

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-1179**
(22) Přihlášeno: **03.12.2004**
(40) Zveřejněno: **11.01.2006**
(Věstník č. 1/2006)
(47) Uděleno: **10.11.2005**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **11.01.2006**
(Věstník č. 1/2006)

(11) Číslo dokumentu:

296 131

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/554 (2000.01)
A61K 9/00 (1968.09)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 106 335; EP 318 398; US 4 983 598; WO 97/48 386.

(73) Majitel patentu:

PLIVA - Lachema a. s., Brno, CZ

(72) Původce:

Franc Aleš PharmDr., Brno, CZ

Žaludek Bořek RNDr., Brno, CZ

Petrovičová Anna, Brno, CZ

Nucová Ludmila, Řídeč, CZ

Sova Petr PharmDr., Hradec Králové, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutická kompozice uvolňující diltiazem
hydrochlorid rychlostí nezávislou na hodnotě
pH v rozmezí 1 až 7,2**

(57) Anotace:

Řešení se týká farmaceutické kompozice uvolňující diltiazem hydrochlorid rychlostí nezávislou na hodnotě pH v rozmezí 1 až 7,2 a obsahující v jedné dávce 120 až 400 mg diltiazem hydrochloridu, která je ve formě tobolky naplněné potaženými peletami, jejichž jádro je vyrobeno metodou extruze-sféronizace nebo rotogranulace a tvořeno směsí diltiazem hydrochloridu a alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, a jejichž potah jádra je tvořen ve vodě nerozpustným polopropustným filmem, přičemž podstata kompozice spočívá v tom, že jádro pelety obsahuje kluznou látku v množství nejvýše 10 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost jádra, výhodně talek v množství 2,5 až 3,5 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost jádra, a předbobtnalý škrob v množství nejvýše 10 % hmotnosti, výhodně 3,5 až 4,5 % hmotnosti, vztaženo vždy na hmotnost jádra..

CZ 296131 B6

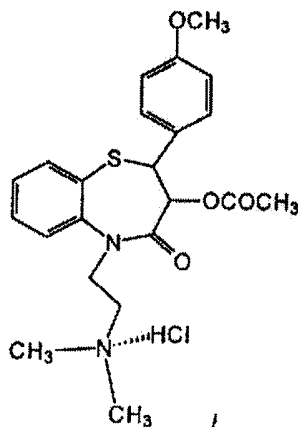
Farmaceutická kompozice uvolňující diltiazem hydrochlorid rychlostí nezávislou na hodnotě pH v rozmezí 1 až 7,2

5 Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutické kompozice uvolňující diltiazem hydrochlorid rychlostí nezávislou na hodnotě pH v rozmezí 1 až 7,2 a obsahující v jedné dávce 120 až 400 mg diltiazem hydrochloridu, která je ve formě tobolky naplněné potaženými peletami, jejichž jádro je vyrobeno
10 metodou extruze-sféronizace nebo rotogranulace a tvořeno směsí diltiazem hydrochloridu a alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, a jejichž potah jádra je tvořen ve vodě nerozpustným polopropustným filmem.

15 Dosavadní stav techniky

Diltiazem hydrochlorid má chemický název (+)-cis-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-3-(acetyloxy)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2,3-dihydro-2-(4-methoxyfenyl)-monohydrochlorid, strukturní vzorec



20

sumární vzorec $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ a relativní molekulovou hmotnost 451,05. Je to ve vodě dobře rozpustná krystalická látka, která je za teploty místnosti stabilní. Diltiazem hydrochlorid se obvykle používá jako antihypertenzivum, koronární vazodilatans a antiarytmikum. Vzhledem k tomu, že se diltiazem hydrochlorid používá ve farmacii jako modelová látka, je v odborné
25 a patentové literatuře popsána celá řada farmaceutických kompozic obsahujících diltiazem hydrochlorid a určených pro jednodenní podání, jakož i způsobů přípravy takových kompozic. Většinou mají tyto známé farmaceutické kompozice s obsahem diltiazem hydrochloridu formu tablet a želatinových tobolek obsahujících 120 až 400 mg, zejména 180 až 360 mg, diltiazem hydrochloridu v jednotkové dávkové formě. Nejčastěji se jedná o retardované skeletové tablety, které jsou tvořeny buď matricovým skeletem, který je tvořen přímým lisováním suchých směsí (viz WO 96/16 638) nebo lisováním granulátů, získaných granulací (viz JP 61 212 517), tavením (viz EP 0 315 197) nebo lisováním pelet (viz EP 0 207 041), nebo mikročástic (viz JP 59 010 512 nebo WO 95/27 482). Může se také jednat o retardované skeletové tablety s bobtnacím skeletem, který je rovněž vytvořen přímým lisováním suchých směsí (viz US 5 419 917 nebo US 6 419 954)
30 nebo lisováním granulátů (viz US 4 992 277 nebo US 5 000 962). Dále se může jednat o retardované potažené tablety, které se vyrábějí z jader buď nalisováním potahu nebo nastříknutím povahu (viz EP 0 432 607). V úvahu přicházejí rovněž pastilky, které se zpravidla získají slisováním mikročástic (viz WO 95/27 482), lizátka na bázi skeletového systému (viz WO 91/03 234) a osmotické systémy, tvořené pevným jádrem a polopropustnou membránou s mikroskopickými
35 otvory (viz EP 0 302 639 nebo EP 0 381 181). Konečně v úvahu přichází rovněž tvrdé želatinové

40

5 tobolky, které jsou plněny buď peletami (viz EP 0 282 698, EP 0 288 732, EP 0 315 414, EP 0 320 097, EP 0 322 27, EP 0 342 106, EP 0 514 814 A1, EP 0 527 637 A1, EP 0 953 350 A1, DE 38 12 799, WO 91/01 722, WO 93/09 767, US 5 252 337, US 5 478 573, US 5 529 790, US 5 567 441, US 5 616 345, US 5 968 553 a US 6 214 385) nebo tabletami (viz EP 0 315 1997 nebo US 5 578 321).

10 Z počtů publikací, které jednotlivé typy farmaceutických kompozic s obsahem diltiazem hydrochloridu popisují, je zřejmé, že nejrozšířenějším typem uvedených kompozic jsou tvrdé želatinové tobolky plněné peletami, které mají různá složení a které se vyrábějí několika základními farmaceutickými technologiemi, jakými jsou extruze–sféronizace, roto granulace nebo peletizace v bubnech nebo ve vysokoobrátkových mixérech. Roto granulací nebo peletizací v bubnech nebo vysokoobrátkových mixérech se získají pelety tvořené neutrálním jádrem potaženým vrstvou účinné látky, zatímco extruzí–sféronizací se získají pelety tvořené disperzí pomocných látek s účinnou látkou. Do tobolek se plní pelety získané výše uvedenými postupy, které jsou navíc
15 potažené ve vodě nerozpustnými semipermeabilními membránami. Do tobolek může být plněna také směs uvedených potažených pelet s nepotaženými peletami. Nanesení potahu semipermeabilní membrány se provádí v bubnech nebo ve fluidním loži za použití horního, bočního nebo spodního nástřiku.

20 Nejčastěji používaným způsobem přípravy pelet s obsahem diltiazem hydrochloridu je extruze–sféronizace, kdy se postupuje následovně. K diltiazem hydrochloridu se přidá alespoň jedna pomocná látka z množiny, zahrnující zejména cukry typu laktózy, sacharózy, mannitolu a škrobu, mikrokrystickou celulózu a práškovou celulózu, a případně pojivo, kterým je například povidon nebo derivát celulózy, zejména methylcelulóza nebo hydroxypropylmethylcelulóza. Podle některých patentových dokumentů se doporučuje za účelem zlepšení fyzikálních vlastností získané
25 směsi přidat ke směsi různé podíly organických kyselin, jakými jsou zejména kyselina citronová, kyselina jantarová a kyselina vinná. Směs uvedených složek se promísí, načež se k promísené směsi přidá vlhčivo, kterým je nejčastěji voda nebo vodný roztok pojiva v případě, že pojivo není obsaženo v ještě nezvlhčené směsi, a získaná zvlhčená směs se opět promísí. Získaná vlhká
30 hmota se potom zpracuje ve vytlačovacím stroji neboli extrudéru, který je tvořen šnekovým podavačem přivádějícím vlhkou hmotu k síti s kruhovými otvory, kterými je vlhká směs protlačována za vzniku tak zvaných špaget, které se následně přivádějí do sféronizéru, tvořeného válcovitou nádobou, jejíž dno je tvořeno rotačním talířem, jehož povrch je osazen hranolky s ostrými hranami. Špagety dopadající na otáčející se talíř jsou rozsekány na válečky, jejichž
35 délka odpovídá rozestupu mezi jednotlivými hranolkami, načež jsou vytvořené válečky tlačeny odstředivou silou k vnitřní stěně válcovité nádoby sféronizéru, na které jsou otáčivým pohybem zakulacovány do tvaru kuliček majících velikost úměrnou rozestupům mezi hranolkami rotačního talíře. Získané kulovité pelety se následně vysuší.

40 Vyrobené pelety se zpravidla potahují ve vodě nerozpustnými semipermeabilními membránami, tvořenými zejména deriváty kyseliny akrylové, které jsou komerčně dostupné pod názvem Eudragit. Jedná se zejména o produkty Eudragit RL, Eudragit RS a Eudragit NE. Na pelety se tyto produkty nanášejí ve formě organických roztoků nebo ve formě vodných disperzí. Další látkou, která může být výhodně použita k vytvoření semipermeabilní membrány, je ethylcelulóza, která se na pelety nanášejí ve formě organického roztoku nebo výjimečně ve formě vodné disperze.
45 Uvedené organické roztoky derivátů kyseliny akrylové a ethylcelulózy obsahují plastifikátory, jakými jsou například triethylcitrát, dibutylsebacetát, polyethylenglykol, triacetin a glycerol. Reprodukovatelnost uvolňování diltiazem hydrochloridu z pelet skrze semipermeabilní membránu podstatnou měrou ovlivňuje typ použitého plastifikátoru a doba a rychlost jeho mísení s organickým roztokem nebo vodnou disperzí látky tvořící ve vodě nerozpustnou semipermeabilní membránu. Uvedené organické roztoky nebo vodné disperze látek tvořících semipermeabilní membránu mohou dále obsahovat hydrofobní přísady, jakými jsou zejména talek, stearan hořečnatý, oxid titaničitý nebo anorganický pigmenty, které brání slepování pelet v průběhu jejich potahu semipermeabilní membránou, nebo hydrofilní přísady, jakými jsou zejména hydroxypropylmethylcelulóza, methylcelulóza, polyvinylpyrrolidon a polyvinylalkohol, které modifikují
55

rychlost uvolňování diltiazem hydrochloridu skrze semipermeabilní membránu. Vytvoření uvedené ve vodě nerozpustné semipermeabilní membrány na peletách se provádí nanesením filmotvorného organického roztoku nebo filmotvorné vodné disperze látky tvořící semipermeabilní membránu v bubnových potahovacích strojích nebo ve fluidním loži s vrchním, bočním nebo
5 spodním nástřikem.

Je známo, že nejlepšího retardačního účinku uvolňování účinné látky je dosaženo potahem pelet, ve kterém je filmotvornou látkou semipermeabilní membrány ethylcelulóza, neboť se při použití ethylcelulózy dosahuje zpomaleného uvolňování účinné látky ve srovnání s produktem Eudragit
10 při relativně tenčí vrstvě semipermeabilní membrány. Technologie využívající jako materiál semipermeabilní membrány ethylcelulózu se týká patentový dokument EP 0 318 398, který popisuje pelety, jejichž semipermeabilní membrána byla vytvořena nanesením směsi organického roztoku ethylcelulózy a šelaku v hmotnostním poměru 70 : 30 nebo hmotnostně 30% vodné disperze ethylcelulózy obsahující 15 až 25 % hmotnostní dibutylsebacetátu, vztaženo na sušinu
15 potahové kompozice. Pelety jsou v tomto případě tvořeny neutrálním jádrem, na kterém je nanesena směs diltiazem hydrochloridu, talku a povidonu obsahující uvedené složky ve hmotnostním poměru 60–85 : 8–15 : 1–20. V patentovém dokumentu EP 0 322 277 A1 se popisují pelety s obsahem diltiazem hydrochloridu potažené semipermeabilní membránou tvořenou směsí ethylcelulózy a akrylátové pryskyřice, která obsahuje uvedené složky ve hmotnostním poměru 6 : 4 až
20 4 : 6 a případně plastifikátory z řady acetylovaných monoglyceridů. Samotné pelety obsahují mikrokrytalickou celulózu jako plnivo a karboxymethylcelulózu jako pojivo. V patentovém dokumentu EP 0 340 105 A1 jsou opsány pelety s obsahem diltiazem hydrochloridu potažené semipermeabilní membránou tvořenou 25 až 40 % hmotnosti ethylcelulózy ve funkci filmotvorné látky, 5 až 10 % hmotnosti ricinového oleje ve funkci plastifikátoru a 50 až 70 % hmotnosti talku
25 ve funkci plniva. Samotné pelety jsou tvořeny neutrálními jádry, která jsou zasypána směsí diltiazem hydrochloridu, plniva, kterým je talek, kaolin nebo křemičitan nebo oxid kovu, a pojiva, kterým je povidon. Složky tvořící na peletách semipermeabilní membránu se na pelety nanášejí ve formě jejich zředěného ethanolického roztoku.

Diltiazem hydrochlorid je látka mající výrazné adhezivní a abrazivní vlastnosti, které se až dosud nežádoucím způsobem uplatňují při výrobě pevných lékových forem obsahujících diltiazem hydrochlorid, kdy například při tabletování dochází k abrazi povrchu razidel, zatímco při sféronizaci
30 pelet dochází k ulpívání zpracovávané hmoty k povrchu jak sféronizačního talíře, tak vnitřní stěny válcové nádoby sféronizéru. Kromě toho je u lékových forem s prodlouženým uvolňováním diltiazem hydrochloridu žádáno, aby rychlost uvolňování diltiazem hydrochloridu byla v průběhu průchodu lékové formy skrze všechny části zažívacího traktu nezávislá na hodnotách pH, která se vyskytují v jednotlivých částech zažívacího traktu. Při použití ethylcelulózy jako filmotvorné látky tvořící semipermeabilní membránu se však stává, že se rychlost uvolňování diltiazem hydrochloridu skrze semipermeabilní membránu snižuje v částech zažívacího traktu
40 s neutrálními nebo zásaditými hodnotami pH.

Z výše uvedeného je zřejmé, že je žádoucí nalézt takové sloužení farmaceutické kompozice obsahující diltiazem hydrochlorid, při jejíž výrobě by nedocházelo k výše uvedeným adhezivním a abrazivním jevům, a která by uvolňovala diltiazem hydrochlorid nezávisle na hodnotě pH 1 až
45 7,2 fyziologického prostředí, kterým tato farmaceutická kompozice prochází. Takovou farmaceutickou kompozicí je kompozice tvořící podstatu vynálezu.

Podstata vynálezu

50 Předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice uvolňující diltiazem hydrochlorid rychlostí nezávislou na hodnotě pH v rozmezí 1 až 7,2 a obsahující v jedné dávce 120 až 400 mg diltiazem hydrochloridu, která je ve formě tobolky naplněné potaženými peletami, jejichž jádro je vyrobeno metodou extruze–sféronizace nebo roto granulace a tvořeno směsí diltiazem hydrochloridu a alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, a jejichž potah jádra je tvořen ve vodě
55

nerozpuštěným polopropustným filmem, jejíž podstata spočívá v tom, že jádro pelety obsahuje kluznou látku v množství nejvýše 10 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost jádra, výhodně talek v množství 2,5 až 3,5 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost jádra, a předbobtnalý škrob v množství nejvýše 10 % hmotnosti, výhodně 3,5 až 4,5 % hmotnosti, vztaženo vždy na hmotnost jádra.

5

Výhodně je potah jádra pelet vytvořen nástřikem vodné disperze ethylcelulózy s obsahem případně stabilizovaného plastifikátoru, která obsahuje 10 až 50 % hmotnosti hydrofobní látky, vztaženo na sušinu vodné disperze, výhodně 20 až 30 % hmotnosti talku, vztaženo na sušinu vodné disperze.

10

Výhodně potah jádra pelet jako plastifikátor obsahuje dibutylsebakát nebo/a frakcionovaný kokosový olej.

15

Výhodně je plastifikátor obsažený v potahu jádra pelet ve vodné disperzi ethylcelulózy, stabilizován kyselinou olejovou a hydroxidem amonným.

Výhodně sušina potahu jádra pelety tvoří 4 až 20 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost potažené pelety.

20

Vynález spočívá v tom, že směs pro výrobu jádra pelety obsahuje kluznou látku, která je schopna zamezit abrazivnímu a adhezivnímu chování diltiazem hydrochloridu při výrobě pelet. Přítomnost předbobtnalého škrobu ve směsi pro výrobu pelet zase eliminuje negativní účinek kluzné látky, který se projevuje ve snížení vnitřní kohezivitu peletoniny. Předbobtnalý škrob takto působí jako pojivo v suchém stavu ve vnitřní fázi, které umožňuje použití při přípravě vlhké hmoty pro extruzi-sféronizaci nebo rotogranulaci vodného média, výhodně samotné vody, bez přidavku dalších pomocných látek.

25

Vynález dále spočívá v tom, že v případě, že se výhodně jako filmotvorná látka semipermeabilní membrány potahují pelety použije ethylcelulóza, je v semipermeabilní membráně obsažena hydrofobní látka, zejména talek, stearan hořečnatý nebo oxid titaničitý, výhodně talek, která eliminuje zpomalení rychlosti uvolňování diltiazem hydrochloridu v prostředí s neutrální nebo zásaditou hodnotou pH.

30

Potah pelet semipermeabilní membránou se výhodně provádí metodou fluidního nástřiku vodné disperze ethylcelulózy obsahující plastifikátor. Tato technologie je z hlediska ochrany životního prostředí bezproblémová, neboť při ní nedochází k exhalaci organických rozpouštědel ani k nebezpečí exploze.

35

Obecně je známo, že kvalita potahu tvořícího semipermeabilní membránu a naneseného z vodné disperze ethylcelulózy závisí na zapracování plastifikátoru do vodné disperze ethylcelulózy. Kvalita uvedeného potahu určující reprodukovatelnost disolučního profilu diltiazem hydrochloridu závisí zejména na době a rychlosti mísení plastifikátoru s vodnou disperzí ethylcelulózy, neboť plastifikátor tvoří s vodonerozpustnou ethylcelulózou koloidní systém, jehož disperzita závisí na míře rovnoměrného rozptýlení plastifikátoru v ethylcelulóze. Vodnou disperzi ethylcelulózy s obsahem plastifikátoru rovněž není možné vyrábět s časovým předstihem, neboť v ní postupem času dochází ke koalescenci vemulgovana složky. Výhodné je v tomto případě využít standardizované přípravy koloidních disperzí ethylcelulózy prováděné již dodavatelem. Takto je možné v rámci vynálezu například použít komerčně dostupnou vodnou disperzi ethylcelulózy, která již obsahuje zabudovaný plastifikátor, kterým je dibutylsebakát nebo/a frakcionovaný kokosový olej, přičemž tento plastifikátor je v uvedené vodné disperzi stabilizován proti koalescenci kyselinou olejovou a hydroxidem amonným. Tato vodná disperze ethylcelulózy je komerčně dostupná pod obchodním názvem Surelease. V průběhu nástřiku této vodné disperze celulózy se amonné ionty odpaří, takže nejsou přítomné ve výsledné lékové formě, ani nebrání žádoucí tvorbě filmu semipermeabilní membrány na peletě. V tomto případě lze vytvoření semi-

40

45

50

permeabilní membrány na peletách dosáhnout nástřikem již připravené vodné disperze ethylcelulózy bez potřeby předchozího zabudování plastifikátoru do vodné disperze ethylcelulózy.

- 5 Jako alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku obsaženou v jádru pelety může farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahovat zejména plniva typu laktózy, mannitolu, sorbitolu, sacharózy a práškové celulózy.

Pro srovnání lze uvést, že dosud známá léková forma Dilacor XR od společnosti Rhone-Poulenc, která se používá jako standard pro generická léčiva a která obsahuje 240 mg diltiazem hydrochloridu, vyhovuje sice stejným požadavkům na disoluci jako farmaceutická kompozice podle vynálezu, avšak vykazuje značnou závislost uvolňování diltiazem hydrochloridu na hodnotě pH, což není případ farmaceutické kompozice podle vynálezu, která zaručuje stejnou rychlost uvolňování diltiazem hydrochloridu v celém gastrointestinálním traktu, tj. v prostředí, jehož hodnota pH se pohybuje od 1,0 do 7,2 a ve kterém dochází ke vstřebávání diltiazem hydrochloridu. Farmaceutická kompozice podle vynálezu splňuje kritéria disolučního profilu stanovená normou USP 25 „Diltiazem Hydrochloride, Extended Release Capsule“, test 3. Podmínky disolučního testu 3 jsou následující: disoluční prostředí = 900 ml vody, teplota 37 °C, pádlová metoda míchání při rychlosti otáčení míchadla 100 otáček za minutu, detekce rozpuštěného diltiazem hydrochloridu musí být za uvedených podmínek následující: v průběhu první hodiny se uvolní 5 až 20 % hmotnosti diltiazem hydrochloridu, v průběhu prvních čtyř hodin se uvolní 30 až 50 % hmotnosti diltiazem hydrochloridu, v průběhu prvních deseti hodin se uvolní 70 až 90 % hmotnosti diltiazem hydrochloridu a v průběhu prvních patnácti hodin se uvolní alespoň 80 % hmotnosti diltiazem hydrochloridu, přičemž uvedené procentní údaje se vztahují na celkové množství diltiazem hydrochloridu obsažené ve farmaceutické kompozici podrobené disolučnímu testu.

Popis obrázků na výkresech

Na připojených výkresech obr. 1 graficky znázorňuje disoluční profily v umělé žaludeční šťávě (kosočtverečky)), umělé střevní šťávě (kroužky) a ve vodě (čtverečky) farmaceutické kompozice diltiazem hydrochloridu, jejíž pelety jsou opatřeny semipermeabilní membránou tvořenou produktem Surelease (ethylcelulóza + plastifikátor) a neobsahující hydrofobní látku (kompozice A); z graficky vynesných disolučních profilů je zřejmé, že u této farmaceutické kompozice je uvolňování diltiazem hydrochloridu ve střevní šťávě zpomaleno ve srovnání s uvolňováním diltiazem hydrochloridu v žaludeční šťávě a ve vodě, což ukazuje na to, že uvolňování diltiazem hydrochloridu z této farmaceutické kompozice náležející do známého stavu techniky je závislé na hodnotě pH. Na obr. 2 jsou graficky znázorněny disoluční profily v umělé žaludeční šťávě (kosočtverečky)), umělé střevní šťávě (kroužky) a ve vodě (čtverečky) farmaceutické kompozice podle vynálezu, jejíž pelety jsou opatřeny semipermeabilní membránou tvořenou produktem Surelease (ethylcelulóza + plastifikátor) a obsahující jako hydrofobní látku 25 % hmotnosti talku (kompozice B); z graficky vynesných disolučních profilů je zřejmé, že u této farmaceutické kompozice není uvolňování diltiazem hydrochloridu ve střední šťávě zpomaleno ve srovnání s uvolňováním diltiazem hydrochloridu v žaludeční šťávě a ve vodě, což ukazuje na to, že uvolňování diltiazem hydrochloridu z této farmaceutické kompozice podle vynálezu není závislé na hodnotě pH. Na obr. 3 jsou graficky znázorněny disoluční profily v umělé žaludeční šťávě (kosočtverečky)), umělé střevní šťávě (kroužky) a ve vodě (čtverečky) komerčně dostupné farmaceutické kompozice diltiazem hydrochloridu Dilacor XR 240 mg; z graficky vynesných disolučních profilů je zřejmé, že u této farmaceutické kompozice je uvolňování diltiazem hydrochloridu ve střední šťávě výrazně zpomaleno ve srovnání s uvolňováním diltiazem hydrochloridu v žaludeční šťávě a ve vodě. Všechny graficky vynesné disoluční profily byly stanoveny za následujících podmínek: disoluční prostředí = 900 ml vody, teplota 37 °C, pádlová metoda míchání při rychlosti otáčení míchadla 100 otáček za minutu, detekce rozpuštěného diltiazem hydrochloridu se provádí měřením absorpance disolučního prostředí při vlnové délce 237 nm.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladu jeho konkrétního provedení, který má pouze ilustrační charakter a nikterak neomezuje rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen patentovými nároky a obsahem popisné části.

5

Příklad provedení vynálezu

Příprava pelet

- 10 400 hmotnostních dílů diltiazem hydrochloridu, 80 hmotnostních dílů plniva Avicel PH 101, 20 hmotnostních dílů předbobtnalého škrobu Starch 1500 a 15 hmotnostních dílů talku ve funkci kluzné látky se po přesítování smísí ve vysokoobrátkovém mixéru, načež se k získané směsi přidá 90 hmotnostních % vody a zvlhčená směs se ve vysokoobrátkovém mixéru promísí k získání homogenní tvárné hmoty, která se potom vytlačuje v extrudéru skrze síto s kruhovými otvory
- 15 majícími průměr 0,8 mm. Získaný extrudát se potom sféronizuje ve sféronizéru po dobu jedné minuty při 700 otáčkách za minutu. Získané pelety se potom suší ve fluidní sušárně do teploty pelet 50 °C. Získané pelety mají následující vlastnosti:

	setřesná hustota:	71,16 g·100 cm ⁻³
20	sypná hustota:	68,30 g·100 cm ⁻³ ,
	toková rychlost:	6,17 g·s ⁻¹ ,
	stlačitelnost:	4,02 %,
	Hausnerovo číslo:	1,05.

- 25 Příprava potahových disperzí

- Byla připravena jednak kompozice A, obsahující 15 hmotnostních dílů vodné disperze Surelease a 75 hmotnostních dílů vody a neobsahující hydrofobní látku, a jednak kompozice B obsahující 11,25 hmotnostního dílu vodné disperze Surelease, 3,75 hmotnostního dílu talku a 75 hmotnostních dílů vody. Vychází se z 15% koloidního roztoku lakové disperze ve vodě. Výše uvedené
- 30 obsahy vody představují takto součty množství vody již obsažené ve vodné disperzi Surelease (vodná disperze Surelease má obsah sušiny 25 %) a množství dodané vody. Nejdříve se připraví 30% disperze talku ve vodě dispergováním talku ve vodě po dobu 5 minut v mixéru Ultraturax. Potom se do získané vodné disperze talku pomalu a za stálého míchání vlije dané množství vodné
- 35 disperze Surelease, získaná disperze se zředí vodou na požadovanou koncentraci a mísí po dobu 15 minut. Získaná výsledná disperze se přecedí přes síto s velikostí oka 0,250 mm a takto získaná laková disperze se nastříká na pelety, jejichž příprava je uvedena výše, metodou fluidního nástřiku za následujících podmínek:

40	rychlost nástřiku:	7,0 g·cm ⁻³ ,
	tlak vzduchu:	0,15 MPa,
	vstupní teplota:	60 °C,
	výstupní teplota:	34 až 36 °C,
	množství násady:	500 g
45	průměr trysky:	0,8 mm.

- K nástřiku se použije množství lakové disperze odpovídající požadované hmotnosti lakové sušiny. Potažené pelety se následně suší po dobu jedné hodiny při teplotě 60 °C a potom rozplní do tvrdých želatinových tobolek v takových množstvích, že jednotlivé tobolky obsahují 180 mg,
- 50 200 mg, 240 mg nebo 300 mg diltiazem hydrochloridu.

Stanovení disolučních profilů

- V následující tabulce 1 jsou uvedeny časové průběhy uvolňování diltiazem hydrochloridu z tvrdých želatinových tobolek obsahujících pelety s potahem neobsahujícím talek (kompozice
- 55

- 5 A) a z tvrdých želatinových tobolek obsahujících pelety s potahem obsahujícím 25 % hmotnosti talku, jakož i z lékové formy Dilacor XR uvedené na trh společností Rhone-Poulenc v porovnání s limity požadovanými normou USP 25 „Diltiazem Hydrochlorid, Extended Release Capsules“, test 3. Disoluční profily byly stanoveny za následujících podmínek: disoluční prostředí = 900 ml vody, teplota 37 °C, pádlová metoda míchání při rychlosti otáčení míchadla 100 otáček za minutu, detekce rozpuštěného diltiazem hydrochloridu se provádí měřením absorbance disolučního prostředí při vlnové délce 237 nm.

10 Tabulka 1

Čas (h)	Množství uvolněného diltiazem hydrochloridu (%)			
	Limit USP 25	Kompozice A	Kompozice B	Dilacor XR
1	5 až 20	14,6	12,4	12,2
4	30 až 50	55,5	45,9	33,0
10	70 až 90	84,5	77,4	78,8
15	alespoň 80	92,1	87,1	92,3

- 15 V následující tabulce jsou uvedeny disoluční profily kompozice B v umělé žaludeční šťávě (SGF), umělé střevní šťávě (SIF) a ve vodě v porovnání s limity požadovanými normou USP 25 „Diltiazem Hydrochlorid, Extended Release Capsules“, test 3: Disoluční profily byly stanoveny za následujících podmínek: disoluční prostředí = 900 ml vody, teplota 37 °C, pádlová metoda míchání při rychlosti otáčení míchadla 100 otáček za minutu, detekce rozpuštěného diltiazem hydrochloridu se provádí měřením absorbance disolučního prostředí při vlnové délce 237 nm.

20 Tabulka 2

Čas (h)	Množství uvolněného diltiazem hydrochloridu (%) z kompozice B			
	Limit USP 25	Voda	SGF	SIF
1	5 až 20	12,4	7,5	15,5
4	30 až 50	45,9	37,8	45,8
10	70 až 90	77,4	74,1	74,0
15	alespoň 80	87,1	85,8	82,5

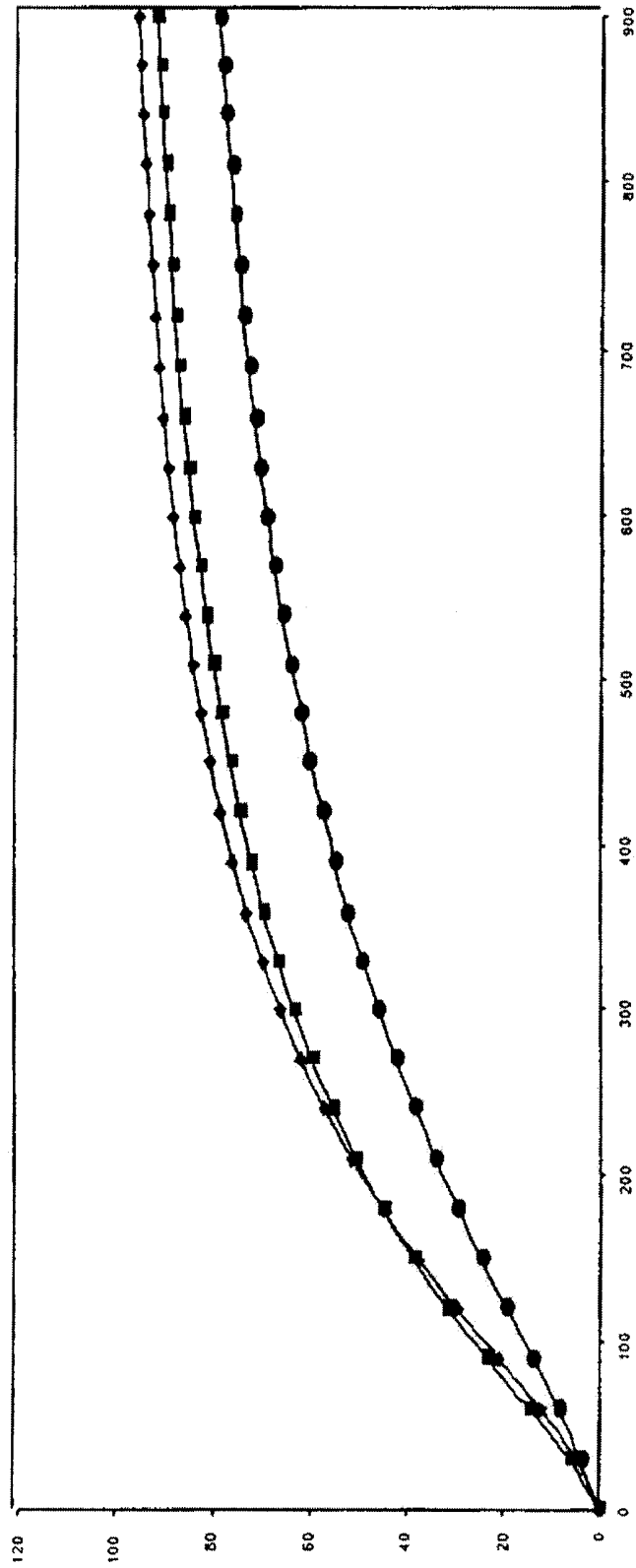
- 25 Z uvedené tabulky 2 je zřejmé, že disoluční profily Kompozice B, jejíž sloužení odpovídá farmaceutické kompozici podle vynálezu, splňují ve všech třech případech limity stanovené uvedenou normou USP 25 a že u Kompozice B nedochází ke zpomalení uvolňování diltiazem hydrochloridu v umělé střevní šťávě.

PATENTOVÉ NÁROKY

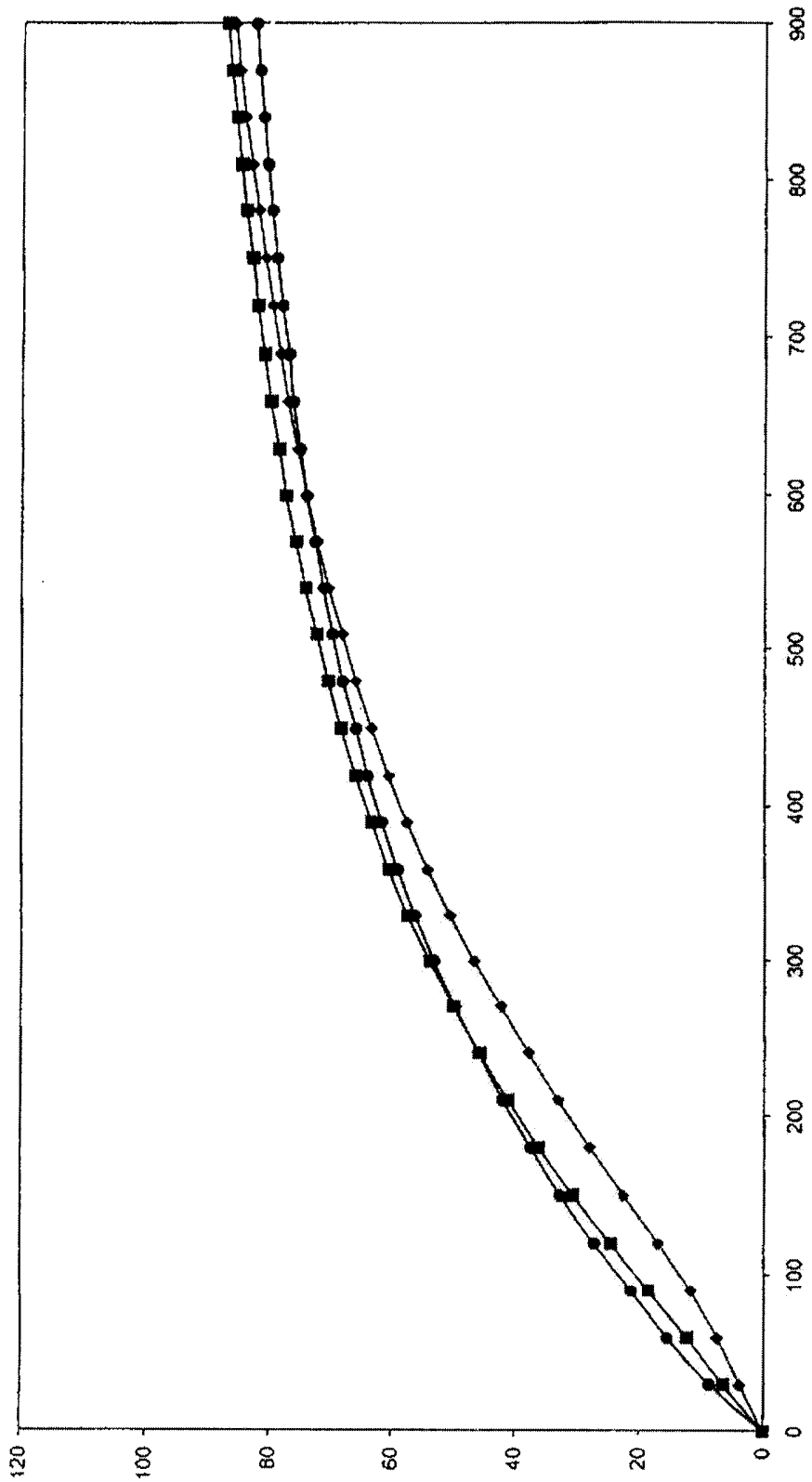
- 5
1. Farmaceutická kompozice uvolňující diltiazem hydrochlorid rychlostí nezávislou na hodnotě pH v rozmezí 1 až 7,2 a obsahující v jedné dávce 120 až 400 mg diltiazem hydrochloridu, která je ve formě tobolky naplněné potaženými peletami, jejichž jádro je vyrobeno metodou extruze-
 10 sféronizace nebo rotogranulace a tvořeno směsí diltiazem hydrochloridu a alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, a jejichž potah jádra je tvořen ve vodě nerozpustným polopropustným filmem, **v y z n a č e n á t í m**, že jádro pelety obsahuje kluznou látku v množství nejvýše 10 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost jádra, výhodně talek v množství 2,5 až 3,5 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost jádra, a předbobtnalý škrob v množství nejvýše 10 % hmotnosti, výhodně 3,5 až 4,5 % hmotnosti, vztaženo vždy na hmotnost jádra.
- 15
2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a č e n á t í m**, že potah jádra pelet je vytvořen nástřikem vodné disperze ethylcelulózy s obsahem případně stabilizovaného plastifikátoru, která obsahuje 10 až 50 % hmotnosti hydrofobní látky, vztažené na sušinu vodné disperze, výhodně 20 až 30 % hmotnosti talku, vztaženo na sušinu vodné disperze.
- 20
3. Farmaceutická kompozice podle nároku 2, **v y z n a č e n á t í m**, že potah jádra pelet jako plastifikátor obsahuje dibutylsebakát nebo/a frakcionovaný kokosový olej.
- 25
4. Farmaceutická kompozice podle nároku 2 nebo 3, **v y z n a č e n á t í m**, že plastifikátor obsažený v potahu jádra pelet je ve vodné disperzi ethylcelulózy stabilizován kyselinou olejovou a hydroxidem amonným.
- 30
5. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 4, **v y z n a č e n á t í m**, že sušina potahu jádra pelety tvoří 4 až 20 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost potažené pelety.

35

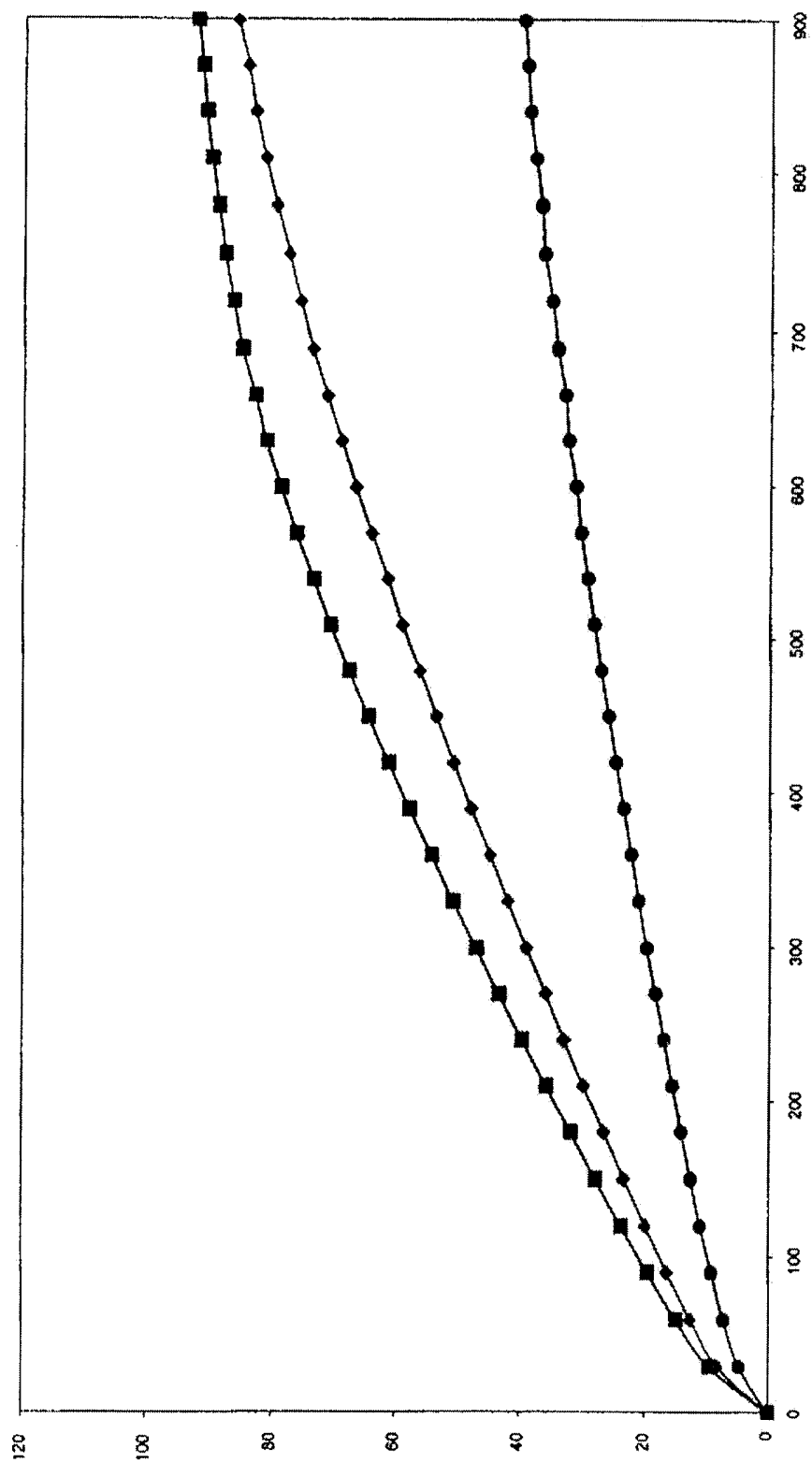
3 výkresy



OBR. 1



OBR. 2



OBR. 3

Konec dokumentu
