

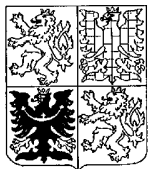
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 -984

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.09.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.09.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19842753**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/06882**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/16748**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/16

(71) Přihlašovatel:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Původce:

Kanikanti Venkata-Rangarao, Leverkusen, DE;

Rupp Roland, Bergisch Gladbach, DE;

Brendel Erich, Solingen, DE;

Weisemann Claus, Apex, NC, US;

Chantraine Ernst, Bergisch Gladbach, DE;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Retardované farmaceutické vicesložkové
přípravky nezávislé na míchání a způsob jejich
výroby**

(57) Anotace:

Řešení se týká orálně aplikovatelných forem retardovaných přípravků z více složek s řízeným a na míchání nezávislým uvolňováním, způsobu jejich výroby za použití zvoleného hydrofilního erodovatelného polymeru a omezení maximální velikosti částic polymeru, obsahujících účinnou látku, na ≤ 3 mm.

Retardované farmaceutické vícesložkové přípravky nezávislé na míchání a způsob jejich výroby

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká orálně aplikovatelných forem vícesložkových retardovaných dávek s řízeným a na míchání nezávislým uvolňováním a způsobu jejich výroby za použití zvoleného hydrofilního erodovatelného polymeru.

Dosavadní stav techniky

U mnoha léčiv je žádoucí, aby po jednorázovém denním podání zajistily řízené, dlouho trvající a stejnoměrné uvolňování účinné látky. Tak se může požadovaná koncentrace v plasmě udržovat bez velkých výkyvů po delší dobu a tak se zvyšuje bezpečnost léčiva a vyhovění pacientovi. Kompozice, které takto účinnou látku po definovanou dobu uvolňují, se označují jako retardované kompozice. Již je známa řada technologií k jejich výrobě.

Často se k tomuto účelu používají maticové tablety s jedinou složkou, které obsahují účinnou látku v matici z polymerů a některých farmaceutických pomocných látek. Polymer může být hydrofilní nebo hydrofobní, nebo může být jejich směsí. V současné době jsou maticové tablety s hydrofilními polymery velmi oblíbené, protože jsou relativně levné, jsou nejedovaté a mohou se zpracovávat na běžných zařízeních, atd.

Dalším způsobem je opláštění forem přípravku pufrovaným, případně na pH závislým pláštěm, který má zajistit řízené uvolňování v určených oblastech žaludečního a střevního traktu.

Zatímco erozní maticové tablety jsou citlivé na mechanické namáhání, zvláště na hydrodynamické zatížení, jsou kompozice s řízeným pH citlivé na kolísání pH v žaludečním a střevním traktu. Během pohybu tablety žaludkem a střevním traktem se současně mění jak hodnota pH, tak i mechanické namáhání, zvláště též v závislosti na druhu a množství náplně žaludku a zažívacího traktu. Tato závislost uvolňování účinné látky se označuje jako "závislost na míchání" nebo jako "Food-Effekt" (potravní efekt). Ukazuje se, že rychlost uvolňování většiny retardovaných kompozic je závislá na příjmu potravy a tak vznikají různé profily účinku v závislosti na tom, zda podání léčiva probíhá před jídlem, během jídla nebo po jídle.

Existuje řada pokusů nežádoucí proměnnost tohoto "Food-Effektu" vyřadit, případně minimalizovat. Pro přípravky s řízenou erozí byl popsán systém jediné složky, přibližně nezávislý na míchání, který je však technicky velmi náročný a tedy neproveditelný (viz *W.D.Lindner et al. Farm., 51 (1996) 263*). Jako další možnost přípravku, nezávislého na míchání byl popsán osmotický čerpací systém s jedinou složkou a byl částečně úspěšně uveden na trh. Při tom se účinná látka vytlačuje z komůrky definovanými otvůrkami nebo póry, přičemž se tlak vytváří botnající polymerem, jehož přijímání vody je řízeno osmoticky (viz patenty US 4 449 983, 4 203 400 a 4 327 725).

Problémy a nedostatky dosud navržených a používaných

retardovaných kompozic, nezávislých na míchání, jsou známe a jsou shrnuty mezi jiným v popisu EP 0 425 298.A2. Podle této přihlášky se zkoušelo dosáhnout nezávislosti účinných látek, vytvářejících soli, na míchání různým opláštěním těžko rozpustnými polymery. Nedostatky tohoto postupu jsou v technicky nákladných provozních opatřeních a rovněž ve skutečnosti, že se mohou použít jen určité účinné látky, které vytvářejí soli a tak jsou lehce rozpustné.

Jako vícesložkové kompozice se označují ty kompozice, které v protikladu k tzv. jednosložkovým kompozicím, jako jsou tablety, jsou tvořeny větším množstvím malých částic, jako například pelet, granulátů, minitablen nebo zrn, které jsou obsaženy například v jedné kapsli. V žaludečním a střevním traktu jsou pak tyto částice vzájemně zcela nezávislé. Takové vícesložkové kompozice vykazují ve srovnání s jednosložkovými kompozicemi řadu výhod. Pečují o stejnoměrnější absorpci účinné látky a o menší interindividuální a intraindividuální kolísání farmakokinetických profilů. Dále se mohou, například do kapslí, jednoduchým způsobem vnést různé účinné látky a dávky. Tyto kompozice se tak mohou bez velkých nákladů přizpůsobit různým lékařským požadavkům.

Podstata vynálezu

Úkol tohoto vynálezu je třeba spatřovat v poskytnutí vícesložkových retardovaných kompozic, nezávislých na míchání, tj. kompozic bez rušivého "food efektu" pro všechny druhy účinných látek, zejména pro těžko rozpustné účinné látky, které se mohou vyrábět jednoduchým způsobem.

Vícesložkové retardované kompozice podle tohoto vyná-

lezu jsou kompozicemi, které v USP paddletestu s přístrojem II uvolní 80 % účinné látky během 4 až 14 hodin, výhodně během 6 až 12 hodin, vztaženo na celkové množství účinné látky v kompozici.

Na pohybu nezávislé jsou kompozice podle současného vynálezu, které v USP XXII paddletestu s 900 ml uvolňovacího media s pH 6,8 při rychlosti míchání 50 otáček za minutu a 150 otáček za minutu vykazují maximální rozdíl uvolňování ± 10 %, výhodně ± 5 %.

Rychlosti míchání při paddletestu podle USP se volily s ohledem na publikaci *B. Abrahamsson et al., Eur. J. Pharm. Sci. 46 (1998) 69*, podle které mechanické namáhání tablety v žaludečním a střevním traktu lze srovnat s podmínkami, které odpovídají míchání při paddletestu při asi 150 otáčkách za minutu.

Tento úkol je podle vynálezu možné řešit tím, že se:

- a) jako retardující erozní materiál použije jako hydrofilní polymer hydroxypropylceluloza (HPC) se střední molekulovou hmotností 250 000 až 1 200 000, výhodně 350 000 až 1 150 000 v množství 40 až 95 % hmotnostních, výhodně 45 až 90 % hmotnostních, vztaženo na směs účinné látky s polymerem, a s molárním stupněm substituce ≥ 3 a
- b) kombinace polymeru s účinnou látkou se převede na malé částice, jako jsou pelety, granuláty nebo minitablety s maximálním průměrem 0,2 až 3,0, výhodně 0,5 až 2 mm.

Rovněž se může použít HPC se střední molekulovou hmotností od 700 000 do 1 200 000, výhodně od 850 000 do

1 150 000.

Jako maximální průměr se při tom rozumí největší délka částice, která podle vynálezu činí 0,2 až 3 mm.

Podle potřeby se miničástice mohou lakovat a mohou se k nim přidávat obvyklé farmaceutické pomocné látky.

Tyto retardované miničástice se mohou vyrábět a podávat jednoduše v požadované výši dávky jako vícesložkové retardované formy dávek, například v kapslích z tvrdé želatiny, v sáčcích nebo se mohou zpracovat na tablety, které se bezprostředně po podání opět rozpadnou na miničástice a tak se chovají jako vícesložková forma dávky.

Při znalosti současného stavu techniky se neočekávalo, že by se volbou výše uvedeného erodovatelného hydrofilního polymeru HPC se současným omezením maximální velikosti částic polymeru, obsahujících účinnou látku, na nejvyšší průměr 3 mm mohly vyrobit retardované kompozice nezávislé na míchání. Spíše se mohlo očekávat, že právě snadno erodovatelné hydrofilní polymery budou vykazovat zvláště silný míchací, případně "food efekt". Například je známo, že maticové tablety, obsahující Nifedipin, s průměrem 9 nebo 10 mm, které jako hydrofilní polymer obsahují HPC nebo HPMC (hydroxypropylmethylceluloza), mají silnou závislost na míchání a vykazují silný "food efekt" (srv. *Adalat CC^R*, EP 0 299 211 a *B. Abrahamsson et al. J Controlled Rel.*, 52 (1998) 301).

Na druhé straně jsou i od určité doby známy a popsány minitablety pro orální použití (srv. *Colombo et al. Acta*

Technol. Legis med. 1992, 3 (3), 137). Dosud však není známo, že částice podle vynálezu s maximálním průměrem 3 mm představují retardované kompozice nezávislé na míchání.

K vyřešení úkolu podle vynálezu je nutná kombinace obou prvků a) a b). Vlastní pokusy s erozními minitabletami, které obsahovaly Nifedipin jako účinnou látku a měly sice průměr 2 mm, avšak jako erodovatelný polymer obsahovaly směs hydroxyethylcelulózy (HEC) a hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC), vykazaly silnou závislost na míchání.

Překvapivě bylo zjištěno, že kombinací volby erodovatelného hydrofilního polymeru HPC a zmenšením velikosti používaných minitablet na maximálně 3 mm se mohou jednoduše a účinně získat vícesložkové retardované kompozice, nezávislé na míchání.

Podle orientačních testů kompozice podle vynálezu prakticky nevykazaly závislost na potravinách.

Výroba pelet, granulátů, minitablet nebo zrn, používaných podle vynálezu, probíhá obvyklými způsoby. Vedle obvyklých výrobních způsobů, při kterých se HPC s účinnou látkou a případně dalšími pomocnými látkami pomocí vody nebo organických rozpouštědel granuluje, mohou se též výhodně použít způsoby extruze taveniny. Takové způsoby extruze taveniny jsou již dlouho známé. Obměny těchto extruzí taveniny jsou navrženy i v novější patentové literatuře (srv. DE 195 04 831.8, EP 240 904, US-PS 5 456 923, EP 544 144 a zejména WO 96/25149).

Řada z dosud známých způsobů extruze taveniny vykazuje proti způsobům, použitelným podle vynálezu, mnoho nedostat-

ků. Tak se pro výrobu extrudátu často používají nejméně dva polymery, například jeden rozpustný ve vodě a jeden ve vodě nerozpustný. Nutností použít další změkčovadla nebo jiné pomocné látky se může nepříznivě ovlivnit poměr pomocné látky/léčivo, takže hotový produkt je velmi objemný a též drahý. Podle současného vynálezu se mohou kompozice nezávislé na míchání a výživě získat již jednoduchým smícháním a extruzí požadované účinné látky s HPC.

Podle potřeby se samozřejmě mohou pro vícesložkové retardované kompozice podle vynálezu použít též další pomocné látky, jako je například stearát hořečnatý nebo povlakové filmy nebo laky, které brání slepování částic. Tyto pomocné látky však nemají žádný přímý vliv na přípravek podle vynálezu, vykazující retardační účinek nezávislý na míchání nebo na vlivu potravy (Food-Effekt).

Pro výrobu minitabilet je rovněž možné používat vedle hlavního polymeru HPC další hydrofilní a ve vodě nerozpustné polymery, jako je například ester polymethakrylátu. Příkladem je známý Ammonio Methacrylat Copolymer Typ B (Eudragit^R RS PO).

Předmětem předloženého vynálezu je rovněž způsob výroby vícesložkových retardovaných dávkových forem, vyznačující se tím, že se nejméně jedna terapeuticky účinná složka a HPC se střední molekulovou hmotností 250 000 až 1 200 000 jako hydrofilní termoplastický, avšak farmaceuticky nezávadný polymer, jakož i případné další farmaceutické pomocné látky, které však nepřispívají k retardačnímu efektu, mísí, granulují a tabletuje, nebo mísí, extrudují a granulují na částice s maximálním průměrem částic 3 mm a tyto se pak převádějí na vhodnou formu pro orální aplikaci.

Při extruzním postupu se terapeuticky účinná léčiva a polymer buď současně, bez předchozího míchání, nebo jako směs dopravují do normálního extruderu, výhodně extruderu s dvojitým šnekem, který byl předem zahřát na teplotu, při které se polymer a léčivo neodbourávají. Při tom činí teplotní rozsah na výstupní trysce extruderu 50 až 220 °C, výhodně 80 až 210 °C a zejména 100 až 180 °C. V oblasti vstupu produktů do extruderu je teplota okolo 25 °C. Teplota v mezilehlé části extruderu je mezi teplotou oblasti vstupu produktů do extruderu a teplotou na výstupní trysce extruderu.

Při průchodu extruderem homogenní směs měkne a na konci je protlačována deskou, ve které je alespoň jedna tryska s definovaným průměrem od asi 0,2 do 3,0 mm, výhodně od 0,5 do 2,0 mm. Vytlačené provazce, které jsou při výstupu z trysky extruderu ještě měkké a při teplotě místnosti rychle tuhnou, se bezprostředně po výstupu sekají na granulát s průměrem částic od asi 0,2 do 3,0 mm, výhodně 0,5 až 2 mm. Alternativně se vytlačené provazce ihned (on-line) granulují (například vodokružná granulace nebo granulace pod vodou nebo granulace na vzduchu), nebo se ihned sekají na kusy. Výhodná je granulace na vzduchu. Získané extrudáty se mohou přímo plnit do kapslí z tvrdé želatiny. Jako zvláštní forma provedení se ukázalo jako výhodné ještě před plněním do želatinových kapslí získané extrudáty lakovat, výhodně ve vodě nerozpustným, avšak pro vodu propustným a negelujícím polymerem.

Tato retardovaná forma dávky podle současného vynálezu je odolná vůči mechanickému namáhání, případně vůči hydrodynamickému zatížení v žaludečním a střevním traktu;

proto rychlost uvolňování účinné látky nezávisí na mechanickém namáhání a hydrodynamickém zatížení, kterým je produkt vystaven, a je nezávislá na stupni naplnění žaludku. Retardovaná dávková forma rovněž nevykazuje žádný "Food-Effekt".

Lakované extrudáty se mohou lisovat s běžnými pomocnými látkami (například mikrokrytalická celuloza, Ac-Di-Sol^R, atd.) na tablety. Tyto tablety se po podání rychle rozpadají, takže se chovají jako vícesložková forma dávky.

Kompozice podle předloženého vynálezu se mohou rovněž vyrábět známými způsoby tabletování, při kterých se složky například známým způsobem granulují, učiní se kluznými a komprimují se na mikrotablety o průměru ≤ 3 mm. výhodně ≤ 2 mm.

Retardování nezávislé na míchání se, jak bylo uvedeno na rozdíl od kompozic podle současného stavu techniky, v současném vynálezu dosahuje kombinací a) použitého polymeru HPC a b) maximálního průměru, zatímco povlečení slouží pouze k tomu, aby chránilo dávkovou formu před slepováním.

U používaných účinných látek se může jednat o libovolná, orálně podávaná léčiva, jako jsou například antiinfektiva, oběhové prostředky, antimykotika, antidepresiva, antidementika, antiepileptika, antiflogistika, analgetika, antiastmatika, cytostatika, chinidla proti malarii, nesteroidní prostředky brzdící záněty (NSAID), diuretika, antiarytmika, prostředky snižující hladinu cukru v krvi, blokátory ACE, sedativa, dekongestiva, antihistaminika, nebo látky snižující hladinu lipidů. Látkami

snižujícími hladinu lipidů mohou být mj. Apo B-inhibitory, nebo inhibitory MTP. Zvláště zajímavé jsou Apo B-inhibitory podle EP 705 831, na které se zde zejména odkazuje. Zvláště zajímavá je sloučenina

2-cyklopentyl-2-[4-(2,4-dimethylpyrido{2,3-b}indol-9-yl-methyl)-fenyl]-N-(2-hydroxy-1-fenyl-ethyl)acetamid. Pro účely tohoto vynálezu se zpracovávají jen ta léčiva, která se za teplot a podmínek zpracování nerozkládají. Podávané množství účinné látky pro složku dávky se může měnit v širokých mezích podle druhu léčiva a podle rychlosti uvolňování. Jako výhodné se ukázalo používat na jeden díl hmotnostní účinné látky 0,8 až 10 hmotnostních dílů, výhodně 1 až 5 hmotnostních dílů gelujícího polymeru.

Na rozdíl od dosud známých technologií je pro retardo-vání podle předloženého vynálezu zapotřebí jen jediný polymer. Požadovaná rychlost uvolňování se získá obměnou výrobních parametrů. Rychlost uvolňování léčiva je například ovlivňována koncentrací léčiva v konečném produktu nebo výrobními parametry při extruzi, jako je například geometrie šneku, rychlost extruze, průměr a plocha povrchu extrudátu, viskozita a molekulová hmotnost polymeru, atd.

Jak již bylo zmíněno, mohou se též používat další obvyklé pomocné látky, které jsou běžné ve farmacii při výrobě pevných forem dávek a které jsou z literatury známe. Žádná z těchto pomocných látek však není nutná k podstatnému ovlivnění podle vynálezu požadovanému zpoždění uvolňování léčiva a nezávislosti na míchání. Tyto pomocné látky slouží hlavně k tomu, aby postup byl pružnější.

Extrudáty nebo minitablety se lakují například vodnými disperzemi, nezávislými na pH, jako je disperze ethylcelu-

lozy (např. Aquacoat EC 30 Trademark FMC), nebo polyethylakrylát, nebo polymethylmethakrylát 2:1 (například Eudragit NE 30 D Röhm Pharma). Kromě toho se může použít změkčovaadlo, jako například triethylcitrát nebo Tween 20, aby film laku při skladování nezkřehl. Do lakové suspenze se může dodatečně přidat stearát hořečnatý jako prostředek proti slepování. HPMC slouží jako látka, vytvářející póry. Lak v podstatě nemá vliv na rychlost uvolňování s výjimkou toho, že během prvních 1-2 hodin po podání může dojít ke zpoždění počátku uvolňování (doba prodlevy).

Jako typické suspenze laku pro minitablety a extrudáty se uvádějí (všechny údaje v % hmotnostních):

- A. disperze 30 - 60 % (výhodně 40 %) Eudragit^R NE 30 D;
3 - 10 % (výhodně 5 %) HPMC 3 cP; 0,05 - 0,5 % (výhodně 0,1 %) Tween 20; 1 - 7,5 % (výhodně 2,5 %) stearátu hořečnatého a zcela deionizovaná voda do 100 %.
- B. disperze 15 - 30 % (výhodně 25 %) Aquacoat^R EC 30 D;
3 - 10 % (výhodně 4 - 5 %) HPMC 15 cP; 0,5 - 4 % (výhodně 2 %) triethylcitrátu a zcela deionizovaná voda do 100 %.

Lakové suspenze se například připravují tak, že se ve vodě odděleně rozpustí nejprve HPMC a změkčovaadlo a pak se smísí s disperzí filmotvorné látky. V přítomnosti stearanu hořečnatého se tento disperguje ve vodném roztoku HPMC a změkčovaadla před přidáním disperze Eudragitu-NE-D.

Případně lakované částice kombinace účinné látky s polymerem podle vynálezu, jako jsou pelety, granuláty, minitablety nebo zrna se mohou obvyklými způsoby plnit do kapslí, lisovat na tablety nebo dále zpracovávat na ostatní

známé formy pro podávání nebo na hotová léčiva.

Vynález bude dále blíže popsán pomocí následujících příkladů.

Příklady provedení vynálezu

Vliv lopatkového míchání na uvolňování účinné látky

Uvolňování účinné látky z příkladů 16 a 17 podle vynálezu, jakož i ze srovnávacího příkladu A, v čase se zkoumalo pomocí USP XXII-Paddle-Testu . Při tom se ukázalo, že u příkladů 16 a 17 se uvolňování účinné látky při 50 a 150 otáčkách za minutu v rozmezí 14 hodin (tedy až do úplného uvolnění) rozcházelo nejvýše o 5 %, zatímco u srovnávacího příkladu A vystoupily rozdíly v uvolňování až na 50 %.

Srovnávací příklad A

19,4 dílů hmotnostních hydroxypropylmethylcelulozy (viskozita 100 000 cP, typ 2208) a 45,3 dílů hmotnostních hydroxyethylcelulozy (viskozita 15 000 cP) se granulovalo vodnou suspenzí Nifedipinu (30 dílů hmotnostních) a hydroxypropylcelulozy (2 díly hmotnostní) o viskozitě <10 cP. Získanému granulátu se dodala klouzavost stearátem hořečnatým a lisoval se na minitablety 2 mm o hmotnosti 6,4 mg. Minitablety se obvyklým způsobem lakovaly vodnou disperzí Eudragitu NE D, stearátu hořečnatého, Tweenu 20^R, hydroxypropylmethylcelulozy 3 cP a vody. Na kg minitablet se nastříkalo 0,6 kg lakové suspenze A. Některé lakované minitablety s ekvivalentem 30 mg Nifedipinu se vložily do

kapslí.

P ř í k l a d 1

3 kg léčiva Nifedipin se smísilo se 7 kg vysoce viskosní HPC (mol.hmotnost 400000 od Nippon Soda Japonsko). Směs se zpracovala extruderem se dvěma šneky a se dvěma výstupními tryskami o průměru 2 mm. Materiál se extrudoval při teplotě výstupní trysky 150 °C . Teplota různých částí válce extruderu se nastavila na teplotu, která byla nejméně o 10 °C nižší než teplota výstupní trysky. Výtlačky se se řezaly na válečky o délce asi 2 mm a lakovaly se v lakovacím zařízení s vířivým ložem. Na kg výtlačků se nastříkalo 0,6 kg lakové suspenze A. Lakování probíhalo za obvyklých podmínek.

P ř í k l a d 2

Stejně jako v příkladu 1, avšak smísilo se 2 kg Nifedipinu s 8 kg stejného typu polymeru.

P ř í k l a d 3

Stejně jako v příkladu 1, avšak teplota trysky činila 160° C.

P ř í k l a d 4

Stejně jako v příkladu 1, avšak průměr trysky činil 1,4 mm.

P ř í k l a d 5

Stejně jako v příkladu 1, avšak průměr trysky činil 0,8 mm.

P ř í k l a d 6

Stejně jako v příkladu 1, avšak extrudované provazce se sekaly nejprve na válečky o délce asi 3 mm.

P ř í k l a d 7

Stejně jako v příkladu 1, avšak nasekané válečky o délce 2 mm se nelakovaly.

P ř í k l a d 8

Stejně jako v příkladu 1, avšak teplota trysky činila 140 °C .

P ř í k l a d 9

Stejně jako v příkladu 1, avšak použil se polymer HPC se střední molekulovou hmotností asi 850 000 (Fa. Hercules, USA).

P ř í k l a d 10

Stejně jako v příkladu 1, avšak použil se polymer HPC se střední molekulovou hmotností asi 1 000 000 (Fa. Hercules, USA).

P ř í k l a d 11

Stejně jako v příkladu 1, avšak jako léčivo se použil Nisoldipin.

P ř í k l a d 12

Stejně jako v příkladu 1, avšak jako léčivo se použil Nimodipin, dále se použila HPC (molekulová hmotnost 400 000, Nippon Soda, Japonsko) a teplota trysky činila 110 °C .

P ř í k l a d 13

Stejně složení jako v příkladu 1 se za stejných podmínek extruze extrudovalo na komerčním extruzním a granulačním zařízení a pak se ihned granulovalo postupem vodního okruhu a sušilo. Vzniklé granuláty byly lehce zaoblené a snáze zpracovatelné.

P ř í k l a d 14

Stejně složení jako v příkladu 1 se extrudovalo v komerčním zařízení s tryskovou deskou s otvory 40 x 0,8 mm nebo 36 x 1,3 mm a pak se hned spřaženě granulovalo vzduchovým postupem a sušilo. Získané granuláty se lépe zpracovávaly. Granuláty se lakovaly jako v příkladu 1.

P ř í k l a d 15

Stejně složení jako v příkladu 1 se extrudovalo extruderem s výstupními tryskami o průměru 1 mm, vytlačený provazec se chladil kropením vodou a ihned granuloval a sušil. Získané granuláty se dále zpracovávaly jak je

popsáno v příkladu 1.

P ř í k l a d 16

230 dílů (hmotnostních) hydroxypropylcelulozy (molekulová hmotnost 1 000 000, 1 500 až 3 000 cP (1 % hmotnost/objem; 25° C)) se granulovalo vodnou suspenzí Nifedipinu (30 dílů) a hydroxypropylcelulozy (2 díly) o viskozitě <10 cP. Získanému granulátu se dodala klouzavost stearátem hořečnatým (1,5 dílů) a slisoval se na minitablety 2 mm o hmotnosti 6,5 mg. Minitablety se obvyklým způsobem lakovaly vodnou disperzí Eudragitu NE 30 D, stearátu hořečnatého, Tweenu 20^R, hydroxypropylmethycelulozy 3 cP a vody. Na kg minitablet se nastříkalo 0,6 kg lakové suspenze A. Některé lakované minitablety se uzavřely do kapslí s ekvivalentem 30 mg Nifedipinu.

P ř í k l a d 17

Hydroxypropylceluloza podle příkladu 16 (42,6 dílů) se smísila s Eudragitem^{RS} PO (40,8 dílů) a granulovala se vodnou suspenzí Nifedipinu (30 dílů) a hydroxypropylcelulozy (2 díly) o viskozitě < 10 cP. Získanému granulátu se dodala klouzavost stearátem hořečnatým (1,5 dílů) a slisoval se na minitablety 2 mm o hmotnosti 6,5 mg. Minitablety (průměr 2 mm) se lakovaly podobně jako v příkladu 16.

P ř í k l a d 18

1 kg 2-cyklopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]-indol-9-yl-methyl)-fenyl]-N-(2-hydroxy-1-fenylethyl)-acetamidu se smísilo s 2 kg HPC (molekulová hmotnost 250 000 - 400 000, Nippon Soda, Japonsko). Směs se zpracovala na

dvoušnekovém extruderu se dvěma výstupními tryskami o průměru 2 mm. Materiál se extrudoval při teplotě výstupní trysky 215° C. Extrudát se řezal na válečky o délce asi 2 mm a lakoval se ve vířivé vrstvě podobně jako v příkladu 1.

Pokud není výslovně uvedeno jinak, termínem "díly" v současné přihlášce se rozumí vždy "díly hmotnostní".

JUDr. Miloš VSETEČKA
advokát

ČZD 00 PRAHA 2, Háskova 2

Patentové nároky

1. Způsob výroby orálně aplikovatelných forem retardovaných vícesložkových přípravků s řízeným a na pohybu nezávislým uvolňováním,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se kombinuje hydrofilní polymer HPC se střední molekulovou hmotností od 250 000 do 1 200 000 v množství od 40 do 95 % hmotnostních, vztaženo na směs účinné látky a polymeru a s molárním substitučním stupněm nejméně 3, jako retardující erozní materiál, s nejméně jednou farmaceuticky účinnou látkou a tato kombinace účinné látky a polymeru se převede na malé částice o průměru od 0,2 do 3,0 mm a ty se pak použijí k výrobě účinných forem orální aplikace a jako hotové léčivo.
2. Způsob výroby přípravku podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije HPC v množství od 45 do 90 % hmotnostních.
3. Způsob výroby přípravku podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije HPC se střední molekulovou hmotností od 350 000 do 1 150 000.
4. Způsob výroby přípravku podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se kombinace účinné látky a polymeru převede na malé částice s maximálním průměrem od 0,5 do 2 mm.

5. Způsob výroby přípravku podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se částice kombi-
nace účinné látky a polymeru vyrábějí extruzí z taveniny
a granulací.
6. Způsob výroby přípravku podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se částice kombi-
nace účinné látky a polymeru vyrábějí běžnými metodami
tabletování.
7. Způsob výroby přípravku podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se částice kombi-
nace účinné látky a polymeru vyrábějí ve formě pelet,
granulátů, mminitablenet nebo zrn a ty se pak plní do kapslí
v účinných dávkách.
8. Způsob výroby přípravku podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se částice kombi-
nace účinné látky a polymeru dodatečně lakují.
9. Použití HPC se střední molekulovou hmotností 250 000
až 1 200 000 při výrobě retardovaných farmaceutických
přípravků, nezávislých na míchání, získatelných podle nároku
1.
10. Použití HPC se střední molekulovou hmotností 350 000
až 1 150 000 jako zásadního retardačního polymeru a případně
dalších malých množství dalších hydrofilních polymerů, jako
je polymethakrylester, při výrobě retardovaných farmaceutic-
kých přípravků, nezávislých na míchání podle nároku 1.
11. Použití částic kompozice účinné látky a polymeru podle
nároku 1 k výrobě hotových léčiv ve formě kapslí nebo

tablet.

12. Orálně aplikovatelné vícesložkové kompozice
retardovaných dávek s kontrolovaným uvolňováním, nezávislém
na míchání, získatelné podle nároku 1.