožní uvolňování farmakologicky aktivní látky v oblastech tenkého střeva a nikoli v horní části gastrointestinálního traktu, jako je žaludek.

Polymerní materiál na povlak se volí takový, aby se terapeuticky aktivní látka uvolnila, když dávková forma dospěje do tenkého střeva nebo do oblasti, kde hodnota pH je vyšší než 4,5. Výhodnými materiály na povlak jsou ty, které jsou citlivé na hodnotu pH a které zůstávají nedotčené při nižších hodnotách pH, jaké panují v žaludku, avšak se rozpadají nebo rozpouštějí při hodnotách pH běžně se vyskytujících v žaludku pacienta. Enterosolventní polymerní materiál se začíná rozpouštět ve volném prostředí při pH v rozmezí od asi 4,5 do asi 5,5. Rozpustnost enterických polymerů podle vynálezu, závisící na hodnotě pH, je taková, že k výraznému rozpuštění enterického polymerního povlaku dojde až když dávkovací forma opustí žaludek. Hodnota pH v tenkém střevě se postupně zvyšuje od asi 4,5 do asi 6,5 v dvanáctníku na přibližně 7,2 ve vzdálenějších částech tenkého střeva (ileu).

Aby bylo možno poskytnout předpověditelné rozpuštění, které odpovídá době průchodu tenkým střevem přibližně 3 hodiny, a aby bylo umožněno reprodukovatelné uvolňování v tomto střevě, měl by se povlak začít rozpouštět v oblasti pH dvanáctníku a jeho rozpouštění by mělo pokračovat v oblasti pH tenkého střeva. Proto by množství enterického polymerního povlaku mělo být takové, aby se v podstatě rozpustil během přibližně tří hodin průchodu tenkým střevem.

Farmaceutickým léčivem obsaženým v jádru bude lék labilní vůči kyselinám, jako je ddl, pravastatin, erythromycin, digoxin, pankreatin, ddA, ddC a pod. Vynález není omezen na tyto léky; je možno rovněž použít jiných léků.

V jádru prostředku podle vynálezu může být přítomno alespoň jedno pojivo v množství až asi 10 %, výhodně asi 1 %, vztaženo na hmotnostní množství prostředku. Výhodným pojivem, nejvíce vhodným pro použití v tomto prostředku, je sodná sůl karboxymethylcelulózy. Příklady jiných pojiv, jichž je možno použít, jsou Avicel™ PH 101, Avicel™ RC591, Avicel™ CL-611, (FMC Corp.), Methocel™ E-5 (Dow Corp.), Starch 1500 (Colorcon, Ltd.), hydroxypropylmethylcelulóza (PHMC Shin Etau Chemical Co., Ltd.), polyvinylpyrrolidon, alginát draselný a alginát sodný.

Jádro prostředku podle vynálezu může rovněž obsahovat alespoň jedno desintegrační činidlo nebo činidlo způsobující bobtnání v množství do asi 1 do asi 4 %, vztaženo na hmotnostní množství prostředku, jako jsou například škrobový glykolát sodný, prodáváný pod označením EXPLO-TAB (Edward Mendell Co.) karboxymethylcelulózy, Ac-DiSol [(zesíťovaná sodná sůl karboxymethylcelulózy) (FMC Corp.)], sodná sůl kroskarmelózy kukuřičný škrob nebo zesíťovaný polyvinylpyrrolidon.

Jádro používané ve farmaceutickém prostředku podle vynálezu může být tvořeno zrnkem nebo peletou o průměru od asi 0,5 do asi 5 mm, výhodně od asi 1 do asi 2 mm. Jádro bude výhodně v podobě zrna nebo pelety.

5

Při přípravě farmaceutického prostředku s enterosolventním povlakem podle vynálezu se použije k vytvoření povlaku enterického roztoku Eudragitu L-30-D55. Eudragit L-30-D55 je vodná disperze akrylové pryskyřice, aniontového kopolymeru kyseliny methakrylové s ethylakrylátem, kde poměr volných karboxylových skupin k esterovým je přibližně 1 : 1 a průměrná molekulová hmotnost je přibližně 250 000. Dodává se v podobě vodné disperze obsahující 30 % hmotn./hmotn. sušiny laku, a je výrobkem firmy Rohm-Pharma, Německo. Vzhledem k tomu, že jde o povlak na bázi vody, nejsou používána žádná nebezpečná nebo okolí škodlivá rozpouštědla.

Ačkoliv Eudragit je výhodným polymerem pro povlak, není vynález v tomto ohledu nijak omezen, a je možno použít jiných polymerů pro vytvoření enterosolventního povlaku, které jsou známy v této oblasti, jako jsou ftalát hydroxypropylmethylcelulózy HP50 (HPMCP-HP50) (USP/NF 224824), HP55 (HPMCP-HP55) (USP/NF typ 200731) a HP55S firmy Shin Etsu Chemical, Coateric™ (ftalát polyvinylacetátu) (Colorcon, Ltd.) nebo Aquateric™ (ftalát acetátu celulózy) (FMC Corp.) a pod.

20

Enterosolventní povlak bude výhodně též obsahovat změkčovaadlo, kterým je s výhodou diethyl-ftalát, ačkoliv vynález v tomto ohledu není nějak omezen a je možno použít i jiná změkčovaadla, jako jsou triethylcitrát (Citroflex-2), tributylsebakan nebo polyethylenglykol. Případně lze po povlečení zrn nebo pelet použít některého antiadhezivního činidla (antiaglomeračního činidla), kterým je výhodně hydrofobní materiál, jako je stearat horečnatý nebo sublimovaný oxid křemičitý, výhodně pak mastek.

25

Enterosolventní povlak použitý u prostředku podle vynálezu se mnohem snáze nanáší než dříve popsané povlakové soustavy, a je výhodný zejména pro nanášení na částice (zrna) malého průměru a nízké hmotnosti, při němž se téměř nevyskytují problémy (aglomerace) a není třeba použít organických rozpouštědel.

30

Popsaný enterosolventní povlak bude obsahovat kopolymer kyseliny methakrylové v množství přibližně 5 až 30 %, s výhodou 10 až 20 %, vztaženo na hmotnostní množství tuhých látek v roztoku k vytvoření enterosolventního povlaku, a dále změkčovaadlo v hmotnostním množství přibližně 1 až 6 %, výhodně 2 až 3 % hmotn.

35

Všechna výše uvedená hmotnostní množství jsou vztažena na celkovou koncentraci tuhých látek v roztoku pro vytvoření enterosolventního povlaku, popřípadě v suspenzi k jeho vytvoření.

40

Tento enterosolventní povlak bude tedy obsahovat přibližně 5 až asi 35 % hmotn., vztaženo na hmotnostní množství tuhých látek, a přibližně 65 až asi 95 % hmotn. vody.

Obecně tam, kde jádro obsahuje lék, který je nekompatibilní s vrstvou enterosolventního povlaku, se nanáší vrstva spodního povlaku, který může sestávat z alespoň jednoho filmotvorného materiálu nebo změkčovaadla, přičemž tato vrstva působí jako přehrada mezi jádrem a vnější vrstvou enterosolventního povlaku, avšak na rozdíl od dříve popsaných povlaků, jako je například povlak popsaný v patentovém spise US 5 225 202, nevyžaduje nový farmaceutický prostředek podle vynálezu následkem nového postupu, použitého pro přípravu prostředku podle vynálezu, jelikož i následkem úpravy hodnoty pH povlaku, žádný spodní povlak, poněvadž potřeba takové izolační vrstvy je eliminována stabilizací zrn alkalizujícím činidlem a nanášením z vodného roztoku o pH 5. Poněvadž povlak je navržen tak, aby se rozrušil při pH 5,5, umožňuje enterosolventní povlak nanesený při pH 5 poměrně rychlé rozrušení v tenkém střevě, poněvadž je třeba pouze malého množství alkalinity navíc, aby se pH zvýšilo na hodnotu 5,5.

55

Enterosolventní povlak bude přítomen v hmotnostním poměru k jádru, který je v rozmezí od 5 do přibližně 30 % pro uvolňování v tenkém střevu, avšak může být zvýšen na přibližně 60 % pro uvolňování v tlustém střevu.

5 Výhodné složení enterosolventního povlaku na zrnech s lékem

Materiál	Obsah složek, %	Výhodné složení prostředku, %
Jádro		
lék (didanosin)	50 - 100,0	95,00
NaCMC	0 - 10,0	1,00
škrobový glykolát sodný	0 - 10,0	4,00
Povlak		výhodný rozsah obsahu složky
Eudragit L-30-D 55	5,0 - 30,0	10 - 20
Diethylftalát	0,5 - 6,0	1,5 - 3,0
Antiadhezní čínidlo		
mastek	0,1 - 4,0	0,2 - 0,5

Farmaceutický prostředek v podobě zrněk nebo pelet s enterosolventním povlakem podle vynálezu je možno připravit postupem, který zahrnuje nejprve přípravu nepovlečených zrněk tím, že se připraví suchá směs sestávající z léku labilního vůči kyselinám, z pojiva, jako je NaCMC, a z desintegračního činidla, jako je škrobový glykolát sodný, za použití bubnového míšiče, planetárního míšiče nebo míšiče s vysokou stříhovou hodnotou. Část vysušené směsi v množství přibližně 5 až 30 %, výhodně 10 až 20 %, se odloží stranou pro pozdější poprášení během sferonizace. Ke zbylým 70 až 95 % suché směsi se přidá voda a vše se granuluje za vzniku vhodné vlhké granulační hmoty planetárním míšičem nebo míšičem s vysokou stříhovou hodnotou. Vlhká hmota se vytlačuje extrudérem typu například Nica nebo jiným, za vzniku extrudátu, který se pak vnese do sferonizéru typu například Caleva, Nica nebo jiného, čímž se získají vlhká zrnka, která se během sferonizace popráší suchou směsí, předtím stranou v množství 5 až 30 % odloženou. Zrnka se pak prosijí sítí o vhodné velikosti ok, čímž se získají zrnka požadované velikosti. Pak se zrnka mohou sušit na liskách nebo ve fluidním loži. Obecný postup podle vynálezu za použití dle jakožto léku labilního vůči kyselinám je schematicky znázorněn na obr. 1.

Vysušená zrnka nebo pelety se pak opatří enterosolventním povlakem ze suspenze, obsahující Eudragit L-30-D a změkčovadlo, v zařízení s fluidním ložem, jako je soustava Wuster pro nanášení povlaku postřikem nebo jiná vhodná soustava pro nanášení povlaku postřikem. Vhodným změkčovadlem může být například diethylftalát. Po nanesení se povlak vysuší. Během přípravy suspenze pro nanášení povlaku se k ní přidává roztok hydroxidu sodného tak dlouho, až se dosáhne hodnoty $\text{pH } 5,0 \pm 0,1$. Stabilizace zrněk pojivem a úprava pH suspenze pro nanášení enterosolventního povlaku na hodnotu 5 činí nanášení spodního povlaku nebo izolační vrstvy zbytečným. Výhodou zde je, že enterosolventní povlak, nanášený ze suspenze o pH 5, umožňuje

poměrně rychlé rozrušení povlaku ve střevě, poněvadž je zapotřebí jen malého množství alkálií k dosažení pH 5,5.

- 5 Aby se zabránilo slepování potažených zrněk, nanese se pak mísením v mísiči na povlečená zrnka hydrofobní adhezni činidlo (mastek).

Takto vytvořenými zrnky nebo peletami se pak mohou plnit tvrdé tobolky, jako jsou želatinové tobolky různé velikosti podle požadovaných dávek léku.

- 10 Níže jsou uvedeny příklady provedení vynálezu. V nich jsou popsány materiály a postupy použité k provádění vynálezu, které mají pouze ilustrovat vynález, nikoliv jej jakkoliv omezit. Všechny teplotní údaje jsou uvedeny ve stupních Celsia, pokud není jinak uvedeno, a údaje o velikosti zrněk či pelet jsou vyjádřeny v jednotkách mesh (amerického standardu ASTM).

15

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

20

Níže popsaným postupem se připraví formulace ddl v podobě zrněk opatřených enterosolventním povlakem, která mají toto složení:

Prostředek	hmotnostní	hmotnostní složení
	množství složky, %	výsledného přípravku, %
A: Jádru pelety		
DdI	95	77,744
NaCMC	1	0,818
Škrobový glykolát sodný	4	3,273
B: Povlak		
Eudragit L-30-D55	87	15,621
Diethylftalát	13	2,343
(pH upraveno na hodnotu 5,0 ± 0,1)		
C: Antiadhézní činidlo		
Mastek	100	0,200
D: Tobolka		
Velikost 0, průhledná s víčkem		

- 25 Příprava zrněk ddl začíná prosátím a promísením směsi ddl, škrobového glykolátu sodného a sodné soli karboxycelulózy. Vzniklá směs se pak znovu prosije a znovu promísí. Přibližně 10 až 20 % této směsi se pak dá stranou pro poprášení během sferonizace. Zbývající část směsi se pak granuluje v planetovém mísiči nebo v mísiči s vysokou hodnotou střihu, dokud se nezíská

hmota s vhodnou vlhkostí. Na 1 kg suché směsi se během míšení přidá 200 až 360 g vody, čímž se získá vlhká hmota vhodná pro vytlačování; ta se pak vytlačuje přes vhodné síto vytlačovacím lisem Nica (model E 140, rychlost plněče 1, rychlost míchadla 1), čímž se po sferonizaci získají zrnka přibližné velikosti 10 až 15 mesh (2,00 až 1,25 mm). Extrudát se pak přenese do vhodného sferonizátoru (Caleva model 15 s 500 ot./min., nebo Q-400 Marumerizer™ se 700 ot./min.) a sferonizuje po dobu přibližně 1 až 5 minut střední rychlostí za použití desky se středním křížovým šrafováním nebo desky s radiálními paprsky. Odložená část směsi, tvořená 10 až 20 % předtím připravené suché směsi se pak použije k poprášení zrněk, aby se neslepovala. Po uplynutí příslušné doby sferonizace se produkt vysype do vhodné nádoby.

Sferonizovaná vlhká zrnka se pak opatrně prosijí síty o velikosti ok 10 a 18 mesh (2,00 mm, 1,25 mm), čímž se získá frakce o velikosti zrněk 2,00 až 1,25 mm jakožto produkt. Podíly, zadržené na síti o velikosti ok 2,00 mm a propadlé na síti o velikosti ok 1,25 mm, se vrátí do vytlačovacího lisu pro opětné vytlačování a opakovanou sferonizaci. Takto se pokračuje tak dlouho, až se získá alespoň 90 % produktové frakce tj. frakce prošlé sítím o velikosti ok 2,00 mm, avšak zadržené na síti o velikosti ok 1,25 mm. Frakce se pak suší v lískové sušárně horkým vzduchem nebo v sušiči s fluidním ložem na předem určený obsah vlhkosti. Vysušená zrnka se prosijí síty o velikosti ok 2,00 a 1,25 mm k odstranění případných hrudek nebo zrněk menší velikosti. Vysušená zrnka produktové frakce (2,00 až 1,25 mm) se pak nasypou do vhodné nádoby vyložené dvěma polyethylenovými pytli. Zjistí se čistá hmotnost, procentový výtěžek a vypočte se rentabilita tohoto výrobního postupu.

Pro přípravu dostatečného množství suspenze k nanášení povlaku na zrnka vyrobená výše popsaným postupem se Eudragit L-30-D přesije sítím o velikosti ok 0,250 mm, aby se odstranily případně přítomné hrudky. Přesitý Eudragit se zváží a pak za míchání přelije do vyasfaltované nádoby obsahující polovinu potřebného množství vody. Tato směs se pak nepřetržitě míchá po dobu 5 minut nebo do té doby, až vznikne na pohled stejnorodá směs. Za stálého míchání se do nádoby přidá diethylftalát a v míchání se pokračuje po dobu 20 minut nebo do té doby, až se získá na pohled stejnorodá směs. Pak se standardizuje pH metr za použití pH 4 a pH 7 pufrů.

Za pokračujícího míchání se do nádoby přidává roztok hydroxidu sodného, až pH roztoku dosáhne hodnoty $5,0 \pm 0,1$. Hmotnostní formule suspenze pro nanášení povlaku se pak upraví přidáním vody a v míchání se pak pokračuje po dalších 10 minut.

Při postupu vytváření povlaku na povrchu zrněk se použije zařízení pro nanášení ve fluidním loži, pracujícího Wursterovým systémem nanášení povlaku postřikem, nebo jiným vhodným systémem pro vytvoření povlaku. Ideální parametry pro systém nanášení povlaku postřikem zahrnují použití zařízení Aeromatic STREA-1, náplň 300 g, hrot 0,8 mm, množství stříkaného materiálu 8 g za minutu, tlak při stříkání 1,0 bar (0,1 MPa), vstupní teplota 65 °C, výstupní teplota 42 °C, dále zařízení Glatt GPCG-5 a Wursterovou kolonu, 1500 g, hrot 1,2 mm, množství stříkaného materiálu 20 g za minutu, tlak při stříkání 1,0 bar (0,1 MPa), vstupní teplota 65 °C, teplota produktu 48 °C, výstupní teplota 42 °C.

Před započítím nanášení suspenze pro vytvoření povlaku se zrnka mohou popřípadě předehtát na teplotu přibližně 50 °C, což trvá přibližně 5 minut. Za výše uvedených parametrů se nanese tenký povlak v množství 16 až 20 % hmotn./hmotn. Po ukončení nanášení povlaku se vstupní teplota sníží tak, aby se teplota produktu udržela na přibližně 50 °C, a zrnka se pak suší po dobu 25 ± 10 minut. Stanoví se čistá hmotnost povlečených zrněk a vypočte se procentní poměr povlaku k zrnkům. Rovněž se stanoví množství mastku, který se má přidat, vztažené k čistému hmotnostnímu množství zrněk. Skutečný procentní přírůstek, vzniklý nanesením povlaku, je možno upravit tak, aby se dosáhlo požadovaného hmotnostního přírůstku následkem povlečení. Pak se odváží vypočtené množství mastku. Povlečená zrnka se nasypou spolu s mastkem do vhodné mísiče bubnového typu a směs se mísí po dobu 15 ± 5 minut. Posléze se zrnka přenesou do vhodné nádoby (nádob) vyložené dvěma polyethylenovými pytli a určí se jejich čistá hmotnost.

Takto vyrobená zrnka se pak mohou plnit do tobolek nebo jiných obalů, jako jsou želatinové tobolky, aby jejich polknutí bylo snazší.

- 5 Bylo prokázáno, že takto vyrobený produkt obsahující ddi, opatřený enterosolventním povlakem, skýtá vynikající ochranu proti žaludečním kyselinám (při pH 3), avšak výborně uvolňuje ddi při hodnotách pH vyšších než 5.

Příklad 2

10

- Níže popsaným postupem se získá výhodná formulace ddi v podobě zrněk opatřených enterosolventním povlakem. Do vhodného míšicího zařízení se vnese 0,7774 kg ddi, 0,0327 kg škrobového glykolátu sodného a 0,0082 kg sodné soli karboxymethylcelulózy. Při použití bubnového míšiče se směs míchá po dobu 10 ± 2 minut. Jestliže se použije planetárního míšiče, trvá mísení 15 10 ± 2 minuty. Při použití míšiče s vysokou hodnotou stříhu se směs mísí 5 ± 2 minuty. Jestliže se použije bubnového nebo planetárního míšiče, drtí se vzniklá směs ve Fitzově mlýnu opatřeném kladivy, s deskou č.1, pracujícím střední rychlostí. Takto rozmělněný materiál se pak vnese do bubnového nebo planetárního míšiče a mísí po dobu 10 ± 2 minut. Jestliže některé složky směsi vyžadují odstranění shluklých částic, prosijí se sítím z nerezové oceli o velikosti ok 1,14 mm (mesh 20). 20

- Přibližně 10 až 20 % takto získané druhé směsi se pak dá stranou pro poprášení během sferonizace. Zbývající část směsi se granuluje v planetárním míšiči nebo v míšiči s velkou hodnotou stříhu, přičemž se během míchání přidá přibližně 200 až 360 g vody na 1 kg suché směsi. Tím se 25 získá vlhká hmota vhodná pro vytlačování. Toto se provádí ve vytlačovacím lisu za použití vhodného síta; vytlačovacím lisem je lis Nica model E 140, rychlost plnění 1, rychlost míchadla 1. Extrudát se přenese do vhodného sferonizátoru, buď značky Caleva, model 15, pracujícím při 500 ot./min., nebo značka Marumerizer™ Q-400, pracujícím při 700 ot./min., v němž se sferonizuje střední rychlostí za použití střední příčné šrafované desky (0,3 až 0,4 mm) nebo desky 30 s radiálními paprsky po dobu přibližně 1 až 3 minut. Část odložené suché směsi v množství 10 až 20 % se nyní použije k poprášení zrněk, aby se zabránilo jejich shlukování. Po vhodné dlouhé sferonizaci se produkt vysype do vhodné nádoby.

- Sferonizací získaná vlhká zrnka se pak opatrně prosijí sítí o velikosti ok 2,00 a 1,25 mm 35 (10 a 18 mesh) a jako produkt slouží frakce prošlá sítím o velikosti ok 2,00 mm a zachycená na sítě o velikosti ok 1,25 mm. Frakce zachycená na sítě o velikosti ok 2,00 mm a frakce propadlá sítím o velikosti ok 1,25 mm se vrací do protlačovacího lisu pro opětné vytlačování a opětnou sferonizaci. Tento postup se opakuje tak dlouho, až se získá produktová frakce v množství, představujícím alespoň 90 % původního množství. Produktová frakce, tvořená zrnky o velikosti 40 v rozmezí pod 2,00 a nad 1,25 mm, se pak suší v liskové sušárně horkým vzduchem nebo v sušárně s fluidním ložem při teplotě v rozmezí 55 až 60 °C (například Glatt GPC-5, se vstupní teplotou 60 °C, teplota produktu 50 °C, výstupní teplota 42 °C), čímž se získá produkt o požadovaném a předem určeném obsahu vlhkosti. Vysušená zrnka se pak prosijí sítí o velikosti ok 2,00 a 1,14 mm (10 a 20 mesh) k odstranění případných shluků resp. částic menší velikosti než 45 1,14 mm. Produktová frakce zrněk o velikosti mezi 2,00 a 1,14 mm se pak přesype do vhodné nádoby vyložené dvěma polyethylenovými pytli. Zjistí se jejich čistá hmotnost, procentový výtěžek a vypočte se rentabilita tohoto postupu výroby zrněk.

- Pro přípravu dostatečného množství povlaku k povlečení 1 kg zrněk je zapotřebí 0,1562 kg 50 Eudragitu v suchém stavu. Množství diethylftalátu k povlečení 1 kg zrněk činí 0,0234 kg. Eudragit L30-D 55 se přefiltruje sítím o velikosti ok 0,250 mm (mesh 60) k odstranění případně přítomných hrudek. Přefiltrovaný Eudragit (0,151 kg v suchém stavu) se pak přidává za míchání do vyasfaltované nádoby obsahující polovinu potřebného množství vody. Směs se pak nepřetržitě míchá po dobu 5 minut nebo tak dlouho, až vznikne na pohled stejnorodá směs. Za neustálého 55 míchání se přidá diethylftalát (0,0234 kg) a v míchání se pokračuje po dobu 20 minut nebo až se

získá na pohled stejnorodá směs. Pak se standardizuje pH metr za použití pufrů pH 4 a pH 7. Za pokračujícího míchání se přidává roztok hydroxidu sodného tak dlouho, až pH směsi dosáhne hodnoty $5,0 \pm 0,1$. Hmotnostní formule suspenze pro nanášení povlaku se pak upraví přidáním vody a v míchání se pak pokračuje po dobu dalších 10 minut.

5

Zrnka se pak opatří povlakem za použití Wursterovy soustavy pro nanášení povlaku postřikem. Ideální parametry pro nanášení povlaku postřikem zahrnují zařízení Aeromatic STREA-1, náplň 300 g, hrot 0,8 mm, množství stříkaného materiálu 8 g za minutu, tlak při stříkání 1,4 bar (0,14 MPa), vstupní teplota 64 °C, výstupní teplota 42 °C, nebo zařízení Glatt GPCG-5 s Wursterovou kolonou, 1500 g, hrot 1,2 mm, množství stříkaného materiálu 20 g za minutu, tlak při stříkání 1,0 bar (0,1 MPa), vstupní teplota 65 °C, teplota produktu 48 °C, výstupní teplota 42 °C.

10

Před započítím nanášení suspenze pro vytvoření povlaku se zrnka mohou popřípadě předehtát na teplotu přibližně 50 °C, což trvá přibližně 5 minut, a sušit po dobu 25 + 10 minut. Za výše uvedených podmínek se nanese tenký povlak v množství 16 až 20 hmotn./hmotn. Po nanesení povlaku se vstupní teplota sníží tak, aby se teplota produktu udržovala na přibližně 50 °C, a zrnka se pak suší po dobu 25 + 10 minut. Stanoví se čistá hmotnost povlečených zrněk a vypočte se procentní poměr hmotností povlaku k hmotnosti zrněk.

15

Stanoví se hmotnostní množství mastku (ve výši 0,2 %), které se má přidat, vztažené na hmotnostní množství zrněk. Pak se zjištěné množství mastku naváží. Povlečená zrnka se vnesou do vhodného mísiče bubnového typu spolu s mastkem a směs se míchá po dobu 15 ± 5 minut. Pak se zrnka přenesou do vhodné nádoby (nádob) vyložené dvěma polyethylenovými pytlí a určí se jejich čisté hmotnostní množství.

20

Takto vyrobená zrnka se pak mohou plnit do tobolek nebo jiných obalů, jako jsou želatinové tobolky, pro usnadnění jejich polknutí.

25

Bylo prokázáno, že takto vyrobený produkt obsahující ddl, opatřený enterosolventním povlakem, skýtá vynikající ochranu proti žaludečním kyselinám (při pH 3), avšak výborně uvolňuje ddl při hodnotách pH vyšších než 4,5.

30

Vysvětlivky ke schématu přípravy farmaceutického prostředku podle vynálezu, znázorněnému na obr. 1:

35

1 – navážení těchto složek farmaceutického prostředku:

didanosin

škrobový glykolát sodný

natriumkarboxymethylcelulóza

40

(případné prosetí těchto složek sítím o velikosti ok 1,14 mm) (20 mesh)

2 – síto

3 – mísič CBW s vysokou hodnotou stříhu

45

4 – suchá směs

5 – odložení 10 až 20 % suché směsi stranou pro poprášení během sferonizace

50

6 – granulování zbývajících množství suché směsi s přidavkem přečištěné vody

7 – mísič s vysokou hodnotou stříhu

8 – vytlačovací lis

55

- 9 – vytlačování vlhké hmoty vytlačovacím lisem o sítu s velikostí ok 1,25 mm
- 10 – sferonizátor
- 5 11 – sferonizování vytlačené směsi za použití vhodné vytlačovací desky; poprášení stranou odloženou částí suché směsi podle potřeby
- 12 – vracení zrněk, zachycených na síti o velikosti ok 2,00 mm a prošlých sítím o velikosti ok 1,25 mm, do vytlačovacího lisu ve stupni 8
- 10
- 13 – separátor zrněk
- 14 – zpracování zrněk prošlých separátorem ve stupni 13
- 15
- 15 – sušení zrněk
- 16 – sušička používající fluidního lože
- 20 17 – zpracování zrněk prošlých sítím o velikosti ok 2,00 mm a zachycených na síti o velikosti ok 1,14 mm
- 18 – separátor zrněk
- 25 19 – nanesení povlaku ze směsi Eudragitu L-300-55 s diethylftalátem (hodnota pH upravena přidáním 1 N roztoku hydroxidu sodného)
- 20 – sušička používající fluidního lože
- 30 21 – kalhotový mísič
- 22 – mísení směsi zrněk s mastkem po dobu 5 minut
- 23 – zařízení pro zapouzdření zrněk
- 35

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Farmaceutický prostředek zahrnující jádro a enterosolventní povlak jádra, **v y z n a ě n ý t í m**, že jádro je tvořeno z 80 až 100 % hmotn. 2',3'-didesoxyinosinem, z až 10 % hmotn. desintegračním činidlem a z až 10 % hmotn. pojivem zvoleným ze skupiny, sestávající ze sodné soli karboxymethylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulózy, alginátu draselného, alginátu sodného a předželatinovaného kukuřičného škrobu.
- 10 2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že navíc zahrnuje anti-adhézní povlak upravený na vnějším povrchu enterosolventního povlaku.
- 15 3. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 a 2, **v y z n a ě n ý t í m**, že jádro je sferonizované.
4. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 a 2, **v y z n a ě n ý t í m**, že enterosolventní povlak sestává z polymeru a změkčovačla.
- 20 5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, **v y z n a ě n ý t í m**, že polymer se volí ze skupiny sestávající z kopolymeru kyseliny methakrylové, z ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy, z polyvinylftalátu a acetátftalátu celulózy.
6. Farmaceutický prostředek podle nároků 4 a 5, **v y z n a ě n ý t í m**, že hmotnostní poměr enterosolventního povlaku k jádru je v rozmezí od 0,05:1 do 0,6:1.
- 25 7. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, **v y z n a ě n ý t í m**, že polymerem je kopolymer kyseliny methakrylové.
- 30 8. Farmaceutický prostředek podle nároku 7, **v y z n a ě n ý t í m**, že enterosolventní povlak obsahuje 5 až 30 % hmotn. kopolymeru kyseliny methakrylové, vztaženo na celkové hmotnostní množství prostředku a 0,5 až 6 % hmotn. změkčovačla, vztaženo na celkové hmotnostní množství prostředku.
- 35 9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, **v y z n a ě n ý t í m**, že kopolymerem kyseliny methakrylové je kopolymer kyseliny methakrylové typu C.
10. Farmaceutický prostředek podle nároků 4 a 5, **v y z n a ě n ý t í m**, že změkčovačlem je diethylftalát, triethylcitrát, triacetin, tributylsebakát nebo polyethylenglykol.
- 40 11. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, **v y z n a ě n ý t í m**, že změkčovačlem je diethylftalát.
12. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, **v y z n a ě n ý t í m**, že enterosolventní povlak je tvořen kopolymerem kyseliny methakrylové a diethylftalátem.
- 45 13. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **v y z n a ě n ý t í m**, že antiadhézní povlak je tvořen hydrofobním materiálem.
- 50 14. Farmaceutický prostředek podle nároku 13, **v y z n a ě n ý t í m**, že antiadhézním povlakem je mastek, stearát horečnatý nebo sublimovaný oxid křemičitý.
- 55 15. Farmaceutický prostředek podle nároku 14, **v y z n a ě n ý t í m**, že antiadhézním povlakem je mastek.

16. Farmaceutický prostředek podle nároku 15, **v y z n a ě n ý t í m**, že antiadhézní povlak je přítomen v množství odpovídajícím 0,1 až 4 % z celkové hmotnosti farmaceutického prostředku.
- 5 17. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 a 2, **v y z n a ě n ý t í m**, že desintegračním činidlem je škrobový glykolát sodný, zesíťovaná sodná sůl karboxymethylcelulózy, sodná sůl kroskarmelózy, kukuřičný škrob nebo zesíťovaný polyvinylpyrrolidon.
- 10 18. Farmaceutický prostředek podle nároku 17, **v y z n a ě n ý t í m**, desintegračním činidlem je škrobový glykolát sodný.
19. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že pojivo má alkalickou povahu.
- 15 20. Farmaceutický prostředek podle nároků 1, 2 a 19, **v y z n a ě n ý t í m**, že pojivem je sodná sůl karboxymethylcelulózy.
- 20 21. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 20, **v y z n a ě n ý t í m**, že jádro obsahuje hmotnostně 95 % 2',3'-didesoxyinosinu, 1 % sodné soli karboxymethylcelulózy a 4 % škrobového glykolátu sodného, vztaženo na celkovou hmotnost farmaceutického prostředku.
22. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě n ý t í m**, že ho tvoří
- a) rozpustná tobolka a
- 25 b) farmaceutický prostředek podle nároků 1, 2 nebo 21 zapouzdřený v rozpustné tobolce.
23. Sferonizované jádro farmaceutického prostředku podle nároku 3, **v y z n a ě n é t í m**, že ho tvoří hmotnostně
- 30 a) 80 až 100 % 2',3'-didesoxyinosinu,
- b) až 10 % desintegračního činidla a
- 35 c) až 10 % pojiva voleného ze skupiny zahrnující sodnou sůl karboxymethylcelulózy, hydroxymethylcelulózu, alginát draselný, alginát sodný a předželatinovaný kukuřičný škrob.
24. Způsob přípravy neaglomerujících sféronizovaných jader podle nároku 23, **v y z n a ě n ý t í m**, že se
- 40 a) smísí granulační rozpouštědlo, 2',3'-didesoxyinosin, popřípadě desintegrační činidlo a popřípadě pojivo,
- b) získaná hmota se vytlačuje,
- 45 c) získaný extrudát se sféronizuje,
- d) během sféronizace vznikající jádra se popráší suchým práškem tvořeným 2',3'-didesoxyinosinem, popřípadě desintegračním činidlem a popřípadě pojivem, přičemž jsou jednotlivé složky obsazeny v témže poměru, v jakém jsou obsazeny ve vlhké hmotě.
- 50

25. Způsob přípravy farmaceutického prostředku v podobě jader opatřených enterosolventním povlakem podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se

- 5 a) smísí granulační rozpouštědlo, 2',3'-didesoxyinosin, popřípadě desintegrační činidlo a popřípadě pojivo,
- b) získaná hmota se vytlačuje,
- 10 c) získaný extrudát se sféronizuje,
- d) během sféronizace vznikající jádra se popráší suchým práškem tvořeným 2',3'-didesoxyinosinem, popřípadě desintegračním činidlem a popřípadě pojivem, přičemž jsou jednotlivé složky obsaženy v témže poměru, v jakém jsou obsaženy ve vlhké hmotě,
- 15 e) získaná neaglomerující sféronizovaná jádra se suší,
- f) na suchá jádra se nanese enterosolventní povlak.

20 26. Způsob podle nároku 24 a 25, **v y z n a ě n ý t í m**, že se ve stupni a) smísí 2',3'-didesoxyinosin, popřípadě desintegrační činidlo a popřípadě pojivo s vodou jakožto granulačním rozpouštědlem.

25 27. Způsob podle nároku 24, **v y z n a ě n ý t í m**, že se neaglomerující sféronizovaná jádra třídí za použití sít o velikostí ok 2,00 mm a 1,14 mm za získání zadržené frakce jader o velikosti 2,00 mm a 1,14 mm.

28. Způsob podle nároku 25, **v y z n a ě n ý t í m**, že se suchá jádra s naneseným enterosolventním povlakem povlékají antiadhezním prostředkem.

30 29. Způsob podle nároku 25, **v y z n a ě n ý t í m**, že se povlečená jádra plní do tobolky.

30. Způsob podle nároku 28, **v y z n a ě n ý t í m**, že se několik povlečených jader plní do tobolky pro orální podání.

35 31. Způsob podle nároku 28, **v y z n a ě n ý t í m**, že se dvojnásobná denní dávka povlečených jader plní do tobolky pro orální podání.

40 32. Způsob podle nároku 28, **v y z n a ě n ý t í m**, že se jedna denní dávka povlečených jader plní do tobolky pro orální podání.

