



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P960381 A2

HR P960381 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP: **A61K 9/20** (2006.01) (21) Broj prijave: P960381A
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 20.08.1996.
(43) Datum objave prijave patenta: 28.02.1998.
(31) Broj prve prijave: 195 31 277.5 (32) Datum podnošenja prve prijave: 25.08.1995. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave: **BASF Aktiengesellschaft, , 67056 Ludwigshafen, DE**
(72) Izumitelj: **Joerg Rosenberg, Bruchstrasse 29, 67158 Ellerstadt, DE**
Joerg Breitenbach, Hans-Sachs-Ring 11, 68199 Mannheim, DE
(74) Zastupnik: **Zajednički odvjetnički ured dr. Dragutin Sikirić i Tomislav Hadžija, Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **UPOTREBA LIPIDA KAO POMOĆNIH SREDSTAVA U PROIZVODNJI LIJEKOVA U ČVRSTIM
OBLICIMA EKSTRUZIJOM TALINE**

(57) Sažetak: **Lipidi se upotrebljavaju kao pomoćna sredstva u proizvodnji čvrstih oblika lijekova ekstruzijom taline.**

HR P960381 A2

Predloženi izum odnosi se na upotrebu lipida kao pomoćnih sredstava u proizvodnji lijekova u čvrstim oblicima ekstruzijom taline.

- 5 Proizvodnja lijekova u čvrstim oblicima ekstruzijom taline obznanjena je, na primjer, u US-A 4880585, gdje se iz taline, koja sadrži aktivan sastojak i još uvijek je plastična, čvrst oblik lijeka proizvodi pomoću kalandera za taljenje koji izravno iz taline oblikuje tablete.

10 Već je dugo poznato da u gotovo svim slučajevima proizvodnje tableta od granula zadovoljavajući rezultati postižu se samo ako se u formulacije, nakon granulacije, ali prije tabletiranja, doda mala količina lubrikanta, i on se kao tanki film izluči na vanjskoj strani čestica granula i tako sprečava lijepljenje granula na žigove za tabletiranje. Efekt je vrlo velik iako granulatu treba dodati vrlo male količine tih lubrikanata (općenito približno 0,1 do 1 mas. %; usporedi H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser: Pharmazeutische Technologie; Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1991), str. 259-260), njihov učinak je vrlo velik.

15 Poznata sredstva za odvajanje iz kalupa u konvencionalnim postupcima jesu, na primjer, esteri masnih kiselina ili soli masnih kiselina, pri čemu se u praksi obično koristi samo magnezijev stearat. Magnezijev stearat dodaje se obično granulama koje sadrže aktivan sastojak i pripremljene su prije tabletiranja.

20 U proizvodnji čvrstih oblika lijekova ekstruzijom taline povezanoj s postupkom tabletiranja, kao što je kalandriranje, bitno je da se talina ne lijepi za površinu valjaka kalandera, jer se inače neće odvojiti iz kalupa. Kod kalandriranja s proizvodnjom tableta također treba uzeti u obzir da se postupkom stlačivanja u kalandru dobiju tablete koje imaju tipičan srh koji nastaje na dodirnoj površini para tlačnih valjaka koji se dodiruju samo površinom. Da bi se dobile tablete s homogenom površinskom strukturom taj se srh mora mehanički odstraniti nakon kalandriranja, općenito nakon
25 hlađenja/otvrdnjavanja rastaljene tablete. Uspješnost tog uklanjanja srha ovisi uglavnom o konzistenciji ohlađene taline koja sadrži aktivan sastojak. To znači da usprkos uspješno provedenom kalandriranju (bez adhezije taline u kalandru), uklanjanje srha s dobivenih tableta nije nužno moguće. Mnogi polimeri stvaraju termoplastične taline čak u prisutnosti velikih količina sastojaka i/ili pomoćnih tvari, i oni su nakon hlađenja jako savitljivi i mogu se jako saviti bez pucanja. U tim slučajevima uklanjanje srha je vrlo teško i često potpuno nemoguće, iako nema poteškoća s ekstruzijom i
30 kalandriranjem.

Stoga, za upotrebu formulacija za proizvodnju tableta ekstruzijom ili kalandriranjem taline, osim dobre termoplastičnosti cijele mješavine, posebno je važno da se također može smanjiti sklonost lijepljenja tijekom kalandriranja i da se može kontrolirati plastičnost ohlađene taline kako bi se osiguralo skidanje srha s tableta.

35 Derivati celuloze koji se mogu prerađivati u stanju taline, kao što je hidroksipropil-celuloza, kao polimeri topivi u vodi vrlo su prikladni za proizvodnju tableta ekstruzijom ili kalandriranjem taline koja ne sadrži otapalo. Smješavanjem drugih pomoćnih tvari, npr. HPMC (hidroksipropilmetilceluloza), polimera koji bubre u vodi, moguće je kontrolirati vrijeme rastvaranja takovih tableta u gastrointestinalnom traktu, kako je obznanjeno, na primjer, u DE-A 4226753.

40 Međutim, sada je pronađeno u mnogim slučajevima kod upotrebe hidroksipropilceluloze kao termoplastične polimerne komponente topive u vodi, iako se dobivene taline mogu zadovoljavajuće ekstrudirati, da su one

- a) u mnogim slučajevima pokazale ekstremnu sklonost lijepljenju tijekom kalandriranja,
- b) u slučaju kalandriranih tableta nisu dopustile uklanjanje srha zbog prekomjerne plastičnosti ohlađene taline
45 (koja sadrži aktivan sastojak), i
- c) uzrokovala su značajne teškoće kod čišćenja ekstrudera zbog prevelike sklonosti lijepljenja taline.

50 Cilj predloženog izuma je pronaći pomoćna sredstva koja omogućuju rješenje gore spomenutih teškoća, naročito kad se hidroksipropilceluloze upotrebljavaju kao matrični polimeri u proizvodnji čvrstih oblika lijekova ekstruzijom taline.

Mi smo pronašli da se ovaj cilj postiže upotrebom lipida kao sredstava za odvajanje iz kalupa i sredstava za podmazivanje u proizvodnji oblika lijekova ekstruzijom taline.

55 Lipidi koji su prikladni prema izumu jesu mono-, di- i trigliceridi prirodno nastalih masnih kiselina, na primjer glicerol monostearat, glicerol distearat, glicerol tristearat, glicerol tripalmitat, glicerol trimiristat, glicerol tribehenat, glicerol palmitat stearat ili gliceridne mješavine nastale u prirodnim uljima, ponajprije hidrogeniranom ricinusovom ulju.

Nadalje, keramidi su također prikladni za tu svrhu.

60 Prednost se daje lipidima, naročito fosfolipidima, s fosfogliceridima kao što su lecitini kojima se daje posebnu prednost. Hidrogenirani lecitini, kao lecitin iz soj inih sjemenki i lecitini iz jaja imaju vrlo naročitu prednost.

Lipidi se mogu upotrijebiti u količinama od 0,1 do 10%, ponajprije od 1 do 5%, od ukupne mase pripravka koji sadrži aktivan sastojak.

5 Pripravci koji sadrže aktivan sastojak kao matrične polimere koji se mogu prerađivati iz polimerne taline mogu sadržavati na primjer

- polivinilpirolidon,
- kopolimere N-vinilpirolidona i vinil acetata s do 50 mas. % vinil acetata,
- karboksialkilceluloze kao karboksimetilceluloze, alkilceluloze kao što je metilceluloza,
- hidroksialkilceluloze kao što su hidroksiraetil-, hidroksietil-, hidroksipropil- i hidroksibutilceluloza,
- 10 - hidroksialkilceluloze kao što su hidroksietilmetil- i hidroksipropilmetilceluloza, ili njihove mješavine.

Polimeri kojima se daje prednost jesu hidroksipropilceluloze i polimeri na osnovi vinilpirolidona.

Prikladni aktivni sastojci su svi aktivni sastojci koji se ne raspadaju pod uvjetima ekstrudiranja taline.

15 Količina aktivnog sastojka u cjelovitom pripravku može varirati u širokim granicama ovisno o aktivnosti i brzini izlučivanja. Stoga, sadržaj aktivnog sastojka može biti u rasponu od 0,1 do 90%, ponajprije od 0,5 do 60% od ukupne mase pripravka. Jedini uvjet je da se pripravak još uvijek može prerađivati iz taline.

20 Pripravci mogu nadalje sadržavati uobičajene količine uobičajenih farmaceutskih pomoćnih tvari kao što su punila, bojila, sredstva za razgradnju ili stabilizatori.

25 Inače, sastojci se prerađuju na uobičajen način u ekstruderima, ponajprije jednupužnim ili dvopužnim ekstruderima, pri temperaturi u području od 50 do 200°C. Da se dobije pripravak prema izumu polimerna talina, koja sadrži aktivan sastojak i ne sadrži otapalo, može se proizvesti, na primjer, kalandriranjem ekstrudata i pretvorbom ekstrudata s rotacijskim noževima u tablete koje imaju identičan volumen i imaju skrutnutu površinu, ali se još uvijek mogu oblikovati u kalupu, i zatim sprešati u tablete na konvencionalnim strojevima za tabletiranje.

30 U talinu ili otopinu aktivne tvari i polimera mogu se umiješati pomoćne tvari. Pomoćne tvari mogu se, nadalje, umiješati s aktivnim sastojkom u polimernu talinu. Dodatno, mješavine pomoćnih tvari, aktivnog sastojka i polimera mogu se izravno taliti. Kod fizičkih smjesa pomoćnih tvari općenito je uobičajeno da se aktivni sastojci i polimere tale zajedno.

Iznenadujuće je bilo pronađeno da dodatak čak malih količina lipida može spriječiti lijepljenje taline koja sadrži aktivan sastojak.

35 Dodatak od samo 3 mas. % lecitina smanjuje lijepljenje taline ekstrudiranog sastava tako jako da se pripravci mogu kalandrirati bez ograničenja. Čišćenje ekstrudera, zbog uklanjanja inače viskoznih, vrlo ljepljivih ostataka taline, značajno je pojednostavljeno, jer formulacije koje sadrže lecitin pokazuju neznatnu adheziju prema metalu i po završetku ekstrudiranja mogu se odjednom ukloniti sa još vrućih metalnih dijelova ekstrudera. Koristan je utjecaj na plastičnost ohlađene taline, tako da se uklanjanje srha s tableta može provesti znatno bolje.

Primjeri 1 do 20

45 Sva ispitivanja bila su provedena na dvopužnom ekstruderu (ZSK-40, ekstruder tvrtke Werner Pfleiderer, Stuttgart). Ekstruder ima 4 grijaće zone, a glava ekstrudera i raspor mlaznice mogli su se grijati odvojeno. Namještene temperature su navedene u tablici. Ekstrudirana talina je izlazila u obliku trake široke 12 - 14 cm kroz raspor mlaznice i zatim je izravno prešana u tablete u kalanederu za oblikovanje koji se je sastojao od para protusmjernih tlačnih valjaka (koji su se mogli hladiti).

50 Tablete su imale izdužen oblik, sličan štapiću (dugoljaste tablete bez crtice). Sirovine navedene u tablici bile su prethodno pomiješane u okretnoj rotacijskoj miješalici i kao mješavina dovodene u ekstruder preko naprave za težinsko doziranje sa 20 do 30 kg/h. Transporter ekstrudera radio je u svim slučajevima brzinom od 100 do 150 okr./min.

55 Za usporedbu, bile su prerađene i formulacije bez lipida. Iako je ekstrudiranje bilo moguće u svim tim slučajevima, kalandriranje nije bilo moguće, jer je bilo nemoguće izvaditi tablete iz parova tlačnih valjaka kalandera. Dodatno, u tim slučajevima bilo je znatno teže čišćenje dijelova ekstrudera koji su došli u dodir s proizvodom (sastav se jako lijepi za metalne površine), nego kod formulacija koje su sadržavale lipide.

Tablica 1

Prim. br.	Aktivan sastojak (a)	Polimer (b)	Pomoćna tvar (c)	Lipid (d) + (e)	Masa a:b:c:d:e	T1	T2	T3	T4	TH	TD
1	Verapamil HCl	HPC	HPMC-100	Cast.	46/29/20/5/0	80	100	100	100	100	100
2	Verapamil HCl	HPC	HPMC-100	Lec.	49/38/10/3/0	80	100	110	110	110	110
3	Verapamil HCl	HPC	HPMC-4	Lec.	48/32/18/3/0	80	100	110	110	110	110
4	Verapamil HCl	HPC	HPMC-4	Lec.	50/37/10/3/0	80	100	110	110	110	110
5	Verapamil HCl	HPC	HPMC-100	Lec. + Cast.	50/35/10/2,5/2,5	80	100	110	110	110	110
6	Verapamil HCl	HPC	HPMC-100	Cast.	50/33/10/7/0	80	100	105	110	110	110
7	Nifedipin	HPC	HPMC-100	Lec.	7,7/69,3/20/3/0	90	110	100	110	110	115
8	Nifedipin	HPC	HPMC-100	Lec.	23,1/51,9/20/5/0	90	110	110	110	120	120
9	Nifedipin	HPC	HPMC-100	Cast.	23,1/51,9/20/5/0	90	110	120	120	120	120
10	1)	HPC	-	-	20/80/0/0/0	140	140	140	140	140	130
11	1)	HPC	-	-	21,9/78,1/0/0/0	140	140	140	140	140	130
12	placebo	HPC	manitol	-	0/60/40/0/0/0	90	120	100	100	120	120
13	placebo \ HPC		-	-	0/100/0/0/0	100	120	110	120	120	120
14	1)	HPC	manitol	Lec.	18,2/36,8/40/5/0	90	120	100	100	110	110
15	placebo	HPC	manitol	Lec.	0/55/40/5/0	90	120	100	100	120	120
16	1)	HPC	manitol	Lec.	9/46/40/5/0	90	120	100	100	110	110
17	2)	HPC	HPMC-100	-	10,4/49,6/40/0/0	130	110	110	110	110	115
18	placebo	HPC	HPMC-100	Lec.	0/58/40/2/0	90	110	100	110	110	110
19	2)	HPC	HPMC-100	Lec.	19,8/38,2/40/2/0	90	105	95	105	105	110
20	placebo	VA-64	laktoza	Lec.	0/55/40/5/0	80	100	110	110	120	130

1)	3, 4-dimetil-7- (2-izopropil-1, 3, 4-tiadiazol-5-il) -metoksi-kumarin.
2)	5-(N-metilamino)-2-(1-izopropil)-2-(3,4,5-trimetoksifenil)undekanonitril hidroklorid.
HPC	hidroksipropilceluloza (Klucel, Hercules)
VA-64	Copolividon DAB (Kollidon VA-64, BASF)
5 HPCM-100	hidroksipropilmetilceluloza (Methocel K 100 M, Colorcon)
HPCM-4	hidroksipropilmetilceluloza (Methocel K 4 M, Colorcon)
Lec.	hidrogenirani sojin lecitin (od tvrtke Stern)
Cast.	hidrogenirano ricinusovo ulje (Cutina KR, Henkel)
T1 do T4	temperature 1-4 zone ekstrudera (°C)
10 TH	temperatura glave ekstrudera (°C)
TD	temperatura mlaznice ekstrudera (°C)

PATENTNI ZAHTEVI

- 15
1. Upotreba lipida, **naznačena time**, da se upotrebljavaju kao pomoćna sredstva u proizvodnji lijekova u čvrstim oblicima ekstruzijom taline.
 2. Upotreba prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se kao lipidi upotrebljavaju fosfogliceridi.
 3. Upotreba prema zahtjevu 2, **naznačena time**, da se kao lipidi upotrebljavaju lecitini.
 - 20 4. Upotreba prema bilo kojem zahtjevu 1 do 3, **naznačena time**, da se lipidi upotrebljavaju u količinama od 0,1 do 10% od ukupne mase oblika lijeka.

SAŽETAK

- 25
- Lipidi se upotrebljavaju kao pomoćna sredstva u proizvodnji čvrstih oblika lijekova ekstruzijom taline.