

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.04.2002**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.04.2002**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2002HU/0200035**  
(33) Země priority: **WO**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.03.2005**  
**(Věstník č. 3/2005)**  
(86) PCT číslo: **PCT/HU2002/000035**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/092658**

(21) Číslo dokumentu:

**2004-1145**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> :  
**A 61 K 9/16**  
**A 61 K 9/20**

(71) Přihlašovatel:  
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU

(72) Původce:  
Jámbor Istvánné, Budapest, HU

(74) Zástupce:  
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,  
známková a advokátní kancelář, JUDr. Ing. Michal  
Guttman, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Způsob přípravy tablet z farmaceuticky  
aktivních látek majících nevýhodné tabletační  
vlastnosti s granulační kapalinou obsahující  
mikrokrytalickou celulózu**

(57) Anotace:  
Řešení se týká způsobu přípravy tablet, které mohou být dobře lisovány a mají dobrou mechanickou pevnost, z farmaceuticky aktivní složky(ek) majících nevýhodné tabletační vlastnosti. Při způsobu podle předloženého řešení se používá granulační kapalina, což je suspenze 5 - 30 % mikrokrytalické celulózy, z níž 90 % má velikost částic menších než 50 µm, a množství mikrokrytalické celulózy je vztaženo na finální hmotnost tablety ve vodě a/nebo ethanolu a/nebo isopropanolu, a uvedená suspenze může obsahovat také část složek granulí v rozpuštěné formě.

CZ 2004 - 1145 A3

Způsob přípravy tablet z farmaceuticky aktivních látek majících nevýhodné tabletační vlastnosti s granulační kapalinou obsahující mikrokrystalickou celulózu

**Oblast techniky**

Předložený vynález se týká způsobu přípravy tablet, které mohou být dobře lisovány a mají dobrou mechanickou pevnost, z farmaceuticky aktivní složky(ek) mající nevýhodné tabletační vlastnosti smícháním farmaceuticky aktivní složky(ek) se standardními nosiči používanými při tabletování, výhodně pojivem(y) a/nebo plnidlem(y) a/nebo dezintegračním prostředkem(y) a/nebo povrchově aktivním prostředkem(y), granulací směsi v přítomnosti granulační kapaliny hnětením nebo fluidním rozprašováním a tabletačí vzniklých granulí pomocí dalších nosičů, které jsou standardně používané při tabletování, výhodně lubrikantu(ů) a/nebo dezintegračního prostředku(ů) a/nebo kluzné látky(ek).

**Dosavadní stav techniky**

Při terapeutickém použití farmaceuticky aktivních složek je nejvíce používanou dávkovací formou tableta (a potažená tableta). Farmaceutické firmy vyrábějí téměř nepředstavitelná množství tablet na celém světě, přičemž tabletační kapacita moderních tabletovacích strojů se pohybuje kolem 500 000 kusů každou hodinu. Současně tyto vysoce účinné tabletovací stroje potřebují granule, které mohou být tabletovány bez jakéhokoliv problému, poněvadž existuje riziko obrovského poškození v důsledku rychlého poklesu produkce při vyřazení stroje z provozu nebo v důsledku vzniku ohromných množství zmetků v případě produkce tablet s nedostatečnou kvalitou. Tudiž před tabletačí musí být aktivní složky převedeny na granule, které jsou vhodné pro samotnou tabletačí. Obecně se takové granule sestávají z částic majících velikost 0,1-1,0 mm a jsou připraveny během různých tzv. přípravných operací. Detailní popis těchto operací lze nalézt v odpovídajících učebnicích (např. Rácz, I. and Selmezci, B.: Gyógyszertechnológia (Pharmaceutical Technology), Vol. 1-3, Medicina, Budapest, 1994).

Používány jsou zejména tři druhy přípravných operací:

- technologie, během které se smíchávají prášky,
- technologie suché granulace,
- technologie mokré granulace.

V případě technologie, při které jsou smíchávány prášky, je aktivní složka homogenizována s nosiči, které mohou být snadno tabletovány. Tato technologie je také nazývána přímá tabletační. Nevýhoda tohoto postupu spočívá v tom, že aktivní složky mohou být používány pouze po malých částech, které lze také lisovat bez nosiče nebo jsou používány v nízkých dávkách.

V případě technologie suché granulace se aktivní složka homogenizuje s nosiči, které mohou být snadno tabletovány, poté se vzniklá směs lisuje (do briket nebo předtabletována), lisovaný materiál se rozemele, prosívá, smíchá s dalšími nosiči a tabletuje. Tato technologie se rovněž používá pouze na malá množství aktivních složek, obvykle na ty, které jsou citlivé na sušení, poněvadž tabletační vlastnosti aktivních složek nemohou touto metodou být vhodně zlepšeny.

V případě technologie mokré granulace se aktivní složka, nebo pokud je třeba tak směs aktivní složky a nosičů používaných při tabletaci, zvlhčí tzv. granulačním prostředkem. Takto se povrch pevných částic potáhne filmem vytvořeným z materiálů rozpuštěných v granulačním prostředku a tento film se pak suší na povrchu při sušení následujícím po zvlhčování. Tudiž při této posledně jmenované technologii mohou být povrchové vlastnosti částic, které sestávají z aktivní složky a dalších pevných nosičů přidaných k aktivní složce před granulací, významně, a z pohledu tabletační výhodně, změněny. V neposlední řadě ve většině případů se vlhká granulace používá jako přípravná operace pro tabletaci.

Při vlhké granulaci se z aktivní složky(ek), nebo pokud je třeba ze směsi aktivní složky(ek) a nosičů, které mají výchozí velikost částic obvykle nižší než

0,1 mm, připraví granule s 70 % hmotn., které mají velikost částic 0,1-1,0 mm. Ačkoliv vlhká granulace může být prováděna na různých zařízeních, v poslední době se výhradně používá technologie granulace turbulentním prouděním nebo fluidním rozprašováním.

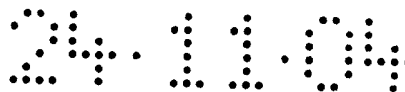
Zařízení na granulaci s turbulentním prouděním zahrnují homogenizační prvek poháněný dvěma nezávislými motory. Hlavní mixér uděluje materiálu ke granulaci turbulentní pohyb, a z toho plyne název zařízení, a hněte, agreguje pevné prášky s granulární kapalinou přidanou do stroje. Tzv. řezací hlava, která rotuje za vysokých otáček, rozemílá agregáty vzniklé během hnětení. Výsledné vlhké granule mohou být sušeny v odděleném sušícím stroji nebo v samotném granulárním stroji.

V případě technologie granulace fluidním rozprašováním jsou částice ke granulaci ve fluidním stavu ve fluidním sloupci díky proudu vzduchu a granulární kapalina je rozprašována na částice. Vlhké částice agregují a granule mohou být sušeny v zařízení v době, kdy již granulární roztok není rozprašován.

Před granulací jsou k aktivní složce přidávány různé nosiče pro získání vhodných tabletačních vlastností. Na základě role, která ovlivňuje tabletační vlastnosti, mohou být nosiče rozděleny jako:

- Plniva nebo ředící roztoky;
- Pojiva;
- Dezintegrační prostředky, které usnadňují rozpouštění aktivní složky.

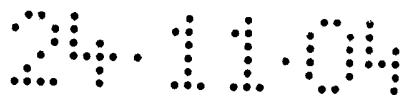
Plniva nebo ředící prostředky jsou používány v případě přípravy tablet s malými dávkami, kde každá obsahuje méně než 100 mg aktivní složky, za účelem zvýšení hmotnosti tablety, zatímco v dalších případech ke zlepšení tabletačních vlastností aktivní složky. Nejčastěji jsou jako plnicí nebo ředící prostředky používány: monohydrát laktózy, mannitol, celulóza, mikrokrytalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý nebo dihydrát).



Pojiva jsou používána jednak k vytvoření vazby mezi malými částicemi aktivních složek a nosičů při přípravě granulí a na druhé straně ke zlepšení mechanické pevnosti finálních tablet. Pojiva používaná při vlhké granulaci by se měla rozpouštět v granulační tekutině. Obecně jsou pojiva vysokomolekulární přirozené nebo umělé látky, např. želatina, maltodextrin, arabská guma, poly(vinylpyrrolidon), ethery a estery celulózy (methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza), kopolymery na bázi akrylátu, poly(vinylacetát), poly(vinylbutyrát), atd. Nicméně vazba mezi částicemi může být také vytvořena s roztoky nízkomolekulárních prostředků (např. laktóza, mannitol, sacharóza, glukóza) nebo dokonce s aktivními složkami rozpuštěnými v granulační tekutině. V tomto případě je vazba mezi primárními částicemi granulí uskutečňována aktivní složkou nebo nosičem krystalizujícím mezi částicemi.

Dezintegrační činidla a pomocné prostředky, které usnadňují rozpouštění aktivní složky, jsou hydrofilní prostředky bobtnající ve vodném prostředí, čímž poskytují dezintegraci tablet na granule a dezintegraci granulí na primární částice ve vodném prostředí. Na druhé straně tato skupina nosičů zahrnuje povrchově aktivní prostředky, které usnadňují smáčení tablet a granulí a zvyšují rozpustnost aktivní složky. Nejdůležitější dezintegrační prostředky jsou následující: různé škroby (kukuřičný, bramborový, pšeničný), sodná nebo vápenatá sůl karboxymethylškrobu, sodná nebo vápenatá sůl karboxymethylcelulózy, hydroxypropylcelulóza, poly(vinylpyrrolidon), atd. Mělo by být uvedeno, že ethery na bázi škrobu a celulózy používané jako dezintegrační prostředek obsahují nižší množství funkčních skupin v porovnání s těmi, které jsou používány jako pojiva, a tedy ethery na bázi škrobu a celulózy vhodné jako dezintegrační prostředky ve vodě pouze bobtnají, zatímco ty, které jsou použitelné jako pojiva vytvářejí koloidní roztok ve vodě.

V praxi je jako granulační kapalina používán roztok pojiv(a), nízkomolekulárního nosiče(ů) nebo aktivní složky(ek), nicméně může být používáno také rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel, které rozpouštějí část nebo všechny složky v práškové směsi ke granulaci.



Kromě shora uvedených nosičů se obvykle využívá technologie, při níž jsou prášky míseny, ke granulím připraveným podle shora uvedeného popisu k usnadnění tabletace jsou také přimíchány kluzné látky a lubrikanty (antifrikční a antiadhezivní prostředky). Kluzné látky usnadňují granulím vyplňovat matricový otvor tabletovacího stroje rovnoměrněji, čímž snižují odchylky hmotnosti tablet. Antifrikční prostředky snižují tření mezi materiálem k tabletaci nebo finální tabletou a stěnou matrice, zatímco antiadhezivní prostředky eliminují adhezi mezi tabletačními formami a povrchem tablet a udělují tabletám lesklý povrch.

Nejčastěji jsou jako kluzné látky používány koloidní oxid křemičitý a talek, jako antifrikční prostředek stearát hořečnatý, kyselina stearová a hydrogenované rostlinné oleje a jako antiadhezivní prostředek stearát hořečnatý a talek. Při vývoji tabletovací technologie pro farmaceuticky aktivní činidla by měla být vybírána množství a kvalita nosičů, jakož i granulační technologie k získání tablet splňujících požadavky na kvalitu.

Kvality tablet jsou podstatným způsobem regulovány lékopisem. Ačkoliv nejsou tyto lékopisy ještě zcela sjednoceny, jsou zejména evropské (Ph. Eur) a US (USP) lékopisy považovány za standard pro mezinárodní farmaceutický průmysl.

V současné době nejpřísnější lékopisy týkající se parametrů tablet, jenž jsou rozhodující z pohledu tabletace, zahrnují:

Parametr tablety	Lékopis podle Ph. Eur.	Lékopis podle USP
Odchylky hmotnosti tablety	pod 80 mg: $\pm 10 \%$ 80 - 250 mg: $\pm 7,5 \%$ nad 250 mg: $\pm 5 \%$	žádný
Obsah aktivní složky v tabletě	Nominální hodnota $\pm 5 \%$	Nominální hodnota $\pm 10 \%$
Odchylka od obsahu aktivní složky	Průměrná hodnota $\pm 15 \%$	Nominální hodnota $\pm 15 \%$ Relativní odchylka: Ne více než 1%

Doba dezintegrace	Ne více než 15 min.	Závisí na specifické preparaci
Rozpouštění aktivní složky	Není žádný obecný požadavek	75 – 85 % v 30-60 min. v závislosti na specifické preparaci
Ztráta třením	Ne více než 1 %	Ne více než 1 %
Pevnost tablety <sup>x</sup>	Není žádný požadavek	Není žádný požadavek

<sup>x</sup> jako pevnost tablety, je podle literatury doporučena pro pevnost v tahu hodnota 1 MPa. (Pevnost v tahu je poměr síly na mezi vzpěrné pevnosti a velikosti povrchu, který se rozlomí.)

Nicméně v případě několika aktivních složek je nesmírně složité dosáhnout hodnot předepsaných jako rozhodující parametry tablety vzhledem k nevýhodným tabletovacím vlastnostem aktivních složek.

Následující vlastnosti aktivních složek ovlivňují nepříznivým způsobem výrobu tablety:

- Silná adheze;
- Slabá koheze;
- Špatná rozpustnost ve vodě.

V případě silně adhezivních materiálů se vyskytují částečně vysoké třecí síly během komprese, které mohou způsobovat poškození tablety v případě lisování z forem, dále se vyskytuje částečně adheze tablet k povrchu formy, čímž vznikne nerovnoměrný povrch tablety. V podstatě by tento poslední problém mohl být eliminován přidáním velkého množství antifrikčního činidla, nicméně velká množství antifrikčních prostředků by snižovala pevnost tablety, prodlužovala by dezintegraci tablet ve vodním prostředí (z důvodu hydrofobního charakteru antifrikčního prostředku) a zpomalení rozpouštění aktivní složky, a tím by získané tablety neodpovídaly kvalitám požadovaných lékopisem.

V případě materiálů majících slabou kohezi nemůže být pevnosti tablety dosaženo lisováním. V podstatě by tento problém mohl být eliminován přidáním velkého množství pojiva, nicméně velká množství pojiv by nepříjemným

způsobem prodlužovala dezintegraci tablet ve vodném prostředí a zpomalovala by rozpouštění aktivní složky, čímž by opět mohly být získány tablety neodpovídající kvalitám požadovaných lékopisem.

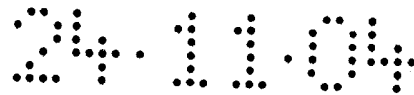
Pokud má aktivní složka špatnou rozpustnost ve vodě, její silná adheze nebo slabá koheze vytváří problém spočívající ve zvýšeném stupni nerozpustnosti, poněvadž použití velkých množství antifrikčních prostředků i pojiv prakticky znemožňuje dosažení rychlého rozpuštění aktivní složky.

Z důvodu shora uvedených obtíží bylo patentováno několik způsobů přípravy tablet s určitými aktivními složkami majícími nevýhodné tabletační vlastnosti.

V dokumentu UK-P 1 445 983 je popsána příprava allopurinolových tablet. Ke snížení velikost tablet obsahujících 55-79 % hmotn. aktivní složky je používáno 15-35 % hmotn. neutrálních plnidel (např. mannitol, dihydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrytalická celulóza nebo výhodně laktóza), 5-15 % hmotn. dezintegračního činidla (např. kyselina alginová, škrobový glykolát sodný, guarový polysacharid, vápenatá sůl karboxymethylcelulózy nebo výhodně škrob) a 1-10 % hmotn. granulačního prostředku (např. škrobový maz, želatina, methylcelulóza nebo výhodně poly(vinylpyrrolidon)).

V dokumentu DE-P 342 774 je popsána příprava tablet obsahujících 80-90 % hmotn. allopurinolu. Tableta obsahuje kromě aktivní složky, 5-8 % hmotn. mikrokrytalické celulózy, 3,5-7 % hmotn. dezintegračního prostředku na bázi škrobu, dále pak pojivo (např. poly(vinylpyrrolidon)) a kluznou látku (např. koloidní oxid křemičitý).

Podle obou shora uvedených dokumentů je aktivní složka granulována takto: aktivní složka, plnivo a dezintegrační prostředek jsou smíchány v práškové formě, vzniklá směs se granuluje pomocí vodného roztoku pojiva



[poly(vinylpyrrolidon)] a po sušení a síťování se přidají kluzné látky. Nakonec se provede tableta.

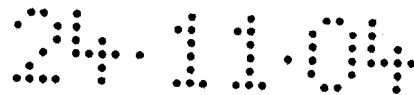
Dokument HU-P 191 384 popisuje přípravu rychle rozpustných tablet obsahujících alespoň 80 % hmotn. alfa-methylropa. V tomto procesu se používá 5-15 % hmotn. mikrokrytalické celulózy jako plnidla, 1-3 % hmotn. karboxymethylcelulózy sodné jako dezintegračního prostředku, dále pak směs 0,5-5 % hmotn. polyvinylbutyralu a 0,5-5 % hmotn. kopolymeru na bázi akrylátu jako pojiva.

Podle patentu US-P 5 281 421 je používáno k přípravě rychle rozpustných tablet obsahujících gemfibrozil 1-4 % hmotn. povrchově aktivního prostředku majícího hodnotu HLB (hydrofilní-lipofilní rovnováha) 10-50.

K přípravě rychle rozpustných tablet obsahujících gemfibrozil popisuje dokument HU-P 212 428 použití 0,05 - 0,5 % hmotn. diotilanu [bis(2-ethylhexyl)-natrium-sulfosukcinátu] jako povrchově aktivního prostředku.

Podle dokumentu HU-P 196 710 mohou být připraveny ciprofloxacínové tablety nebo kapsle s rychlým rozpouštěním za použití suchého pojiva na bázi mikrokrytalické celulózy, dezintegračního prostředku na bázi škrobu, kluzné látky, dále pak dezintegračního prostředku na bázi derivátu celulózy a/nebo poly(vinylpyrrolidon) a lubrikant. V příkladech používaných pro srovnání v popisné části je rychlého rozpouštění ciprofloxacínu dosahováno přítomností dezintegračních prostředků, kukuřičného škrobu a poly(vinylpyrrolidonu).

V případě posledních čtyř dokumentů je granulační technologie prováděna na bázi granulace práškové směsi aktivní složky, pojiv(a) a případně dezintegračního prostředku(ů) s roztokem pojiva (HU-P 191 384, US-P 5,281,421, HU-P 196 710) nebo pouze s granulačním rozpouštědlem (HU-P č. 196 710).

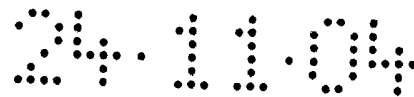


Tudíž až do dneška zahrnovalo zlepšení tabletaže farmaceuticky aktivních složek použití stále více účinnějších pojiv a zvyšování množství pojiv a antifrikčních prostředků. Současně však mají tyto kroky nevýhodný vliv na dezintegraci tablet a rychlost rozpouštění aktivní složky. K odstranění tohoto vlivu je doporučováno použít povrchově aktivní prostředky. Nicméně tyto prostředky mohou být také škodlivé, poněvadž mohou usnadňovat absorpci toxických prostředků, které se nakonec objeví i v gastrointestinálním traktu. Proto z pohledu výroby farmaceutických tablet by mohl být velmi výhodný takový způsob, který by umožňoval použití co nejnižších množství pojiv (nezbytných pro mechanickou pevnost tablet) a současně by zlepšoval dezintegrační dobu tablet a rychlost rozpouštění aktivní složky.

Při studiu tabletační technologie různých farmaceuticky aktivních složek bylo zjištěno, že i z aktivních složek majících nevýhodné tabletační vlastnosti, je možné vyrobit tablety s dobrou mechanickou pevností a použít pouze malá množství vysokomolekulárních pojiv a hydrofobních antifrikčních prostředků, čímž lze získat rychle se dezintegrující tablety, ze kterých se aktivní složka snadno rozpouští, a to v případě, kdy je granulace prováděna s granulační kapalinou, již je suspenze 5-30 % mikrokrytalické celulózy, přičemž 90 % z ní má velikost částic nižší než 50  $\mu\text{m}$  (množství mikrokrytalické celulózy vztažené na finální hmotnost tablety).

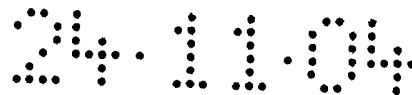
Asi od roku 1970 bylo několik druhů mikrokrytalické celulózy používáno při výrobě tablet hlavně jako plniva. Zpočátku byly používány primárně v případě přímých lisovacích technologií, nicméně v současné době jsou široce používány také při vlhké granulaci. Pro různé účely jsou komerčně dostupné různě kvalitní mikrokrytalické celulózy, jenž se mezi sebou liší ve velikosti částic, hustotě a obsahu vlhkosti [Wade, A. and Weller, P. J.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, The Pharmaceutical Press, London, 1994].

Různé stupně jakosti mikrokrytalické celulózy jsou označovány číselnými kódy. Na základě číselných kódů jsou v následující tabulce uvedeny charakteristické fyzikální parametry každého stupně jakosti a oblasti využití podle výrobců.



Stupeň jakosti	Průměrná velikost (mm)	Obsah vlhkosti (%)	Hustota (g/cm <sup>3</sup> )	Oblast využití
101	50	max. 5	asi 0,30	Tento typ je používán nejčastěji pro vlhkou granulaci a přímou tabletaci nebo sféronizaci.
102	100	max. 5	asi 0,33	Lepší kluzné vlastnosti než u stupně jakosti 101, hlavně pro přímé lisování.
103	50	max. 3	asi 0,30	Podobné jako pro stupeň jakosti 101, doporučené materiály s nižším obsahem vlhkosti, které jsou citlivé na vlhkost.
105	25	max. 5	asi 0,23	Inertní nosič pro materiály, které nekrystalizují. Sedimentační prostředek při disperzi a preparaci čípků.
112	100	max. 3	asi 0,33	Podobné jako pro u stupeň jakosti 102, doporučené pro materiály s nižším obsahem vlhkosti, které jsou citlivé na vlhkost.
200	180	max. 5	asi 0,38	Tento stupeň jakosti má lepší kluzné vlastnosti a je doporučována pro přímou tabletaci.
301	50	max. 5	asi 0,40	Tento stupeň jakosti je podobný jako u stupně jakosti 101, ale má vyšší hustotu a lepší kluzné vlastnosti a je doporučován pro přímou tabletaci.
302	100	max. 5	asi 0,40	Tento stupeň jakosti je podobný jako u stupně jakosti 102, ale má vyšší hustotu a lepší kluzné vlastnosti a je doporučován pro přímou tabletaci.
12	160	max. 5	asi 0,39	Dobré kluzné vlastnosti a je doporučován pro přímou tabletaci.
20	30	max. 5	asi 0,21	Podobná kvalita a použití jako u stupně jakosti 105.

Podle dosavadního stavu techniky jsou různé stupně jakosti mikrokrystalické celulózy popsané výše používány tak, že se smíchají s aktivní složkou, a pokud je třeba, a s dalšími nosiči v práškové formě a v případě přímé tabletace se prášková směs tabletuje. Pokud nejsou kluzné a/nebo lisovací vlastnosti práškové směsi dostačující, pak je prováděna vlhká granulace. Při tomto posledním způsobu je prášková směs granulována s roztokem pojiva



a/nebo vhodného rozpouštědla, získané granule jsou sušeny, prosívány, smíchány s kluznou látkou a tabletovány.

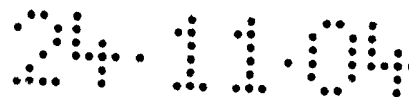
Tudíž možné využití mikrokrytalické celulózy ve vodných a vodně-alkoholických suspenzích pro zlepšení tabletačních technologií aktivních složek majících nevýhodné tabletační vlastnosti ještě nebylo v dosavadní technice popsáno.

### **Podstata vynálezu**

Tedy podle předloženého vynálezu jsou tablety, které mohou být dobře lisovány a mají dobrou mechanickou pevnost, připraveny z farmaceuticky aktivní složky(ek) mající nevýhodné tabletační vlastnosti smícháním farmaceuticky aktivní složky(ek) s konvenčními nosiči používanými při tabletaci, výhodně pojivem(y) a/nebo plnidlem(y) a/nebo dezintegračním prostředkem(y) a/nebo povrchově aktivním prostředkem(y), granulací směsi v přítomnosti granulační kapaliny hnětením nebo fluidním rozprašováním a tabletací získaných granulí pomocí dalších nosičů standardně používaných při tabletaci, výhodně lubrikantu(ů) a/nebo dezintegračního prostředku(ů) a/nebo kluzné látky(ek), kde granulační kapalinou je suspenze 5-30 % mikrokrytalické celulózy, z níž 90 % má velikost částic menších než 50  $\mu\text{m}$  a množství mikrokrytalické celulózy je vztaženo na finální hmotnost tablety ve vodě a/nebo ethanolu a/nebo isopropanolu a uvedená suspenze může obsahovat také část složek granulí v rozpuštěné formě.

### **Popis výhodných provedení**

Při přípravě granulí jsou využívány standardní nosiče používané při tabletaci. Výhodně zahrnují takové nosiče jedno nebo více pojiv (jejichž celkové množství je obecně 1-10 % z finální hmotnosti tablety), případně jedno nebo více plniv (pokud jsou používány, není jejich množství obecně vyšší než 50 % finální hmotnosti tablety, nicméně v závislosti na obsahu aktivní složky může být jejich celkové množství také 99 %), jeden nebo více dezintegračních prostředků (jejichž celkové množství je obecně 1-40 % z finální hmotnosti tablety) a

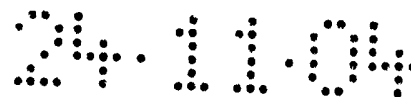


případně jeden nebo více povrchově aktivních prostředků (pokud jsou používány, není jejich množství obecně vyšší než 5 % finální hmotnosti tablety).

Obecně jsou pro tabletaci finálních granulí dále standardně používány nosiče. Tyto nosiče zahrnují výhodně jeden nebo více lubrikantů (jejichž celkové množství je obecně 0,1 – 5 % z finální hmotnosti tablety), případně jedno nebo více dezintegračních prostředků (pokud jsou používány, pak jejich celkové množství není obecně vyšší než 20 % z finální hmotnosti tablety) a případně jedna nebo více kluzných látek (pokud jsou používány, pak jejich celkové množství není obecně vyšší než 3 % z finální hmotnosti tablety).

Ve způsobu podle předloženého vynálezu je obsah mikrokrytalické celulózy ve finální tabletě zcela nebo částečně suspendován v granulační tekutině a tato suspenze je používána pro granulaci. Granulační kapalinou může být voda, ethanol, isopropanol, nebo kterákoliv jejich směs nebo roztok pojiv nebo kterákoliv další látka(ky), která je přítomná ve finální tabletě ve vodě, ethanolu, isopropanolu, nebo kterékoliv jejich směsi. Pro přípravu suspenze jsou používány pouze mikrokrytalické celulózy s malou velikostí částic, což znamená, že 90 % celulóзовých částic je menších než 50  $\mu\text{m}$  (např. stupně jakosti 20, 105, 101, 103), výhodně jsou používány částice, z nichž 90 % celulóзовých částic je menších než 25  $\mu\text{m}$  (např. stupně jakosti 20, 105), poněvadž mikrokrytalické celulózy o vyšších velikostech částic nebo vyšších hustotách nemohou být výhodně suspendovány.

Při přípravě suspenze mikrokrytalické celulózy zahrnují pojiva, která mají být rozpuštěna v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, ty pojiva, která jsou obecně používána při přípravě tablet nebo plnidla. Z hydrofilních polymerů mohou být rozpuštěny např. poly(vinylpyrrolidon) nebo kopolymer na bázi vinylpyrrolidonu/vinylacetátu, poly(vinylalkohol), poly(ethylenglykol), celulóзовé ethery, např. ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropyl(methyl)celulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, škrobové hydrolyzáty, např. maltodextrin, proteinové hydrolyzáty, např. želatina, atd. Z



plnidel mohou být v první řadě rozpuštěny cukr a cukerné alkoholy, např. laktóza, glukóza, sacharóza, mannitol, sorbitol, atd.

Tedy obsah mikrokrystalické celulózy v tabletě, která má být připravena podle způsobu z předloženého vynálezu, je zcela nebo částečně suspendován ve vodě a/nebo ethanolu a/nebo isopropanolu. V takto připravené granulační tekutině může být rozpuštěna část složek granulí, obecně nejvýše 30 % hmotn. Tyto složky jsou rozpuštěny buď jedna po druhé, a to v jakémkoliv pořadí, nebo najednou. Je také možné rozpustit aktivní složku nebo její část v granulační tekutině.

Složení granulační suspenze je vhodně upraveno tak, aby obsahovalo kapalinu, která může být stále zalívána, v případě granulace turbulentním prouděním, nebo dostatečně rozprášena, v případě granulace fluidním rozprašováním, podobně jako granulační rozpouštědla. S koncentrací pojiv mají odborníci zabývající se výrobou tablet následující zkušenosti. Množství mikrokrystalické celulózy se pohybuje v rozmezí 5-30 % z celkové hmotnosti granulační kapaliny.

Použití granulační kapaliny podle předloženého vynálezu, samotný granulační proces a tablety ze získaných granulí jsou prováděny způsobem, který je sám o sobě známý.

Způsob podle předloženého vynálezu, tj. nové použití mikrokrystalické celulózy podle předloženého vynálezu, je významným pokrokem v oblasti granulačních technologií, poněvadž částice mikrokrystalické celulózy aplikované ze suspenze na povrch částic materiálů, které mají být granulovány, vytvářejí na povrchu vrstvu, a tím zlepšují lisovací a lubrikační (frikční) vlastnosti částic. V důsledku toho může být množství pojiv a kluzných látek v kompozici sníženo, a tím získat vhodnou pevnost tablet, jakož i rychlé rozpouštění aktivní složky.

Tudíž použití způsobu podle předloženého vynálezu přichází v úvahu hlavně pro aktivní složky, které se "lepí" při tabletaci nebo jejich rychlost

rozpouštění je významně snížena použitými polymerními pojivy. První skupina zahrnuje aktivní složky jako metoprolol-tartrát [1-[4-(2-methoxymethyl)fenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol-tartrát] a fumarát bencyklanu [*N,N*-dimethyl-3-[1-(fenyl-methyl)cykloheptyloxy]-1-propanamin-fumarát]. Při tabletaci samotných granulí, připravených standardním postupem granulace, pravidelně vyvstávají problémy s lepením povrchu tablety, stejně jako i „problémy s vyjímáním“ na straně tablety. Druhá skupina zahrnuje např. hydrochlorothiazid [6-chlor-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxid], ranitidin [*N*-2-[5-(dimethylaminomethyl)-2-furanyl-methylthioethyl]-*N'*-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin], paracetamol [*p*-hydroxyacetanilid], deramciklan [*N,N*-dimethyl-2-[(1*R*,2*S*,4*R*)-2-fenyl-2-bornyloxy]ethylamin], atd. V případě použití pojiv v množství, které je potřebné k získání požadované pevnosti tablety, je rozpouštění posledně jmenovaných aktivních složek velmi pomalé.

Předložený vynález je dále vysvětlen na následujících příkladech.

### Příklady provedení vynálezu

#### **Příklad 1**

##### Příprava tablet obsahujících deramciklan

K přípravě granulační kapaliny se rozpustí 45 g hydroxypropyl(methyl)celulózy v 900 ml vody a ve vzniklém roztoku se disperguje 48 g mikrokrytalické celulózy stupně jakosti 105 (z níž 90 % má velikost částic menší než 25 μm).

K přípravě granulí se 126 g fumarátu deramciklanu, 180 g mannitolu a 300 g mikrokrytalické celulózy stupně jakosti 101 (z níž 90 % má velikost částic menší než 50 μm) převede do kontejneru zařízení pro fluidní granulaci typu Glatt GPCG 1, provede se fluidace zavedením vzduchu při teplotě 40°C a shora uvedená granulační kapalina se rozprašuje na fluidizovaný prášek po dobu asi 20 minut. Získané částice se suší a prosívají přes síto mající jemnost síta 1

mm. K získaným granulím se přidá 54 g karboxymethylcelulózy sodné (dezintegrační prostředek), 18 g talku (lubrikant) a 9 g stearátu hořečnatého (lubrikant) a směs se tabletuje za vzniku lentikulárních tablet o průměru 9 mm. Každá tableta má hmotnost 260 mg. Během takové tablety nebyly zjištěny žádné příznaky ukazující lepení buď na formách nebo na povrchu tablet.

Kritické parametry tablet stanovené podle evropského lékopisu (European Pharmacopeia) jsou následující:

Síla v tlaku	Abraze	Dezintegrace	Mez pevnosti v lomu	Výška	Hmotnost	Rozpad v (%)**		
						5 min	15 min	30 min
(kN)	(%)	(min)	(N)	(mm)	(mg)			
8	0,23	3,97	66,7	4,35	260			
10	0,19	6,6	81,24	4,23	260			
12	0,19	7,33	93,31	4,18	262			
14	0,19	8,4	97,74*	4,16	263,1	41,65	86,15	92,34
16	0,19	8,55	106,5	4,13	265,5			
20	0,26	9,31	110,17	4,10	265,9			

\* Hodnota meze pevnosti v tahu: 2,61 MPa

\*\* Rychlost rozpouštění není v evropském lékopisu (European Pharmacopeia) předepsána.

Vzhledem k požadavkům uvedeným na straně 5 je kvalita připravených deramciklanových tablet velmi příznivá.

### Srovnávací příklady

Pro srovnání byly připraveny deramciklanové tablety použitím granulační kapaliny, která neobsahovala jakoukoliv mikrokrytalickou celulózu, zatímco množství mikrokrytalické celulózy v práškové směsi bylo odpovídajícím

způsobem sníženo. Při tabletaci se povrch nižší lisovací formy zkalil, což ukazuje na adhezi tenké vrstvy, a tím lepení kompozice.

Kritické parametry tablet stanovené podle evropského lékopisu (European Pharmacopeia) jsou následující:

Síla v tlaku	Abraze	Dezinte- grace	Mez pevnosti v lomu	Výška	Hmotnost	Rozpad v (%)**		
						(kN)	(%)	(min)
8	0,19	1,55	46,7	4,50	264,9			
10	0,15	2,30	59,4	4,33	263,6			
12	0,23	2,82	67,0	4,25	263,4			
14	0,19	3,53	74,6*	4,22	265,4	73,71	95,89	98,79
16	0,19	3,73	79,5	4,13	261,0			
20	0,27	4,10	86,4	4,10	262,8			

\* Hodnota meze pevnosti v tahu: 1,96 MPa

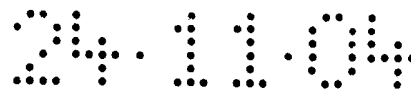
\*\* Rychlost rozpouštění není v evropském lékopisu (European Pharmacopeia) předepsána.

Vzhledem k fyzikálním parametrům získaných tablet jsou pevnost lomu a doba dezintegrace nižší a odpovídajícím způsobem byla doba rozpouštění poněkud vyšší než doby rozpouštění u tablet připravených podle příkladu 1. Nicméně vzhled tablet není vhodný díky lepení k formám.

## Příklad 2

### Příprava tablet obsahujících hydrochlorothiazid

1,5 kg laktózy se rozpustí v 6000 ml vody ohřáté na 60-70°C a ve vzniklém roztoku se suspenduje 1,5 kg mikrokrytalické celulózy stupně jakosti 105, přičemž teplota suspenze se během používání udržuje při 60-70°C. 7,5 kg hydrochlorothiazidu se fluidizuje v zařízení pro fluidní granulaci Aeromatic



STE 15 pomocí proudu vzduchu o teplotě  $60\pm 5^{\circ}\text{C}$  a shora připravená granulační kapalina se rozpráší na aktivní složku při rychlosti dávkování 200 ml/min a za 1,5 baru tlaku pro rozprašování. Poté se granule suší, dokud není obsah vlhkosti vyšší než 1 % hmotn. a prosívají přes síto s jemností 1 mm.

Získané granule mohou být zředěny nosiči standardně používanými pro přímou tabletaci a/nebo s aktivními složkami majícími účinky snižující krevní tlak nebo jejichmi granulemi, poté jsou lisovány za vzniku tablet obsahujících jednu nebo více aktivních složek.

K přípravě kombinované kompozice, kde každá tableta obsahuje 15 mg hydrochlorothiazidu a 50 mg kaptoprilu [(S)-1-(3-merkapt-2-methyl-1-oxopropyl)-L-prolin], 1,05 kg shora uvedených granulí, dále 2,50 kg kaptoprilu, 4,85 kg monohydrátu laktózy sušeného v rozprašovači, 4,85 kg mikrokrytalické celulózy stupně jakosti 102, 1,50 kg kukuřičného škrobu, 0,15 kg stearinu a 0,05 kg stearátu hořečnatého je převedeno do spádové míchačky o kapacitě 50 litrů, homogenizováno po dobu 25 minut, pak lisováno do 300 mg tablet na rotačním tabletovacím přístroji Manesty Betapress pomocí plošně zabroušených lisovacích forem o průměru 10 mm. Každá z vyrobených tablet obsahuje 15 mg hydrochlorothiazidu a 50 mg kaptoprilu.

K přípravě kombinované kompozice, kde každá tableta obsahuje 25 mg hydrochlorothiazidu a 25 mg kaptoprilu, 1,750 kg shora uvedených granulí, dále pak 1,250 kg kaptoprilu, 2,425 kg monohydrátu laktózy sušené v rozprašovači, 2,425 kg mikrokrytalické celulózy stupně jakosti 102, 0,750 kg kukuřičného škrobu, 0,075 kg stearinu a 0,025 kg stearátu hořečnatého je převedeno do spádové míchačky o kapacitě 30 litrů, homogenizováno po dobu 25 minut, pak je lisováno do 174 mg tablet na rotačním tabletovacím přístroji Manesty Betapress pomocí plošně zabroušených lisovacích forem o průměru 8 mm nebo lenticulárních a rytých nebo rozdělených forem. Každá z vyrobených tablet obsahuje 25 mg hydrochlorothiazidu a 25 mg kaptoprilu.

3 další várky byly vyrobeny z této poslední tabletové kompozice a kritické parametry připravených tablet jsou následující. Parametry tablet byly stanoveny podle příslušných předpisů amerického lékopisu (US Pharmacopeia).

Požadavky na rozpouštění podle USP:

Rozpouštění aktivních složek za použití 6 tablet ke stanovení:

kaptoprilu po 20 min	ne méně než 85 %
hydrochlorothiazidu po 20 min	ne méně než 65 %

Kaptoprilové/ hydrochlorothiazidové tablety 50/15 mg	Požadavky	Várka č. 1	Várka č. 2	Várka č. 3
Průměrná hmotnost (g)	0,284-0,314	0,3096	0,3062	0,3034
Výška (mm)	3,10-3,50	3,30	3,32	3,25
Odchylka hmotnosti (%)	± 5	- 2,2; + 3,3	-1,4; + 2,0	- 2,0; + 3,4
Mez pevnosti v lomu (N)	min. 35	51	43	48
Mez pevnosti v tahu (MPa)	min. 1	1,54	1,29	1,47
Ztráta hmotnosti odíráním (%)	1	0,01	0,06	0,03
Rozpuštění aktivní složky (%)				
kaptoprilu po 10 min		103,0-106,1	104,4-106,7	96,8-101,4
hydrochlorothiazidu po 10 min		97,1-98,4	88,7-93,0	75,0-87,0

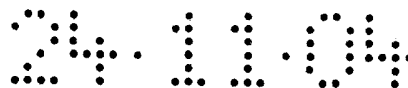
Kaptoprilové/ Hydrochlorothiazidové tablety 25/25 mg	Požadavky	Várka č. 1	Várka č. 2	Várka č. 3
Průměrná hmotnost (g)	0,161- 0,1871	0,1757	0,1750	0,1766
Výška (mm)	2,73-3,07	2,96	2,94	2,93
Odchylka hmotnosti (%)	± 5	- 1,0; + 2,8	- 4,6; + 2,3	- 2,7; + 2,0
Mez pevnosti v lomu (N)	min. 30	33	36	42
Mez pevnosti v tahu (MPa)	min. 1	1,39	1,53	2,04
Ztráta hmotnosti odíráním (%)	max. 1	0,04	0,03	0,07
Rozpuštění aktivní složky (%) kaptoprilu po 10 min hydrochlorothiazidu po 10 min		101,7-105,3 94,7-100,3	102,3-106,4 99,5-105,3	103,7-107,2 102,1-107,5

Tedy podle výsledků z testů mohly být vyrobeny tablety s dobrou mechanickou pevností. Z připravených tablet by mohly být aktivní složky rozpuštěny významně rychleji než je předepsáno v americkém lékopisu (US Pharmacopeia).

### Příklad 3

#### Příprava tablet obsahujících ranitidin

1,05 kg mikrokrystalické celulózy stupně jakosti 105 se suspenduje ve směsi 7000 ml 95 % obj. ethanolu a 1000 ml vody. Látky ke granulaci (11,76 kg hydrochloridu ranitidinu a 3,08 kg mikrokrystalické celulózy stupně jakosti 105 se homogenizuje v granulačním zařízení Diosna s turbulentním prouděním a kapacitou 100 litrů po dobu asi 3 minut. Shora uvedená granulační suspenze se



přidává po dobu asi 5 minut za konstantního míchání a granulace se provádí dalších 12 minut. Vlhké částice se suší v zařízení pro fluidní granulaci typu Aeromatic STE 15, suché granule se znovu granulují prosíváním přes síto s jemností 0,8 mm a získané granule se homogenizují s 3,50 kg mikrokrytalické celulózy stupně jakosti 102, 1,05 kg karboxymethylcelulózy sodné a směsí 0,14 kg stearátu hořečnatého a 0,07 kg oxidu křemičitého ve spádové míchačce s kapacitou 100 litrů. Z homogenizované směsi se na rotačním tabletovacím přístroji Manesty Betapress připraví 295 mg lentikulární tablety o průměru 10 mm nebo se na tabletovacím přístroji Kilian RTS 21 připraví 590 mg vejčité tablety o délce 17,5 mm a šířce 7,5 mm. Připravené tablety obsahují 150 mg, resp. 300 mg ranitidinu

Kritické parametry připravených tablet jsou následující.

Parametry tablet byly stanoveny podle příslušných předpisů amerického lékopisu (US Pharmacopeia):

Požadavek na rozpouštění podle USP:

Rozpouštění aktivních složek za použití 6 tablet ke stanovení:

Ve 45 minutách ne více než 85 %.

Tableta ranitidinu	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
Parametr	Požadavek	Stanovená hodnota	Požadavek	Stanovená hodnota
Průměrná hmotnost (g)	0,2803-0,3097	0,2934	0,5605-0,6195	0,5870
Odchylka hmotnosti (%)	± 5	- 2,1; + 2,5	-1,9; + 1,5	- 2,0; + 3,4
Výška (mm)	4,14-4,66	4,50	4,79-5,41	5,04
Mez pevnosti v lomu (N)	min. 60 N	105	min. 100 N	159
Mez pevnosti v tahu (MPa)	min. 1	2,33	min. 1	1,80
Ztráta odíráním (%)	max. 1	0,0	max. 1	0,0

Tablety byly potaženy filmem na bázi 12 mg, resp. 24 mg hydroxypropyl(methyl)celulózy, která je rozpustná ve vodě. Poté byla stanovena rychlost rozpouštění podle USP. Byly získány následující hodnoty:

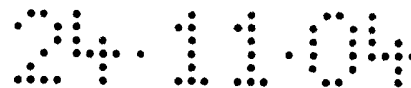
Rozpouštění složky v	aktivní	V případě 150 mg tablety v % hmotn.	V případě 300 mg tablety v % hmotn.
15 min.		85,5-90,0	76,0-85,4
30 min.		92,9-99,6	94,5-100,9

Čili na základě údajů z testů by mohly být připraveny tablety s velmi dobrou mechanickou pevností, přičemž rozpouštění aktivní složky je významně rychlejší než jsou předepsány podle USP.

#### Příklad 4

Příprava tablet obsahujících metoprolol

3,2 kg poly(vinylpyrrolidonu) se rozpustí ve směsi 17 litrů vody a 17 litrů 95 % obj. ethanolu, poté se v tomto roztoku suspenduje 4,8 kg mikrokrytalické celulózy stupně jakosti 105. Látky ke granulaci (40,0 kg tartrátu metoprololu,



61,60 kg mikrokrystalické celulózy stupně jakosti 105, 12,0 kg sodné soli karboxymethylškrobu, 1,6 kg oxidu křemičitého) se homogenizuje v granulačním zařízení Diosna s turbulentním prouděním a kapacitou 400 litrů po dobu asi 3 minut. Shora uvedená granulační suspenze se přidává po dobu asi 1-2 minut za konstantního míchání a granulace se provádí dalších 10 minut. Vlhké částice se suší ve fluidním granulačním zařízení typu Glatt WSG 120, suché granule se znovu granulují prosíváním přes síto s jemností 0,8 mm a získané granule se homogenizují se směsí 3,2 kg stearátu hořečnatého a 1,6 kg oxidu křemičitého ve spádové míchačce o kapacitě 450 litrů.

Z homogenní směsi mohou být na rotačním tabletovacím přístroji (např. Manesty Betapress, Kilian T300 A100, Fette Perfecta 300, atd.) lisovány 80, 160 a 320 mg tablety pomocí plošně zabroušených nebo lentikulárních a rytých nebo rozdělených forem o průměru 6, 8 a 10 mm. Shora uvedené tablety obsahují 25 mg, 50 mg a 100 mg tartrátu metoprololu.

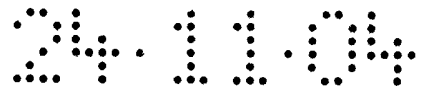
Z každé z posledně jmenovaných tabletových kompozic byly vyrobeny 3 další várky a kritické parametry připravených tablet jsou následující. Parametry tablet byly stanoveny podle příslušného předpisu amerického lékopisu (US Pharmacopeia):

Požadavek na rozpouštění podle USP:

Rozpouštění aktivních složek za použití 6 tablet ke stanovení:

Po 30 minutách ne méně než 80 %

Tableta metoprololu 25 mg	Požadavky	Várka č. 1	Várka č. 2	Várka č. 3
Průměrná hmotnost (g)	0,072-0,088	0,0826	0,0809	0,0812
Odchylka hmotnosti (%)	± 10	- 4,6; + 5,3	- 2,1; + 3,4	- 1,2; + 1,7
Výška (mm)	2,71-3,19	2,85	2,87	2,86
Mez pevnosti v lomu (N)	min. 20	35	36	38
Mez pevnosti v tahu (MPa)	min. 1	2,04	2,09	2,21



Ztráta hmotnosti odíráním (%)	max. 1	0,11	0,12	0,11
Rozpuštění aktivní složky (%) po 10 min		98,2-104,4	94,8-102,3	96,1-100,5

Tableta metoprololu 50 mg	Požadavky	Várka č. 1	Várka č. 2	Várka č. 3
Průměrná hmotnost (g)	0,148-0,172	0,1605	0,1605	0,1597
Odchylka hmotnosti (%)	± 10	- 2,5; + 3,3	- 2,5; + 1,6	- 1,7; + 3,2
Výška (mm)	3,10-3,50	3,27	3,24	3,25
Mez pevnosti v lomu (N)	min. 30	40	40	46
Mez pevnosti v tahu (MPa)	min. 1	1,52	1,54	1,76
Ztráta hmotnosti odíráním (%)	max. 1	0,00	0,00	0,00
Rozpuštění aktivní složky (%) po 10 min		91,7-107,1	95,5-101,3	88,7-90,2

Tableta metoprololu 100 mg	Požadavky	Várka č. 1	Várka č. 2	Várka č. 3
Průměrná hmotnost (g)	0,304-0,336	0,3242	0,321	0,3233
Odchylka hmotnosti (%)	± 10	- 2,1; + 2,2	- 1,7; + 2,2	- 3,5; + 3,0
Výška (mm)	3,95-4,45	4,37	4,27	4,28
Mez pevnosti v lomu (N)	min. 40	44	45	51
Mez pevnosti v tahu (MPa)	min. 1	1,01	1,05	1,19
Ztráta hmotnosti odíráním (%)	max. 1,0	0,03	0,06	0,06
Rozpuštění aktivní složky (%) po 10 min		91,6-97,6	89,35-91,93	95,0-101,1

Tedy na základě údajů z testů by mohly být připraveny tablety s velmi dobrou mechanickou pevností, přičemž rozpouštění aktivní složky je významně rychlejší než je předepsáno podle USP.

### **Příklad 5**

#### **Příprava tablet obsahujících deramciklan**

K přípravě granulační kapaliny se 192 g poly(vinylpyrrolidonu) rozpustí v 720 ml vody a v připraveném roztoku se disperguje 120 g mikrokrytalické celulózy stupně jakosti 105 (z níž 90 % má velikost částic menší než 25  $\mu\text{m}$ ).

K přípravě granulí se 504 g fumarátu deramciklanu, 360 g mannitolu a 480 g mikrokrytalické celulózy stupně jakosti 101 (z níž 90% má velikost částic menší než 50  $\mu\text{m}$ ) převede do kontejneru zařízení typu Glatt GPCG 1 pro fluidní granulaci, provede se fluidace zavedením vzduchu o teplotě 40°C a shora uvedená granulační kapalina se rozprašuje na fluidizovaný prášek po dobu asi 23 minut. Získané částice se suší a prosívají přes síto s jemností 1 mm. Do získaných granulí se přidá 120 g karboxymethylcelulózy sodné (dezintegrační prostředek), 24 g stearátu hořečnatého a směs se tabletuje na tabletovacím přístroji Manesty Betapress za vzniku lentikulárních tablet o průměru 7 mm. Každá tableta má hmotnost 150 mg  $\pm$  5 % a obsahuje 30 mg deramciklanové báze. Během tabletace nebyly zjištěny žádné příznaky ukazující na lepení k formám nebo lepení na povrchu tablet.

Kritické parametry tablet určené podle evropského lékopisu (European Pharmacopeia) jsou následující:

Síla v tlaku	Abraze	Dezinte- grace	Mez pevnosti v lomu	Výška	Hmotnost	Rozpuštění v (%) <sup>*</sup> po		
						5 min	15 min	30 min
(kN)	(%)	(min)	(N)	(mm)	(mg)			
6	0,08	8,2	39,5	4,48	148,7			
8	0,10	9,1	49,5	4,38	148,3			
10	0,05	9,3	53,6	4,36	148,0			
11	0,09	9,2	53,9	4,34	148,9	39,7	82,8	95,6
12	0,02	9,8	55,5	4,40	151,5			

Test rozpouštění byl proveden v 900 ml pufru majícím hodnotu pH 6,8 a na lopátkovém zařízení při rychlosti 50 ot./min.

Vzhledem k požadavkům uvedených na straně 5, je kvalita připravených deramciklanových tablet velmi příznivá.

### **Příklad 6**

#### **Příprava tablet obsahujících deramciklan**

K přípravě granulační kapaliny se 192 g poly(vinylpyrrolidonu) rozpustí v 700 ml vody a v připraveném roztoku se disperguje 120 g mikrokrytalické celulózy stupně jakosti 105 (z níž 90 % má velikost částic menší než 25  $\mu\text{m}$ ).

K přípravě granulí se 504 g fumarátu deramciclanu, 360 g mannitolu a 480 g mikrokrytalické celulózy stupně jakosti 101 (z níž 90 % má velikost částic menší než 50  $\mu\text{m}$ ) převede do kontejneru zařízení pro fluidní granulaci typu Glatt GPCG 1, provede se fluidace zavedením vzduchu o teplotě 40°C a shora uvedená granulační kapalina se rozprašuje na fluidizovaný prášek po dobu asi 20 minut. Získané částice se suší a prosívají přes síto s jemností 1 mm. K získaným granulím se přidá 120 g karboxymethylcelulózy sodné (dezintegrační prostředek), 120 g mikrokrytalické celulózy stupně jakosti 102 (z níž 90 % má velikost částic menší než 90  $\mu\text{m}$ ) a 36 g stearátu hořečnatého a směs se tabletuje

na tabletovacím přístroji Manesty B3B za vzniku lentikulárních tablet o průměru 10 mm. Každá tableta má hmotnost 320 mg a obsahuje 60 mg deramciklanové báze. Během takové tabletace nebyly zjištěny žádné příznaky ukazující na lepení k formám nebo na povrchu tablet.



2004-1145

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy tablet, které mohou být dobře lisovány a mají dobrou mechanickou pevnost, z farmaceuticky aktivní složky(ek) mající nežádoucí tabletační vlastnosti smícháním farmaceuticky aktivní složky(ek) se standardními nosiči používanými při tabletaci, výhodně pojivem(y) a/nebo plnidlem(y) a/nebo dezintegračním prostředkem(y) a/nebo povrchově aktivním prostředkem(y), granulací směsi v přítomnosti granulační kapaliny hnětením nebo fluidním rozprašováním a tabletací vzniklých granulí pomocí dalších nosičů standardně používaných při tabletaci, výhodně lubrikantu(ů) a/nebo dezintegračního prostředku(ů) a/nebo kluzné látky(ek), **vyznačující se tím, že granulační kapalinou je suspenze 5 až 30% mikrokystalické celulózy, z níž 90 % má velikost částic menších než 50 µm a množství mikrokystalické celulózy se vztahuje na finální hmotnost tablety, ve vodě a/nebo ethanolu a/nebo isopropanolu, a uvedená suspenze může také obsahovat část složek z granulí v rozpuštěné formě.**
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že 90 % mikrokystalické celulózy suspendované v granulační kapalině má velikost částic menší než 25 µm.**
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že granulační kapalina obsahuje kromě mikrokystalické celulózy jako pojivo v rozpuštěné formě také poly(vinylpyrrolidon), hydroxypropyl(methyl)celulózu, hydroxypropylcelulózu, ethylcelulózu a/nebo želatinu.**
4. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že granulační kapalina obsahuje kromě mikrokystalické celulózy jako plnidlo v rozpuštěné formě také laktózu, mannitol a/nebo glukózu.**
5. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím, že aktivní složka je deramciklan nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.**

6. Tablety připravené podle způsobu z nároku 5, **vyznačující se tím, že** mají vysokou mez pevnosti v lomu a dezintegrační dobu.
7. Tablety podle nároku 6, **vyznačující se tím, že** mají mez pevnosti v lomu nad 90 N.
8. Tablety podle nároku 6, **vyznačující se tím, že** mají dezintegrační dobu 5 až 9 minut.