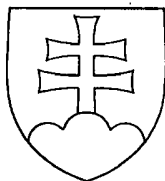


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 25.01.1989
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 38 03 482.4
(32) Dátum priority: 05.02.1988
(33) Krajina priority: DE
(40) Dátum zverejnenia: 09.10.2000
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

493-89

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

A 61K 9/22
A 61M 31/00
A 61K 9/00

(71) Prihlasovateľ: LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH & Co. KG, Neuwied, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Müller Valter, Dr., Neuwied, DE;
Anders Edzar, Bornheim, DE;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Perorálna forma liečiva**

(57) Anotácia:
Perorálna forma liečiva, pri ktorej matrica a podiel penovej hmoty alebo dutín tvorí dohromady teleso liečiva, pričom podiel penovej hmoty alebo dutín je vnútri telesa spojený alebo rozdelený, alebo tvorí čiastkové teleso susediace s membránou. Systém sa v podmienkach, ktoré sú v žalúdku, udrží v tomto stave počas dostatočne dlhého časového obdobia, ktoré je potrebné na uvoľnenie účinnej látky.

Perorálna forma liečiva

Oblasť techniky

Vynález sa týka plávajúcej perorálnej formy liečiva.

Doterajší stav techniky

Perorálne terapeutické systémy sú zariadenia, obsahujúce účinnú látku, ktoré odovzdávajú túto účinnú látku alebo účinné látky ~~plávajúce~~ do svojho okolia.

V perorálnych terapeutických systémoch sa vyskytujú popri problematike riadeného odovzdávania účinnej látky, ktorá je známa pri transdermálnych, transmukosálnych, sublinguálnych, nasálnych, vaginálnych a transplantovaných systémoch, ešte ďalšie problémy, ktoré sa týkajú dostatočne dlhého udržania systému v žalúdku, poprípade žalúdočno-črevnom trakte, to je miesta odovzdávania účinnej látky. Toto takzvané gastrointestinálne predĺženie podlieha a závisí okrem iného na zvykoch výživy individua.

Robili sa pokusy, týkajúce sa predĺženia poprípade ovplyvnenia účinku na gastrointestinálne predĺženie. Tak sa napríklad navrhlo používať formy liečiv, ktoré sa zlepujú so žalúdočnou, poprípade črevnou stenou /Drug Development and Industrial-Pharmacopy, 9/7/, 1316-19 / 1983//. Skúšalo sa tak -

tiež používať materiály , ktoré v žalúdku veľmi napúčajú, v dôsledku svojho veľkého objemu vyvolávajú v žalúdku stav nasýtenosti . Tieto potláčajú silné peristaltické pohyby , ktoré vznikajú periodicky v hladnom žalúdku a pomocou nich sa aj väčšie častice potravy môžu dopraviť do čreva . Konečne sa navrhlo používať na tento účel systémy , ktoré sú špecificky ľahšie ako žalúdočná kvapalina , na ktorej plávajú a len ťažko môžu preniknúť ku hlboko uloženému vrátniku .

Tak boli napríklad v US patentovom spise 4,167 558 opísané plávajúce tabletky , ktoré v dôsledku malej špecifickej hmotnosti ich matrice formulácie plávajú v kvapaline žalúdka a čriev ; v US patentovom spise 4,055 178 bol navrhnutý plochý systém , vybavený plávajúcou komorou a v US patentových spisoch 3 901 232 a 3, 786 831 sú opísané systémy , v ktorých sa vytvára špecifická, ľahšia hmotnosť len v žalúdku odparením fyziologicky znesiteľnej kvapaliny pri teplote , ktorá je nižšia ako telesná teplota , pričom sa tieto napúčajú .

Až doposiaľ riešenia tohoto problému mali ale vždy vážne nedostatky . V prípade US patentového spisu 4, 167 558 sa musia používať materiály pre maticu, ktoré majú dostatočne malú špecifickú hmotnosť , takže je možná len úzka voľba . V plochom systéme , ktorý je vybavený plávajúcou komorou podľa US patentového spisu 4, 055 178 je dopredu daná určitá geometria , ktorá sa nedá obísť . Systémy , opísané v US patentových spisoch 3 901 232 , 3, 786 831 majú komplikovanú konštrukciu a vyžadujú veľký výrobný náklad .

Podstata vynálezu

Úlohou vynálezu je preto vyvinúť nové plávajúce perorálne terapeutické systémy, ktoré by nemali hore uvedené nedostatky.

Podstata perorálnej formy liečiva, plávajúcej v tekutine žalúdka a čriev, s matricou obsahujúcou účinnú látku, s riadeným podávaním účinnej látky a s podielom penovej hmoty alebo dutín, spočíva v tom, že matrica a podiel penovej hmoty alebo dutín je vnútri telesa spojitý alebo rozdelený alebo tvorí čiastkové teleso susediace s matricou.

Podiel penovej hmoty alebo dutín je rozdelený po telese liečiva do rovnomerne rozdelených podmnožstiev.

Podiel penovej hmoty je v tvare fólie.

Podľa výhodného rozpracovania obklopuje podiel penovej hmoty alebo dutín účinnú látku.

Podľa ďalšieho výhodného rozpracovania obsahuje podiel penovej hmoty alebo dutín polymér, ako napríklad polyetylén, polypropylén, polyamid, polystyrén, polyester, polyakrylát, polytetrafluóretylén, polyvinylchlorid, polyvinylidénchlorid, kopolymér monomérov tvoriacich základ uvedených polymérov alebo polysiloxán.

Podľa ďalšieho výhodného rozpracovania vynálezu je podiel penovej penovej hmoty tvorený anorganickým materiálom, najmä sklom alebo keramikou.

Podľa ďalšieho výhodného rozpracovania má liečivo riadiacu membránu na podávanie účinnej látky.

Podľa ďalšieho výhodného rozpracovania obsahuje systém taveninu aktivovanú termicky, obsahujúcu účinnú látku, do ktorej je uložený podiel penovej hmoty alebo dutín.

Podľa ďalšieho výhodného rozpracovania je podiel penovej hmoty alebo dutín uložený v tvarovom telese, obsahujúcom účinnú látku.

Tvarové teleso je hydrogél prípadne sa hydrogél tvorí pri styku s žalúdočnou a črevovou tekutinou.

Podľa ďalšieho výhodného rozpracovania má systém plávajúce podsystémy, ktorých stredná časť je tvorená dutinou alebo penovou hmotou s vysokým podielom dutín, ktorá je opatrená povlakom obsahujúcim účinnú látku alebo účinné látky.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú podsystémy spojené dohromady, prípadne sú obklopené kapsulou, rozpustnou za fyziologických podmienok.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú plávajúce podsystémy spojené spojivom na tvarové teleso, ktoré pri rozpustení v styku s žalúdočnou a/alebo črevovou tekutinou uvoľňuje podsystémy.

Podľa ďalšieho rozpracovania sa zložená alebo zrolovaná aplikačná forma za podmienok, ktoré sú v žalúdku rozvinie alebo rozroluje.

Perorálna forma liečiva je za fyziologických podmienok úplne alebo čiastočne odbúrateľná.

S prekvapením sa zistilo, že s pomocou použitia materiálov, ktoré majú vysoký podiel dutín poprípade uzavretia plynu, môžu vyrobiť perorálne systémy o malej špecifickej hmotnosti. Ako materiály sa hodia napríklad peny alebo duté guľičky, ktoré môžu byť vyrobené z najrôznejších materiálov, napríklad zo všetkých termoplastických polymérov, prirodzených polymérov alebo aj anorganických zlúčenín, ako skiel alebo keramických materiálov.

V obchode možno získať hlavne penotvorné, alebo aj štruktúry z termoplastických polymérov vo forme práškov, fólií, tyčínok, alebo hadíc, označované ako mikropórovité.

Vniknutiu vody do pórov možno zabrániť pomocou dostatočne malých veličín pórov na základe pôsobenia kapilárnych účinkov alebo pomocou hydrofóbných polymérov, ktoré zabráňujú prístupu vody, predovšetkým do dutín vnútri polymérov, za predpokladu, že veľkosť

pórov je dostatočne malá .

Môžu sa používať aj sklené guľičky malých priemerov , ktoré sú komerčne dostupné , ako duté telesá na zníženie špecifickej hmotnosti systému .

V DE-OS 32 15 221 je opísaný spôsob výroby mikropórovitých práškov s naadsorbovanou účinnou látkou . Pri tomto sa rozprašuje homogénny roztok polyméru do plynu pri zvýšenej teplote . Pritom sa oddelí polymér a rozpúšťadlo ; po odstránení rozpúšťadla zvyšujú častice s mikropórovou štruktúrou . Ak sa počas výroby mikropórových častíc pridá účinná látka alebo pórotvorný prostriedok je samotný účinnou látkou , získa sa mikropórový prášok s naadsorbovanou účinnou látkou .

V EP - A2- 0 146 740 je opísaný spôsob výroby tvarových telies s mikropórovou štruktúrou z mikropórových práškov pomocou lisovania . Uvádza sa možnosť vybaviť mikropórové tvarové telieska pred lisovaním naadsorbovanými účinnými látkami .

V EP -A2 0 162492 je opísaná tabletká s membránou riadiacou odovzdávanie účinnej látky , ktorá je vyrobená z mikropórových práškov lisovaním .

Naproti tomu vynález je charakterizovaný tým , že sa tu používajú mikropórové látky poprípade štruktúry , ktoré majú veľmi malú špecifickú hmotnosť , a hlavne sa udržia dostatočne dlhú dobu za podmienok žalúdka . V žiadnom prípade sa všetky dutiny štruktúrnych prvkov nenaplnia účinnými látkami , vždy zostane dostatok dutín , aby sa udržala nízka špeci -

fická hmotnosť , potrebná na udržanie plávajúceho systému .

Minoriadna prednosť vynálezu spočíva v tom , že systémy môžu obsahovať až 70 % obj. a až 80% hmotnosti účinnej látky . Je tiež možnosť systémy obsahujúce účinnú látku dodatočne pretiahnuť riadiacou vrstvou popripade membránou riadiacou veľkosť pórov alebo aj membránou riadiacou pomocou difúznej rýchlosti , aby sa mohli využiť ďalšie riadiace funkcie .

Prehľad obrázkov na výkrese.

Ďalej je vynález vysvetlený pomocou sprrievodných výkresov , v ktorých ukazujú :

obr. 1 perorálny terapeutický systém , pričom štruktúrne prvky 2 dutiny sú rozdelené v matrici 1 , obsahujúcej účinnú látku ;

obr. 2 viacvrstvovú tabletku podľa vynálezu ;

obr. 3 systém v tvare tabletky s mikropórovým štruktúrnym prvkom ako jadrom tabletky ;

obr. 4a systém , ktorý má viac podsystémov ;

obr. 4b rez výhodnou formou realizácie podsystému z obr. 4a ;

obr. 4c rez ďalšou výhodnou formou realizovania podsystému podľa obr. 4a ;

obr. 5a plošný systém ;

obr. 5b viacvrstvový systém v ktorom vrstva sa skladá zo štruktúrneho prvku ;

obr. 6a medziprodukt na výrobu systému znázorňo-
ného na obr. 6b ; a

obr. 6b ďalší výhodný terapeutický perorálny sys-
tém , pričom plávajúci štruktúrny prvok obklopuje ako
prsteneц prípravok 1 , obsahujúci účinnú látku .

obr. 7 kinetiku uvoľňovania systému podľa vynále-
zu podľa príkladu 1 s nanesenou uvoľňovacou látkou
/ mg / proti času /h/

obr. 8 kinetiku uvoľňovania systému podľa vyná-
lezu podľa príkladu 2 s nanesenou uvoľňovacou účinnou
látkou /mg/ proti času /h/

obr. 9 kinetiku uvoľňovania systému podľa vyná-
lezu podľa príkladu 3 s vyneseníím účinnej látky /mg/
proti času /h/

obr. 10 kinetiku uvoľňovania systému podľa vyná-
lezu podľa príkladu 4 s vynesenu účinnou látkou
/ mg / proti času /h/

obr. 11 kinetiku uvoľňovania systému podľa vyná-
lezu podľa príkladu 5 s vynesenu účinnou látkou /mg/
proti času /h/

obr. 12 kinetiku uvoľňovania systému podľa vyná-
lezu podľa príkladu 6 s vyneseníím účinnej látky /mg/
proti času /h/ .

uskutočnenia
Príklady realizácie vynálezu

Na obr. 1 je znázornená výhodná forma zhotove-
nia vynálezu v tvare takzvanej tabletky s kostrou .
Takáto tabletká sa skladá z formulácie matrice neroz-
padajúcej sa za fyziologických podmienok panujúcich v
žalúdku alebo sa rozpadajúcej len veľmi pozvoľne . Mô-
že sa napríklad vyrobiť tak , že sa granuláty prevle-

čú a nechajú sa preniknúť permeabilnými akrylovými pryskyricami, a častice sa potom bez pridania plnív zlisujú. Namiesto akrylových pryskyric sa môžu použiť aj iné látky, najčastejšie vysokomolekulárne pomocné látky, ktoré sú v tráviacich štváčkách len obmedzene rozpustné. Ak sa ku granulátu primieša pred lisovaním dostatočné množstvo dutých teliesok alebo penových častíc štruktúrnych prvkov 2, zníži sa špecifická hmotnosť tabletky tak, že táto v žalúdočnej tekutine pláva. Je taktiež možno takúto tabletku vyrobiť tak, že sa kryštalická účinná látka zalisuje do zmesi s mikropórovým práškom štruktúrneho prvku 2. Je taktiež možné častice účinnej látky pred lisovaním oddelene vybaviť riadiacimi membránami, napríklad difúznymi membránami, a to uz známym spôsobom, ako napríklad postrekom, alebo podobne. Samozrejme môžu byť tabletky podľa vynálezu, znázornené na obr. 1, obsahovať aj obvyklé pomocné látky, ako napríklad vo vode rozpustné alebo pučiace látky, napríklad deriváty celulózy, polymery, tuky, vosky alebo fyziologicky neškodlivé taveniny roztápajúce sa teplom. Takáto tabletka môže byť, hlavne ak je vyrobená z taveniny, roztápajúcej sa teplom, pri teplote miestnosti alebo pri mierne zvýšenej teplote nedostatočne mechanicky pevná, a v tomto prípade sa vybavuje povlakom, ktorý sa v žalúdku rýchlo rozpustí. Z takýchto systémov sa účinná látka uvoľňuje hlavne pasívnou difúziou. Takýto systém možno vytvoriť ako bezpečne plávajúci prídavkom materiálov štruktúrnych prvkov a pomocou veľkého podielu dutín odpovedajúcich veľkostí, druhu a množstva.

Na obr. 2 je znázornený terapeutický systém, ktorý má tvar tabletky a má dve vrstvy 3, 4, pričom

jedna z vrstiev 3 je mikropórový štruktúrny prvok, ktorý má spôsobiť to, že celý systém pláva. Táto tabletká sa môže vyrobiť výhodne napríklad jediným krokom lisovaním, ale je taktiež možno vyrobiť obidve tabletky osobitne a potom tieto spojiť. Pritom je možno použiť ako pomoc pri plávaní jednoducho výsek z mikropórovej fólie, ktorý sa môže spojiť napríklad s časťou 4 systému, ktorý obsahuje účinnú látku zlepením.

Na obr. 3 je ďalší perorálny terapeutický systém v tvare tabletky, ktorý je tu znázornený schematicky a u ktorého je mikropórové jadro 5 usporiadané ako pomocné na plávanie matrice 4 obsahujúcej účinnú látku a toto je uzatvorené zo všetkých strán touto maticou 4.

Taktiež táto tabletká sa môže výhodne vyrobiť jediným tabletovacím postupom.

Obr. 4 znázorňuje ďalšiu výhodnú formu zhotovenia plávajúceho terapeutického systému podľa vynálezu, pričom v kapsuli, rozpustnej v žalúdku, je obsiahnutý veľký počet plávajúcich podsystémov 6. Výhodné podsystémy 7 celého systému sú znázornené na obr. 4a a v reze potom na obr. 4b. Jadro 7a je približne auté kužeľovité teleso alebo kužeľovitá penová častica, ktorá je vybavená povlakom 7b, ktorý obsahuje účinnú látku. Uvoľňovanie účinnej látky sa dá pri tejto forme zhotovenia podsystému 7a riadiť zložením prípravku s účinnou látkou, hrúbkou povlaku obsahujúceho účinnú látku, celkovým povrchom a koncentráciou účinnej látky. Ako je znázornené na obr. 4c, môže byť v ďalšej forme zhotovenia podľa vynálezu nanesená dodatočne k vrstvám, znázorneným

na obr. 4b ďalšia ovládacia membrána 7c .

Namiesto aby sa kapsula použila ako nádržka na podsystémy 7, je tiež možné spojiť podsystémy 7 aj pomocou spojiva rozpustného, poprípade napučievacieho v žalúdku, ktoré zaručuje súdržnosť celého systému až do doby aplikácie.

Na obr. 5a je znázornený plochý systém podľa vynálezu, ktorý je zhotovený napríklad z polymérneho materiálu 2, ktorý je fyziologicky nezávadný a má dutiny, z pomocných látok 1. Pred aplikáciou je napríklad zrolovaný alebo zložený v podobe záhybov a môže byť aj uložený do kapsuli. Účinná látka sa potom uvoľní pred aplikáciou buď difúziou alebo tým, že sa polymér za fyziologických podmienok odbúra. Systém pláva v dôsledku vypracovaných dutín.

Na obr. 5b je znázornený dvojvrstvový laminát, v ktorom vrstva 8 má dutiny a funguje ako pomoc na plávanie. Pre tento účel je výhodná fólia, ktorá vzhľadom na svoju penovú štruktúru má veľký podiel dutín, pokiaľ vrstva 1 je na matrici obsahujúcej účinnú látku. Samozrejme je taktiež možno usporiadať ešte ďalšie vrstvy rozdielneho zloženia, a to takým spôsobom, aby toto usporiadanie nevybočilo z rámca vynálezu.

Na obr. 6a je znázornená trubkovitá štruktúra s fóliou 8, v ktorej sú dutiny, ako materiál trubky, ktorá obklopuje ako prstenec materiál 1 matrice, ktorá obsahuje účinnú látku, ktorá sa nachádza v trubiciach.

Materiál 1, obsahujúci účinnú látku, sa môže napríklad naniest' do taveniny roztápajúcej sa teplom alebo pod, a systém sa môže potom rozrezať na kotúče, znázornené na obr. 6b. Systémy, znázornené na obr. 6b môžu samozrejme hovoriť o sebe známym spôsobom, dodatočne riadiace membrány a - lebo iné materiály, rozpustné v žalúdku, poprípade môžu byť nimi obklopené.

Podľa vynálezu je teda okrem iného možno rozdeliť štruktúrne prvky s vysokým podielom dutín homogénne do celého systému; usporiadať ako strednú časť mnohých malých podsystémov; vo forme fólie ako časť telesa vykazujúceho vrstvy; ako časť viacvrstvovej tabletky alebo ako časť vybavenú obalom; aby sa takto vytvorila na perorálny terapeutický systém možnosť, aby plával.

Jednoduché perorálne terapeutické systémy, v ktorých sú poprípade homogénne v celom systéme rozdelené štruktúrne prvky s dutinami, sa môžu vyrobiť známym spôsobom vytláčaním lisom, nanášaním striekaním alebo odlievaním.

Je taktiež možné vyrobiť takéto systémy lisovaním.

Rovnako je možné vyrábať osobitne časť tabletky obsahujúcej účinnú látku a prostriedok, napomáhajúci plávaniu, ktoré sa spájajú napríklad zlepnením a zlepovaním teplom na celkový systém.

Prostriedok napomáhajúci plávaniu sa môže, rovnako tak ako iné časti systému vyrábať lisovaním,

razením alebo vytlačáním lisom .

Príklad 1

417 g teofylínu so 78 mg kopolymeru etylénvinylacetátu / ktorý sa predáva pod označením EVATANE 28.800 firmou ICI / s povlakom , ktorý sa homogenizuje so 171 mg peny polyamidu -12 / ACCUREL EP 900 / a zlisuje sa na konštantný objem 0,74 ccm . Merná hmotnosť zlisovaného telesa je 0,8 g / ccm .

Každé zlisované teliesko obsahovalo asi 420 mg teofylínu .

Uvoľňovanie teofylínu zo zlisovaného telieska bolo skúšané v 600 ml umelej žalúdočnej šťavy pri 37 °C metódou USP " Rotating Basket " . Ukázalo sa, že uvoľňovanie prebehlo úplne asi po 24 hodinách, pričom po relatívne rýchlom odovzdaní asi 270 mg teofylínu , teda 64 % teofylínu, v prvých ôsmych hodinách, potom nasledovalo už len pomalé odovzdávanie .

Výsledok pokusu je znázornený na obr. 7 .

Obr. 2

409 mg teofylínu s 11 mg akrylovej pryskyrice / Eudragit RL 100 firmy Röhm Pharma / s povlakom , sa naplní do lisu , voľne sa zatlačí a spolu s dodatočne naplnenými 180 mg prášku polypropylénovej peny / ACCUREL EP 100 , $\leq 200 \mu\text{m}$ / sa zlisuje na konštantný objem 0,74 ccm . Výlisok vykazoval mernú hmotnosť 0,8 g/ccm a obsah teofylínu 409 mg .

Uvoľňovanie teofylínu z vylisovaného telieska

sa skúšalo v 600 ml umelej žalúdočnej štave pri 37 °C metódou USP "Rotating Basket". Ukázalo sa, že uvoľňovanie prebehlo úplne asi po 24 hodinách, pričom pri relatívne konštantnej rýchlosti nasledovalo rýchle odovzdanie asi 300 mg teofylínu, teda asi 70 % teofylínu v prvých 8 hodinách, potom nasledovalo už len pomalé ďalšie odovzdávanie.

Výsledok merania je znázornený na obr. 8.

Príklad 3

409 mg teofylínu s 11 mg akrylovej pryskyrice / Eudragit RL 100 firmy Röhm Pharma / s povlakom sa naplní do lisu, voľne sa zatlačí a spoločne so zodpovedajúcim spôsobom vyrazenou fóliou polypropylénovej peny / firmy ACCUREL / sa zlisuje na konštantný objem 0,74 ccm. Výlisok mal mernú hmotnosť 0,8 g/ccm a obsah teofylínu asi 409 g.

Uvoľňovanie teofylínu z vylisovaného telesa sa skúšalo v 600 ml umelej žalúdočnej štavy pri 37 °C pomocou metódy USP "Rotating Basket". Ukázalo sa, že po rýchlom odovzdaní pri relatívne konštantnej rýchlosti celkom asi 250 mg teofylínu, teda asi 60 % celkového množstva teofylínu vo vylisovanom teliesku, v prvých 8 hodinách, potom nasledovalo už len pomalé ďalšie odovzdávanie.

Výsledok merania je znázornený na obr. 9.

Príklad 4

Pomocou odbúravacieho granulovania / granulovania za mokra / sa vyrobí 900 mg sypkého granulátu o

veľkosti zrna 15 Mesh/ASTM naľedovného zloženia :

430 mg teofylínu ; 172 mg prášku polypropy -
lénovej peny /ACCUREL EP 100 , $< 200 \mu\text{m}$ / , 298 mg
akrylovej pryskyrice / Eudragit RS 100 , komerčne
dostupnej od firmy Röhm Pharma / . Tento granulát
bol naplnený do predávaných želatínových kapsulí č.
00 / CAPSUGEL / , takže sa v každej kapsuli nachá-
dzalo asi 430 mg teofylínu .

Pre stanovenie uvoľňovania teofylínu z tejto
podávacej formy bola želatínová kapsula s vičkom
naplnená granulátom skúšaná v 600 ml umelej ža -
ľúdočnej šťavy pri 37°C metódou USA " Rotating
Basket " . Ukázalo sa , že po rýchľom odovzdaní ce-
ľkom asi 350 mg teofylínu , ktoré sa uskutočnilo
pri relatívne konštantnej rýchľosti počas asi 8 ho-
dín , teda asi 81 % celkového množstva teofylínu
v tomto prípravku , potom nasledovalo už len ďalšie
pomalé odovzdávanie .

Výsledky pokusu sú znázornené na obr. 10 .

Príklad 5

K homogenizovanej zmesi , skladajúcej sa zo 7g
včelienu vosku , 10,5 g karnaubského vosku , 17,5g
polyisobutylénu Oppanol B 15/1 formy BASF / , 10 g
neionogénneho tensidu na báze polyetylén glykoléterov
s alkoholmi s dlhými reťazcami / Brij 700 firmy
Atlas Chémia / a 2 g polyetylén glykolu PEG 400/
roztavenej pri 100°C sa za intenzívneho mieša -
nia pridá najskôr 3 g Tylopuru MHB 3000 P a 35 g
teofylínu , potom 2,5 g dutých sklenených guľčiek
/ Q - Cel 500 / . hmota sa naleje do teflónovej

formy a ochladí . Vyrazením sa získajú jednotlivé terapeutické systémy vždy asi so 150 mg teofylínu.

Tieto perorálne systémy sa skúšali v 600 ml umelej žalúdočnej šťavy pri 37 °C na uvoľňovanie teofylínu pri teplote 37 °C metódou USA " Rotating Basket ". Ukázalo sa , že po rýchlom odovzdaní celkom asi 125 mg teofylínu , ktoré sa uskutočnilo s relatívne konštantnou rýchlosťou v prvých 8 hodinách, teda 83 % celkového množstva teofylínu v tomto prípravku , nenasledovalo prakticky žiadne ďalšie uvoľňovanie teofylínu , ktoré by stálo za zmienku .

Výsledky tohto skúšania sú znázornené na obr. 11 .

Príklad 6

100 g taveniny , roztápajúcej sa teplom , skladajúcej sa z 28,5 g včelieho vosku , 28,5 g Staybelite Esteru 10 E , 20,0 g teofylínu , 10,0 g polyetylén glykolu / PEG 1000 , 10,0 g Tylopur ME 4000 P a 3,0 g neionogenného tenzidu na báze polyetylén glykol-éterov s alkoholmi s dlhými reťazcami / Brij 76 firmy ATLAS CHÉMIA / bolo nasaté pri 80 °C pod vákuom do polypropylénovej hadice /D/i : 5,5 mm , D/a : 8,5 mm ; vyrobené firmou ACCUREL / . Po ochladení sa získajú jednotlivé perorálne terapeutické systémy rozrezaním .

Merná hmotnosť vyrobených systémov tvorila 0,65 g / ccm , a mali obsah teofylínu asi 52 mg teofylínu na jednotku .

Uvolňovanie teofylínu z týchto perorálnych systémov bolo skúšané v 600 ml umelej žalúdočnej šťavy pri teplote 37 °C metódou USP "Rotating Basket". Ukázalo sa, že po rýchlom odovzdaní pri relatívne konštantnej rýchlosti sa počas 8 hodín uvoľnilo asi 30 mg teofylínu, teda 57 % celkového množstva teofylínu v tomto prípravku, nedošlo prakticky k ďalšiemu uvoľňovaniu teofylínu, ktoré by stálo za pozornosť.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Perorálna forma liečiva, plávajúca v tekutine žalúdka a čriev, s matricou obsahujúcou účinnú látku, s riadeným podávaním účinnej látky a s podielom penovej hmoty alebo dutín, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že matrica a podiel penovej hmoty alebo dutín tvoria dohromady teleso liečiva, pričom podiel penovej hmoty alebo dutín je vnútri telesa spojitý alebo rozdelený alebo tvorí čiastkové teleso susediace s matricou.

2. Perorálna forma liečiva podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že podiel penovej hmoty alebo dutín je rozdelený po telese liečiva do rovnomerne rozdelených podmnožstiev.

3. Perorálna forma liečiva podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že má podiel penovej hmoty v tvare fólie.

4. Perorálna forma liečiva podľa jedného z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že podiel penovej hmoty alebo dutín obklopuje účinnú látku.

5. Perorálna forma liečiva podľa jedného z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že podiel penovej hmoty alebo dutín obsahuje polymér, ako napríklad polyetylén, polypropylén, polyamid, polystyrén, polyester, polyakrylát, polyterafluóretylén, polyvinylchlorid, polyvinylidenchlorid, kopolymér monomérov tvoriacich základ uvedených polymérov alebo polysiloxán.

6. Perorálna forma liečiva podľa jedného z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že podiel penovej hmoty alebo dutín je tvorený alebo obsahuje anorganický materiál, najmä sklo alebo keramiku.

7. Perorálna forma liečiva podľa jedného z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že má riadiacu membránu na predávanie účinnej látky.

8. Perorálna forma liečiva podľa jedného z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje horúcu taveninu s obsahom účinnej látky, do ktorej je uložený podiel penovej hmoty alebo dutín.

9. Perorálna forma liečiva podľa jedného z nárokov 1 až 7, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že podiel penovej hmoty alebo dutín je uložený v tvarovom telese, obsahujúcom účinnú látku.

10. Perorálna forma liečiva podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že tvarové teleso je hydrogél, prípadne sa hydrogél tvorí pri styku so žalúdočnou a črevnou tekutinou.

11. Perorálna forma liečiva podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že má plávajúce podsystémy, ktorých centrálna časť je tvorená dutinou alebo penovou hmotou s vysokým podielom dutín, ktorá je opatrená povlakom obsahujúcim účinnú látku alebo účinné látky.

12. Perorálna ^{forma liečiva} ~~system~~ podľa nároku 11, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že podsystémy sú spojené dohro-
mady, prípadne obklopené kapsulou rozpustnou za fyziolo-
gických podmienok.

13. Perorálna forma liečiva podľa nároku 11 alebo
12, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že plávajúce pod-
systémy sú spojené spojivom na tvarové teleso, ktoré pri
rozpúšťaní v styku so žalúdočnou a/alebo črevnou tekutinou
uvoľňuje podsystémy.

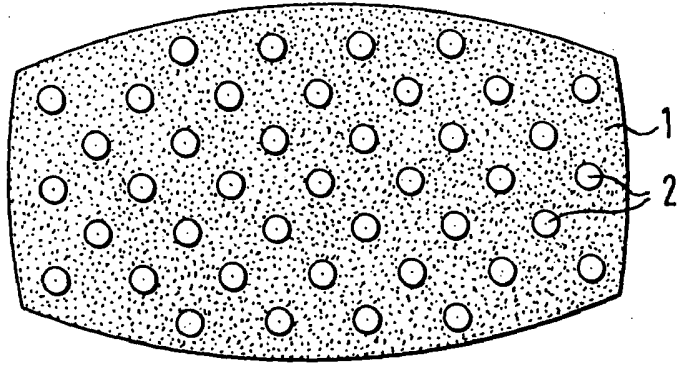
14. Perorálna forma liečiva podľa jedného z pred-
chádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m ,
že je niekoľkoveštvová a má najmenej jednu vrstvu penovej
hmoty spôsobujúcu jej plávanie.

15. Perorálna forma liečiva podľa jedného z pred-
chádzajúcich nárokov 3, 4 alebo 14, v y z n a č u j ú c a
s a t ý m , že sa za podmienok, panujúcich v žalúdku zlo-
žená alebo zrolovaná aplikačná forma rozvinie, prípadne
rozroluje.

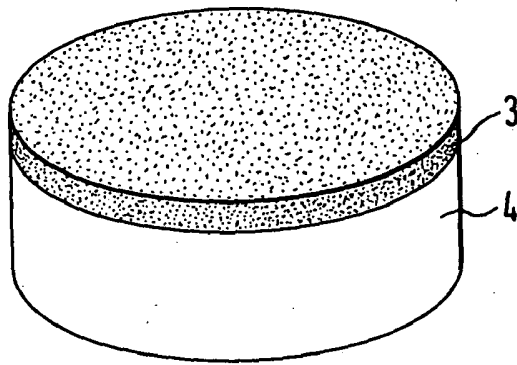
16. Perorálna forma liečiva podľa jedného z pred-
chádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m ,
že je za fyziologických podmienok úplne alebo čiastočne
odbúrateľná.

PV 493-87
disc

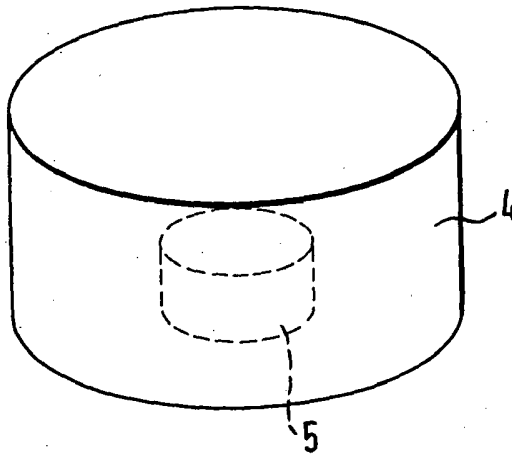
Obr. 1



Obr. 2

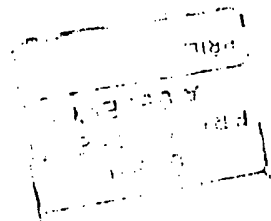
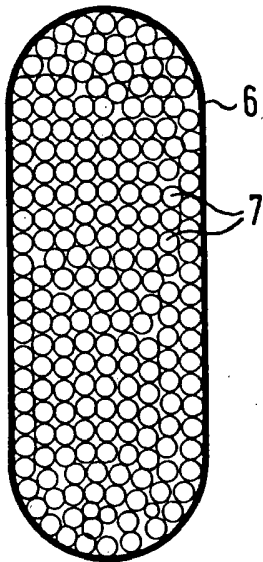


Obr. 3

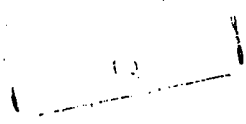
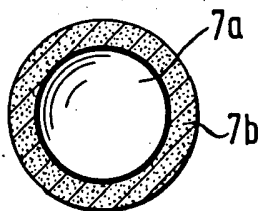


h

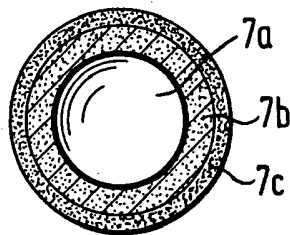
Obr. 4 a



Obr. 4 b

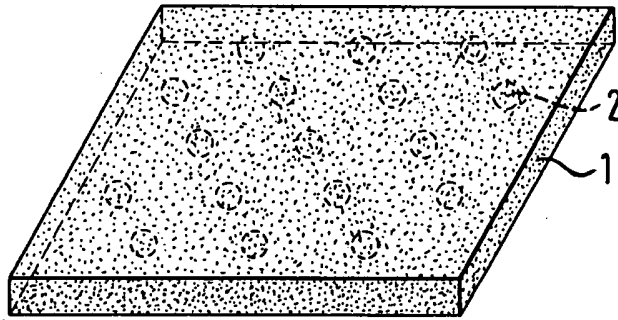


Obr. 4 c

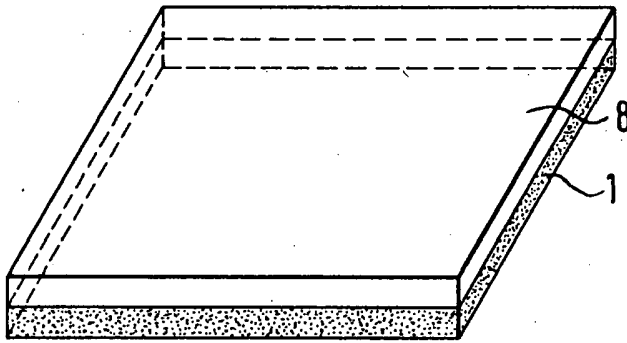


6

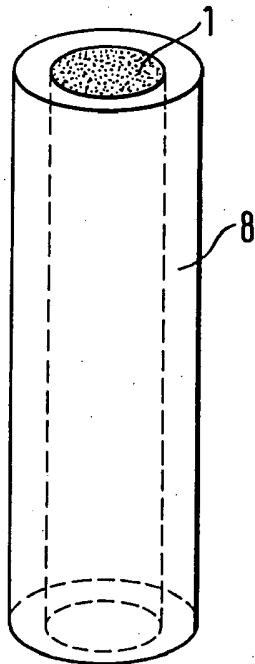
Obr. 5a



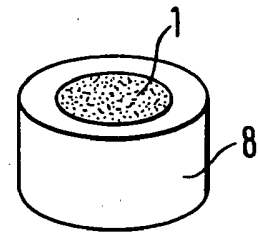
Obr. 5b



Obr. 6a



Obr. 6b

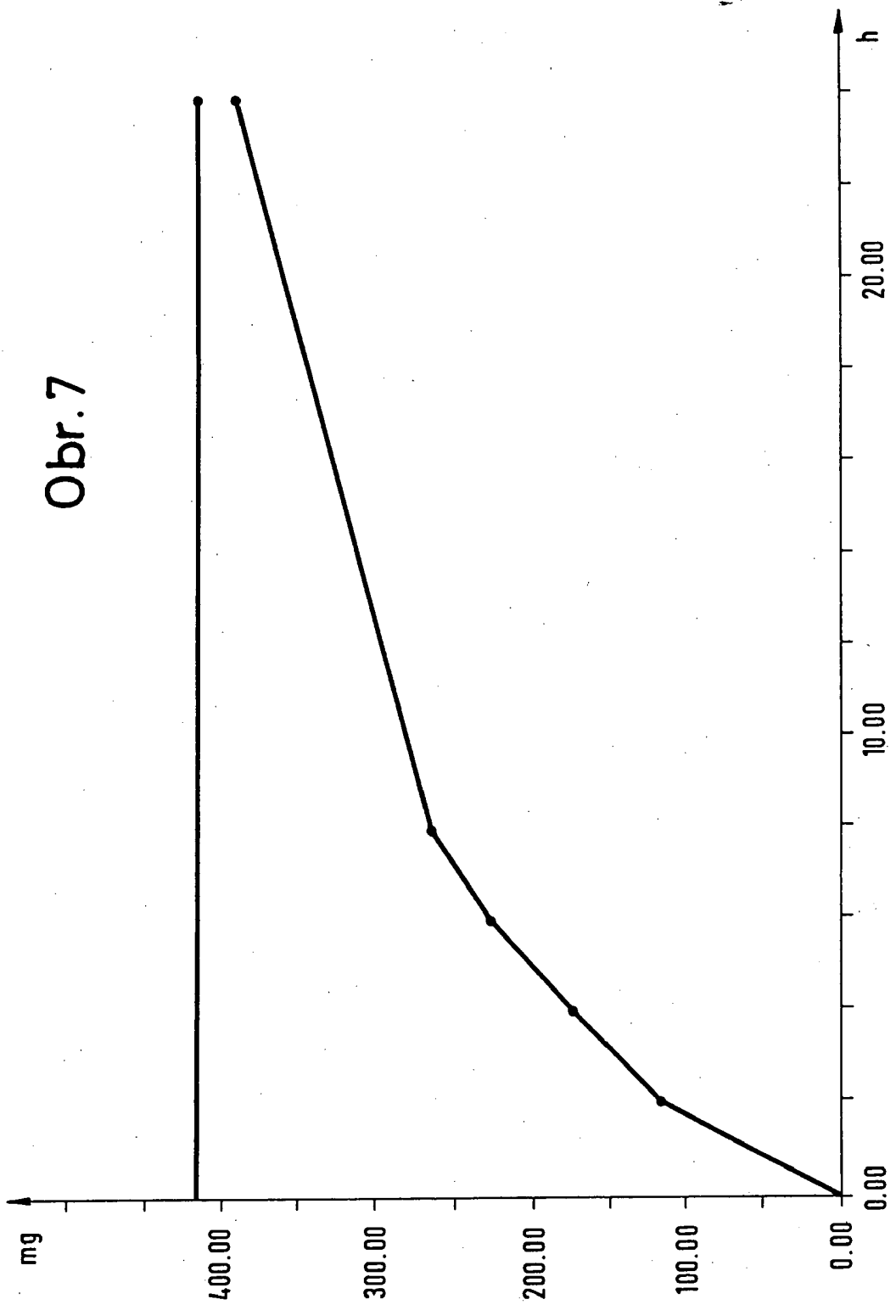


PV 493-89

Alc

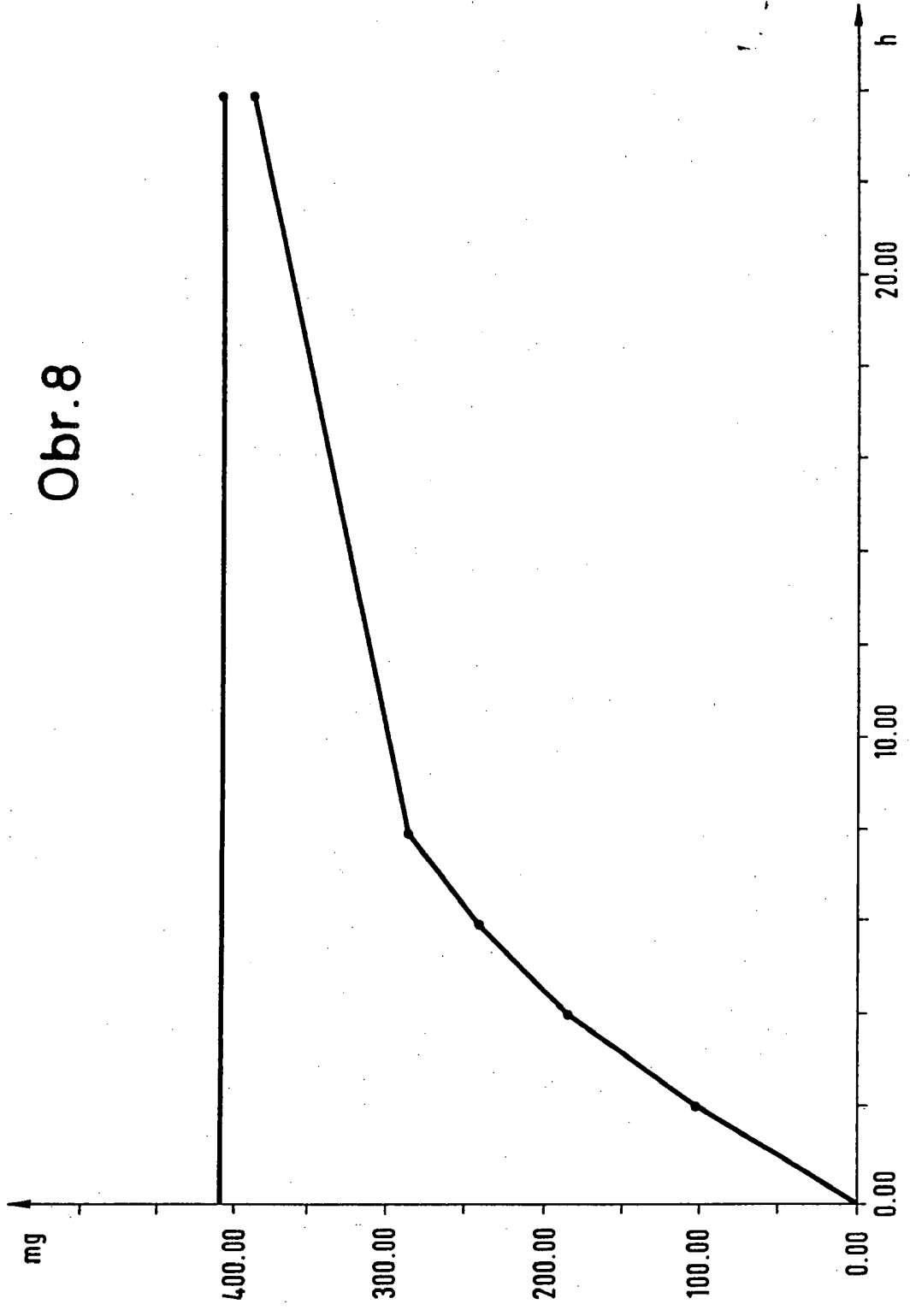
PHIL
A. COHEN
FBI

Obr. 7



PV 473-89
RSC

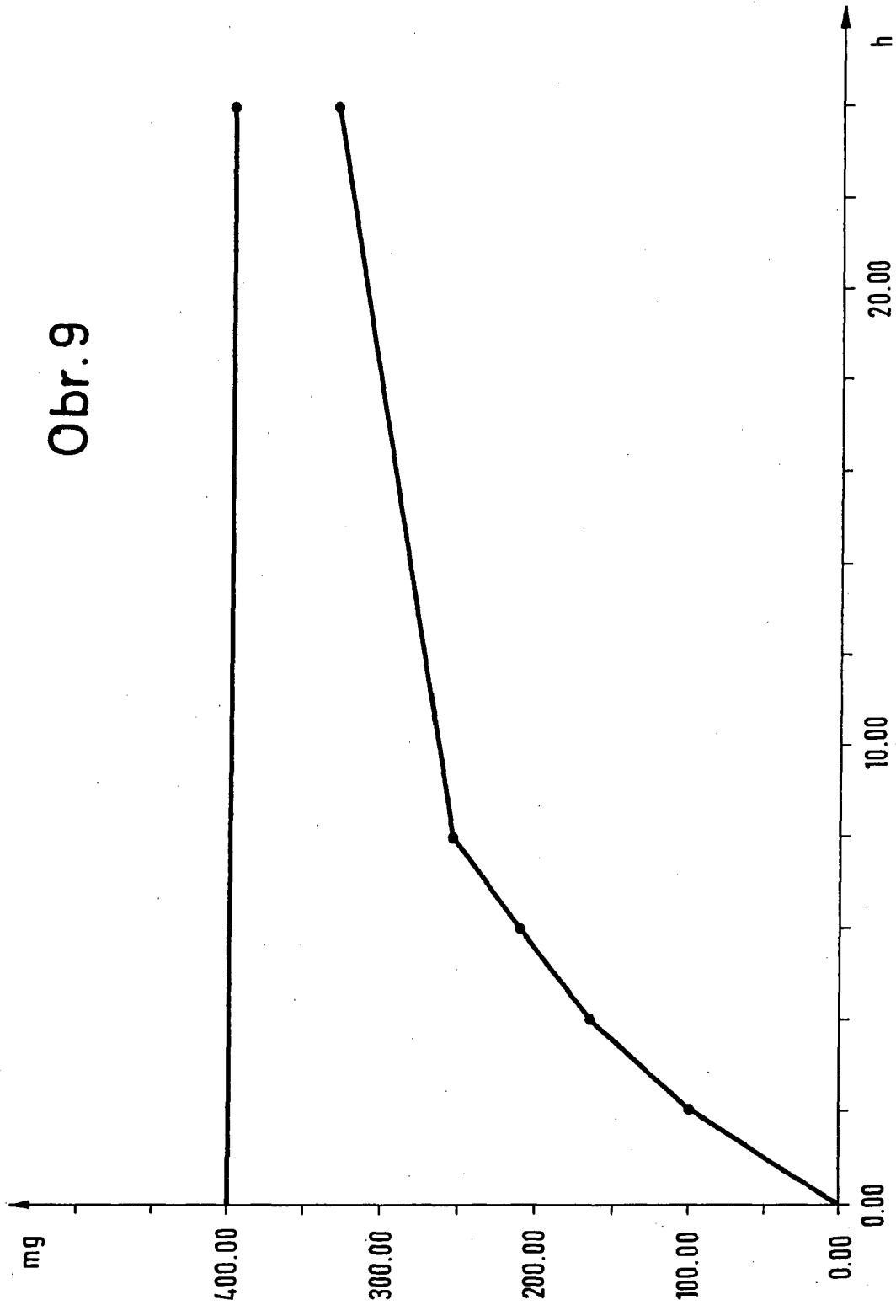
Obr. 8



PV 493-89
me

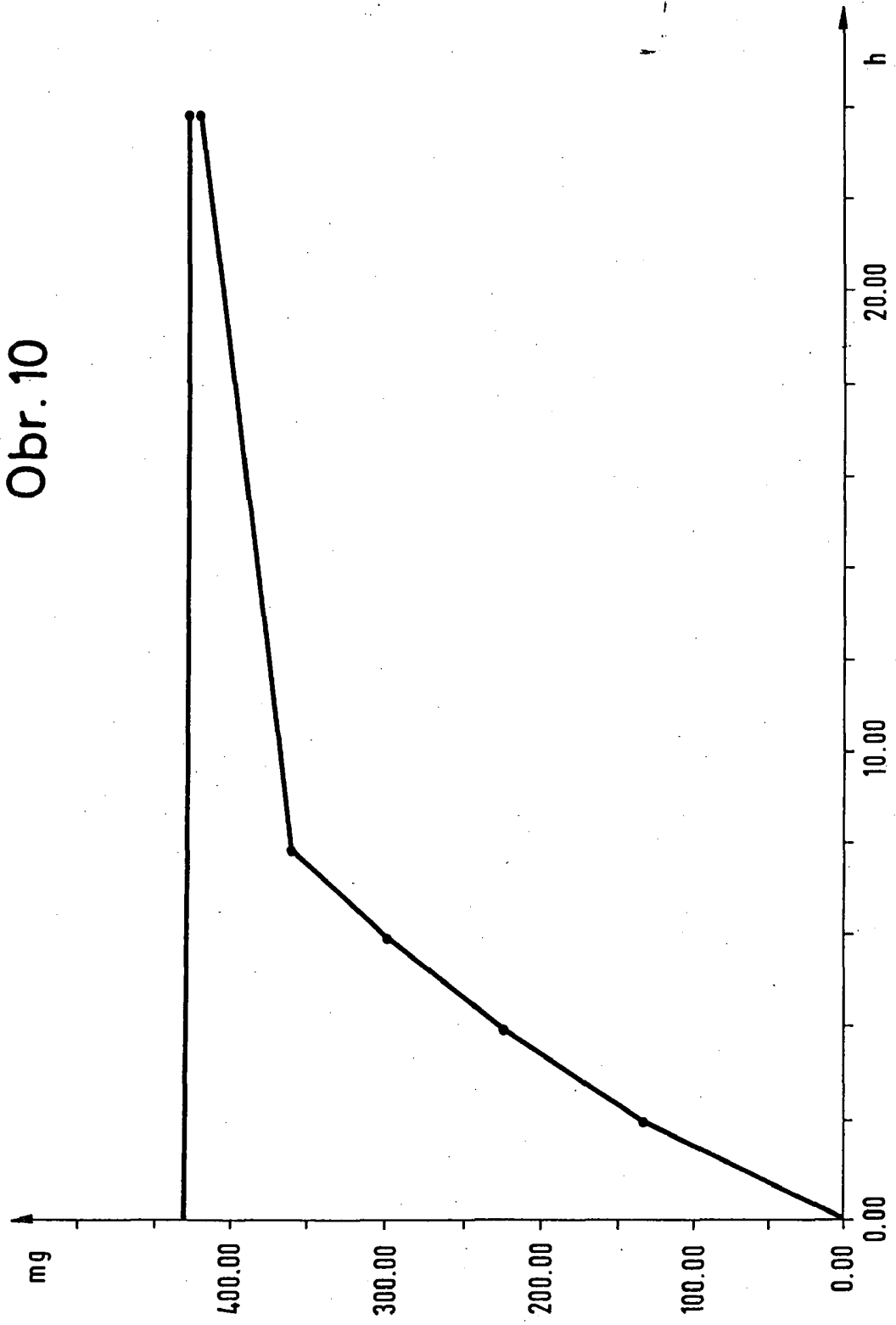
PROVIDENCE
ACADEMY
PRIL

Obr. 9

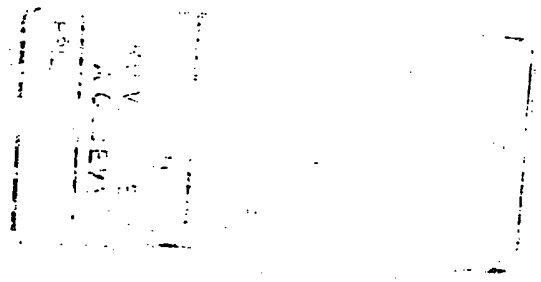


PV 493-89
Alu

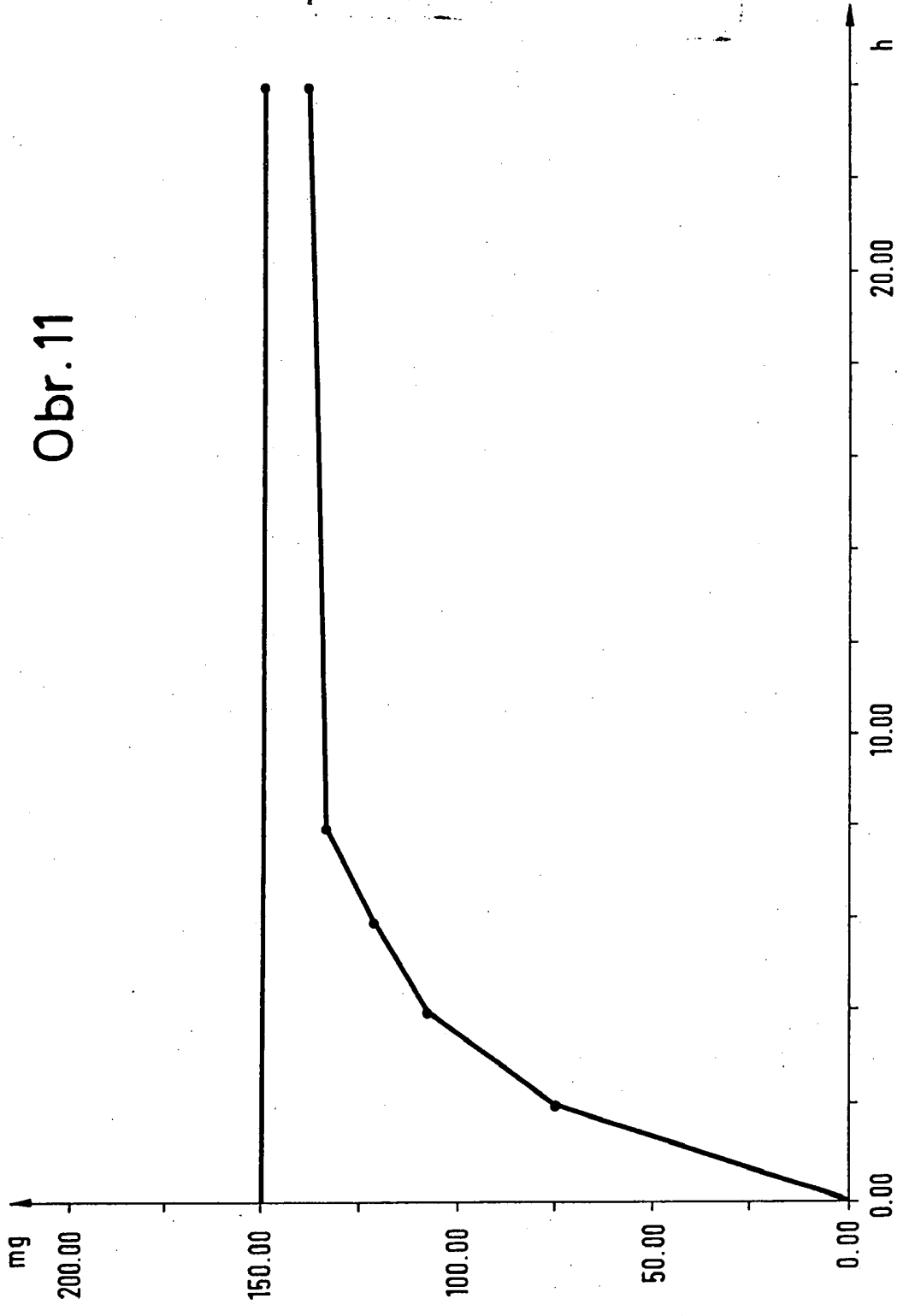
Obr. 10



70493-89
Penc



Obr. 11



PI 443-89
ALSO

Obr.12

