



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

232713
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/505

[22] Přihlášeno 12 01 81

[21] [PV 232-81]

[32] [31] [33] Právo přednosti od 12 01 80
(P 30 00 979.1)
Německá spolková republika

[40] Zveřejněno 18 06 84

[45] Vydáno 15 01 87

[72]
Autor vynálezu

GRUBER PETER dr., BIBERACH, BRICKL ROLF dr., WARTHAUSEN,
BOZLER GERHARD dr., BIBERACH, STRICKER HERBERT prof. dr.,
INGELHEIM (NSR)

[73]
Majitel patentu

Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,
BIBERACH AN DER RISS (NSR)

(54) Způsob výroby nových retardovaných forem dipyridamolu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových retardovaných forem dipyridamolu. Tyto formy se podávají perorálně a obsahují sféroidní částice, z nichž se v zažívací soustavě účinná látka řízeným způsobem uvolňuje.

Dipyridamol [2,6-bis(diethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin] je lék, který je užíván řadu let. Povaha onemocnění, u nichž se užívá, vyžaduje obvykle dlouhou dobu k léčbě a lék se podává 3 až 4× denně. Retardovaná forma by z tohoto důvodu poskytovala řadu výhod:

— Snížení počtu denních dávek je pro nemocného pohodlnější, což je zejména při dlouhé léčbě důležité.

— Zpomalené vstřebávání zajišťuje rovnoměrnější hladinu v krvi a odstraňuje příliš velké stoupnutí těsně po podání látky, které může vést k vedlejším účinkům a rovněž odstraňuje příliš nízké hladiny při prodlouženém intervalu mezi jednotlivými dávkami, zejména přes noc.

Vzhledem k výhodám použití retardované formy byla prováděna řada pokusů k její realizaci.

Retardované formy je možno u látek, které nemají zpomalené vstřebávání, to je dlouhý biologický poločas nebo možnost poma-

2

lého rozpouštění krystalické látky, dosáhnout například tak, že

1. účinná látka se zpracovává na lékovou formu spolu s pomocnými látkami tak, že je pak pomalu uvolňována, například použitím pomalu se rozpouštějící matrice nebo

2. účinná látka se zpracovává spolu s pomocnými látkami na tablety nebo pelety, které jsou pak opatřeny málo rozpustným povlakem, který zajišťuje pomalé uvolňování účinné látky.

Je známa řada potahových látek pro pevná léčiva (například z NSR patentového spisu č. 24 15 490), tyto povlaky sestávají například z derivátu celulózy, který je rozpustný ve střevě a z dalšího derivátu, který rozpustný není, přičemž tyto složky se spolu mísí v poměru 30 až 70 : 70 až 30 hmotnostních %. Dále jsou známy lékové formy pro perorální podání s lineárním uvolňováním účinné látky v zažívací soustavě (DAS 23 36213), tato léková forma obsahuje sféroidní částice léčiva, opatřené dialyzační membránou, jejíž součástí, tvořící film tvoří 15 až 70 hmotnostních % etheru celulózy, který je při pH v zažívacím traktu nerozpustný a současně jej není možno odbourat enzymaticky. Tento ether obsahuje alkoxy skupiny a je obsažen v množství 43

až 50 hmotnostních %, přičemž dalších 85 až 30 hmotnostních % tvoří sloučeniny typu celulózy, rozpustné v zažívací soustavě a obsahující 5 až 40 hmotnostních % volných karboxylových skupin, může například jít o ftalát hydroxypropylmethylcelulózy.

Pokud jde o vývoj retardované formy pro účinnou látku, je nutno dodržet následující požadavky:

— dobrá, na pH nezávislá rozpustnost v celém zažívacím traktu,

— v průběhu celé části zažívacího traktu, v níž má být účinná látka vstřebávána nemá docházet k žádným rozdílům ve vstřebávání.

Je tedy zřejmé, že těmto požadavkům na vlastnosti účinné látky dipyridamol neodpovídá, protože jeho fyzikální a biochemické vlastnosti jsou pro použití v retardované formě zcela nevhodné:

— Biologický poločas dipyridamolu je poměrně krátký, což znamená, že dosažená hladina této látky v krvi rychle klesá a rovnoměrná hladina se dosáhne pouze tak, že se účinná látka neustále vstřebává.

— Dipyridamol je ve vodném prostředí rozpustný pouze v kyselé oblasti, nad pH 4 je ve vodě prakticky nerozpustný, což znamená, že se rozpouští pouze v horní části zažívací soustavy, odkud také může být vstřebáván, kdežto ve střevní šťávě je nerozpustný vzhledem k vyššímu pH a nevstřebává se.

— Protože doba průchodu žaludkem a horní částí střeva s kyselým pH je poměrně krátká, to je 0,5 až 2 hodiny, je obtížné dosáhnout dostatečného vstřebávání. Mimo to se může doba průchodu velmi měnit a tím dochází také k velmi různým hladinám této látky v krvi, rozdíly mohou být i extrémně vysoké.

— I když se dipyridamol přivádí do různých úseků střeva v rozpuštěné formě, klesá rychlost vstřebávání směrem od dvanáctníku k tlustému střevu.

Z tohoto důvodu je zřejmé, že je zapotřebí vyvinout depotní formy dipyridamolu. Ze svrchu uvedených důvodů se však zdálo, že úspěšná výroba této formy je zcela vyloučena.

Podle první shora uvedené možnosti byly prováděny pokusy vyrobit retardovanou formu tak, že se dipyridamol (Carbopol) lisoval s polyakrylovou kyselinou na tablety. Již pokusy *in vitro* ukazovaly, že tato retardovaná forma není vhodná, protože se z ní uvolňoval dipyridamol pouze v tom případě, že bylo pH udržováno v kyselé oblasti.

V alkalické oblasti, odpovídající poměrům v tenkém střevě, klesá uvolňování účinné látky a tím i vstřebávání téměř na nulu. Při pokusu *in vivo* na 4 osobách v dávce dvakrát 200 mg dipyridamolu denně bylo dosaženo krevní hladiny, která nebyla dostatečná u tří pokusných osob k dosažení léčebného účinku, přičemž i maximální hladina se pohybovala přibližně o 10 % pod

účinnou hladinou. Čtvrtá osoba měla poněkud vyšší krevní hladinu, která byla stále nedostatečná. Poměrná biologická dostupnost léků byla v tomto případě přibližně 30 proc. Naprosto nedostatečné a silně kolísající hladiny v krvi ukazují, že tento způsob zpracování nemůže poskytnout retardovanou formu s dostatečnou účinností.

Ve francouzském vykládacím spisu č. 7 528 462 je uvedena retardovaná forma, která je zpracována podle shora uvedených druhých možností. Jde o zpracování dipyridamolu na pelety tak, že se účinná látka manese na indiferentní jádra a vzniklá sféroidní forma se opatří povlakem, který zajišťuje zpomalené vstřebávání. Popisuje se, že potahování pelet polymerem je účinné. Popisuje se použití u jediného nemocného, u něhož bylo dosaženo dostatečné krevní hladiny, při opakování tohoto pokusu na deseti dobrovolnících však nebylo možno v žádném případě dosáhnout shora uvedených hladin. Při dvojitě slepém pokusu, při němž bylo užito retardovaných pelet a nepotažených dipyridamolových dražé se ukázalo, že krevní hladina dipyridamolu v retardovaných peletách je oproti nepotažené formě podstatně nižší a není možno ji udržet po delší dobu. Není vlastně vůbec možno mluvit o retardované formě, protože relativní biologická přístupnost je o polovinu snížena, účinek však není prodloužen.

Je tedy zřejmé, že dosud známé formy retardovaného dipyridamolu jsou pro běžné použití zcela nevhodné, přestože byly vyrobeny tak, jak se běžně retardované formy vyrábí. Příčina je v tom, že vzhledem k přesunu pH na alkalickou stranu v tenkém střevu již nemůže docházet k rozpuštění dipyridamolu a tím ani k jeho vstřebávání, takže tímto způsobem není možno dosáhnout požadovaného dlouhodobého uvolňování a tím rovnoměrně déle trvající krevní hladiny účinné látky v krvi.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že je možno získat retardovanou formu dipyridamolu, která je prostá shora uvedených nevýhod retardovaných forem, a která zajišťuje rovnoměrnou a dlouhodobou hladinu této účinné látky v krvi. Tohoto výsledku je možno dosáhnout kombinací různých technologií, používaných ve farmacii.

Při výrobě nové retardované formy se využívá následující skutečnosti:

1. Nerozpustnost dipyridamolu při vyšším pH v tenkém střevě se vyrovnává přísadou kysela účinkujících látek.

2. Dipyridamol a kyselina jsou uzavřeny do membrány, která brání rychlé neutralizaci kyseliny přebytkem střevní šťávy, čímž je zpomalené jinak velmi rychlé rozpouštění kyseliny.

3. Částice, obsahující dipyridamol a kyselinu, jsou obklopeny membránou, která je zvláště vhodná pro uvolňování dipyridamolu a která dosud nebyla popsána.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nových retardovaných forem dipyridamolu, sestávajících ze sféroidních částic, opatřených povlakem, přičemž tyto částice sestávají z dipyridamolu a sloučenin kyselé povahy, například organických netoxických kyselin v poměru alespoň 1 až 30 molárních ekvivalentů kyseliny nebo látky kyselé povahy, tj. požitelné kyseliny ma 1 mol dipyridamolu nebo 1 až 15 molárních ekvivalentů na 1 mol soli dipyridamolu, tyto sféroidní částice mají tvar granulátu nebo pelet a granulace se provádí tak dlouho, až tyto částice mají průměr 0,1 až 3 mm, a z povlaku, který potahuje sféroidní částice a sestává z 50 až 100 hmotnostních % laku, nerozpustného v kyselině a rozpustného ve střevní šfévě, zejména směsného polymeru kyseliny akrylové a esteru kyseliny methakrylové s číslem kyselosti 180 až 200, ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy, ftalátu acetátu celulózy, ftalátu ethylcelulózy, sukcinátu hydroxypropylmethylcelulózy, sukcinátu tuacetátu celulózy, hexahydroftalátu hydroxypropylmethylcelulózy, nebo směsného polymeru kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové s číslem kyselosti 200 až 330 jednotlivě nebo ve směsích, přičemž povlak tvoří 3 až 30 hmotnostních %, vztaženo na hmotnost sféroidních částic, vyznačující se tím, že se dipyridamol nebo jeho krystalické soli a kyselina nebo látka kyselé povahy nanese na základní zrna, sestávající z kyseliny nebo látky kyselé povahy za přítomnosti pojiva a na takto připravené sféroidní částice se nastříká za vzniku výsledného povlaku a popřípadě se tyto retardované částice lisují na tablety, popřípadě s přísadou běžných pomocných látek, nebo se plní do kapslí.

Tato retardovaná forma dipyridamolu v podstatě sestává z řady sféroidních částic stejné nebo různé velikosti, které sestávají z dipyridamolu a kyselých látek, například požitelných organických kyselin v poměru alespoň 1 ekvivalent kyseliny na 1 mol dipyridamolu, přičemž podíl kyselé složky může být i podstatně vyšší, například 30 ekvivalentů, s výhodou 3 až 10 ekvivalentů, sféroidní části jsou obklopeny dialyzací membránou, která umožňuje průchod v závislosti na pH a sestává v podstatě z látek, nerozpustných v kyselinách a rozpustných v žaludeční šfévě, přičemž tato slupka tvoří 3 až 30 hmotnostních %, vztaženo na hmotnost sféroidních částic.

Při výrobě se postupuje například tak, že se dipyridamol mísí a granuluje s kyselou složkou, například požitelnými organickými kyselinami, jako kyselinou citrónovou nebo vinnou ve shora uvedeném poměru. Granulát se pak spolu s pomocnými látkami, například mléčným cukrem a stearem hořečnatým zpracovává na jádra o průměru například 2 mm. Tyto sféroidní části mohou mít také tvar větších krystalů, například při použití krystalických solí dipyrid-

amolu, formu granulátu nebo formu malých pelet. Výroba těchto forem se provádí známým způsobem. Výhodné jsou malé perlečky o průměru 0,1 až 3 mm, s výhodou 0,8 až 1,5 mm. Z kyseliny je možno použít celou řadu netoxických kyselin, jako jsou kyselina fumarová, jablečná, vinná, citrónová, jantarová, askorbová a směsi těchto kyselin, nebo také kyselé soli, například hydrogensíran sodný nebo hydrogensíran draselný, betainhydrochlorid nebo monosodná nebo monodraselná sůl kyseliny vinné nebo citrónové. Při výrobě jader je možno užít také jiných kyselin nebo látek kyselé povahy, nebo je možno nanést kyselou složku až na hotové jádro. Mimoto se může kyselá složka skládat z většího počtu svrchu uvedených kyselin nebo kyselé reagujících látek. Při výrobě jader jsou zvláště vhodné takové kyselé složky, které mají přibližně kulovitou formu, například kyselina vinná, citrónová, jablečná, jantarová, askorbová, hydrogensíran sodný nebo draselný, monosodná nebo monodraselná sůl, vícenásobných kyselin a betainhydrochlorid.

Poměr dipyridamolu a kyselé složky je nutno volit tak, aby bylo dosaženo úplného uvolnění dipyridamolu. Protože splněním tohoto požadavku záleží také na typu použitého povlaku, budou tyto skutečnosti dále podrobněji probrány.

Částice nebo pelety je možno vyrobit známým způsobem v běžných drazovacích zařízeních z kyselé složky a dipyridamolového prášku při použití plnidla. Výroba pelet se provádí běžným způsobem při použití mísičského zařízení se zvláštním míchadlem. Výhodné je tedy vyrábět pelety tak, že se účinná látka nanese na předem připravená jádra mosiče, kterým může být cukr nebo alkohol nebo mohou tato jádra sestávat ze shora uvedených kyselin a pojidel. Použití kyselých složek má dvě podstatné výhody:

1. Dávka dipyridamolu v retardované formě je s výhodou 150 až 250 mg. Protože je zapotřebí přibližně stejného množství kyseliny, je možno tuto dávku vpravit do jediné dobře uzavřené kapsle pouze v tom případě, že dipyridamol a kyselina tvoří 90 až 95 % surové pelety. Při použití inertních jader toho není možno dosáhnout.

2. Jádra s obsahem kyseliny, obklopená směsí dipyridamolu a kyseliny, umožňují daleko lepší uvolňování dipyridamolu.

Vhodnými plnidly jsou zejména roztoky lepivých látek, jako jsou škrob, cukerný sirup, roztoky želatiny, guarové prykyřice nebo ethery celulózy, jako jsou methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza nebo polyvinylpyrrolidon.

Při výhodném provedení způsobu podle vynálezu se postupuje tak, že se jádra kyseliny vinné přibližně kulovitého tvaru o středním průměru 0,3 až 1 mm, s výhodou 0,5 až 0,7 mm postříkují v bubnu rovnoměrně

alkoholovým roztokem polyvinylpyrrolidonu a pak se smísí se směsí 80 dílů dipyridamolu a 20 dílů kyseliny vinné, načež se tento postup opakuje tak dlouho, až se účinná látka spotřebuje. Vzniklé dipyridamolvé pelety mají velikost 0,9 až 1,2 mm a obsahují více než 95 % směsi účinné látky a kyseliny v poměru 1,0 až 1,1.

Je také možno rozpustit účinnou látku v pojivu nebo ji uvést v suspenzi a získaný roztok nebo suspenze pak rovnoměrně nanést na povrch základních jader.

Početné pokusy in vitro a in vivo prokázaly, že složení laku má podstatný význam. Lak, kterým se pelety postříkují, se nesmí rozpustit v zažívací soustavě, povlak musí ve střevním traktu zůstat neporušený tak dlouho, až se uvolní veškerá účinná látka. Zejména musí povlak udržovat uvnitř pelety kyselinu tak dlouho, až se v její přítomnosti dipyridamol úplně rozpustí. V případě, že se povlak předběžně rozpustí nebo není těsný, vnikne střevní šťáva do vnitřního prostoru pelety a neutralizuje kyselinu. Vzhledem k praktické nerozpustnosti dipyridamolu při pH střevní šťávy se pak již nemůže uvolnit ani vstřebávat žádná účinná látka. Kyselina, která se nachází uvnitř pelety a která se rozpouští v kapalně, rozpouští také dipyridamol a v tomto roztoku se účinná látka uvolňuje membránou retardované pelety. Při zvýšení propustnosti povlaku ve střevním traktu se uvolňuje ve střevní šťávě kyselý roztok účinné látky.

Při pokusu in vitro s umělou střevní šťávou o pH 6,0 až 7,0 bylo prokázáno, že dipyridamol se z retardované formy difúzí skutečně uvolňuje, přestože je při pH vyšším než 6 prakticky nerozpustný. Je zřejmé, že obsah pelety působí za přítomnosti žaludeční šťávy jako pufr. To znamená, že uvnitř retardované formy zůstává prostředí kyselého přesto, že okolní prostředí má pH 6,0 až 7,0. Tím je umožněno rozpuštění dipyridamolu a jeho průchod v rozpuštěné formě. Do střevního traktu se tímto způsobem stále uvolňuje rozpuštěný vstřebávací schopný dipyridamol. Tato skutečnost je překvapující a nebylo možno očekávat, že uvolněný dipyridamol bude vstřebatelný po delší dobu, protože mikronizovaný dipyridamol uvedený do žaludeční šťávy a střevní šťávy se nevstřebává. Příčina tohoto neočekávaného výsledku spočívá pravděpodobně v přesycení střevní šťávy dipyridamolem nebo v tom, že dipyridamol vytváří molekulární disperzi a v této jemně rozptýlené formě se může vstřebávat.

Rozpuštěný dipyridamol se po průchodu žaludkem velmi rychle vstřebává v horní části tenkého střeva, což může způsobit náhlé vzestupy krevní hladiny této látky, kdežto v dalších částech střeva se rychlost vstřebávání podstatně zpomaluje, naproti tomu při použití shora uvedeného povlaku dochází k tomu, že se účinná látka

uvolňuje nejprve zpomaleně a pak rychleji.

Ke splnění těchto požadavků je nutno volit specifický typ dialyzační membrány, který umožňuje správné uvolňování v závislosti na pH. Složení se volí tak, aby bylo uvolňování zpomaleno až do pH 4,5. Při zvyšujícím se pH se pak má uvolňování zrychlovat. Doba pobytu účinné látky a hodnota pH v žaludku a v různých oddílech tenkého střeva se u jednotlivých lidí v různé době silně liší. Příliš velká závislost uvolňování na pH by z tohoto důvodu mohla způsobit velké rozdíly v časovém průběhu krevní hladiny účinné látky. V případě, že se celková dávka rozdělí na stovky malých retardovaných forem, mělo by být dosaženo statisticky rovnoměrného reprodukovatelného průchodu těchto retardovaných forem žaludkem nebo střevem. Tímto způsobem je možno vyrovnat vliv rozdílu pH a vliv různé pohyblivosti žaludku a střeva u jednotlivých lidí na průběh krevní hladiny dipyridamolu. Z tohoto důvodu je výhodné použít sféroidní částice s obsahem dipyridamolu, granulát přibližně kulovitého tvaru nebo pelety. Shora uvedené skutečnosti bylo možno prokázat in vivo srovnáním krevních hladin po podání jednotlivých zrn o průměru 6 mm nebo pelet se stejným povlakem.

Byly provedeny pokusy stanovení krevní hladiny vždy u 6 osob. Při prvním byla dávka rozdělena na několik set pelet, které byly uzavřeny do kapsle, ve druhém bylo do kapsle vloženo 6 jader. Je zřejmé, že krevní hladina v prvním případě probíhá mnohem pravidelněji, než ve druhém případě. Je také zřejmé, že ve druhém případě kolísá také krevní hladina stejných lidí, v případě, že byla účinná látka ve stejné formě podána několik dní po sobě. Mimoto ukazuje srovnání s dalším pokusem, kde byly podány pelety podle vynálezu, že větší plocha těchto pelet skutečně vede k vyšší krevní hladině, která je udržována daleko delší dobu.

Dialyzační membrána, obklopující jednotlivé kuličky sestává z podstatné části, a to až ze 100 hmotnostních % z laku, rozpustného v žaludeční šťávě. Výhodnou sloučeninou je zejména směsný polymerizát kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (číslo kyselosti 180 až 200), který se užívá v množství 50 až 90 hmotnostních % (Eudragit S) a italát hydroxypropylmethylelulózy (HP 55), který se užívá v množství 50 až 10 hmotnostních %. K postříku sféroidních částic se užívá roztok obou složek o koncentraci 10 až 15 %.

Přestože tento povlak sestává ze složek, rozpustných ve střevě, je překvapující, že ve střevě nedochází k rozpuštění povlaku. Skutečnost, že povlak je přesto použitelný, je překvapující ze dvou důvodů:

1. DB—PS 24 15 490 se uvádí, že k výrobě povlaku, stálého za přítomnosti střevní šťá-

vy je nutno použít alespoň 30 %, s výhodou alespoň 40 % složek, které jsou nerozpustné v kyselinách a ve střevní šťávě.

2. Nebylo možno předpokládat, že při tak vysokém podílu laku, nerozpustného v kyselině, vůbec dojde k uvolňování účinné látky, protože uvnitř pelety se stále uvolňuje kyselina, která difunduje membránu.

Ze složek laku, rozpustných ve střevní šťávě, připadají v úvahu kromě svrchu uvedených látek například ftalát acetátu celulózy, ftalát ethylcelulózy, sukcinát hydroxypropylmethylcelulózy, sukcinát acetátu celulózy, hexahydroftalát hydroxypropylmethylcelulózy, hexahydroftalát acetátu celulózy, trimelitát hydroxypropylmethylcelulózy nebo směsný polymer kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (číslo kyselosti 300 až 330, Eudragit L) je možno použít také směsí těchto látek.

Určitý podíl laků, rozpustných ve střevní šťávě, je možno nahradit také lakem, v žaludku a ve střevě nerozpustným, aniž by došlo k podstatné změně optimálního účinku retardované formy. Z těchto laků je možno použít například ethylcelulózu a laku na bázi akrylátu nebo methakrylátu, to je laky, známé a běžně dodávané. (Eudragit retard S a Eudragit retard L). Tyto složky, nerozpustné v kyselině a ve střevní šťávě, mohou tvořit až 50 %, s výhodou až 30 hmotnostních % povlaku.

Jak je zřejmé z následujícího příkladu 7, je možno dosáhnout lepšího uvolňování účinné látky v částech tenkého střeva, vzdálených od dvanáctníku také tak, že povlak obsahuje ještě další přísady. Slupka, sestávající ze 14 hmotnostních % ethylcelulózy a 86 hmotnostních % ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy se v tomto případě opatří ještě dalším povlakem, například z ftalátu acetátu celulózy.

V případě, že podíl složek laků, rozpustných ve střevní šťávě, je příliš nízký, to je klesá pod 50 hmotnostních %, není uvolňování dipyridamolu z retardovaných pelet dostatečné. To ukazují také pokusy in vitro z uvolňování dipyridamolu, jak je možno prokázat srovnáním s příklady 8 a 9 i pokusy in vivo, které prokazují špatnou biologickou přístupnost v tomto případě. (Nižší než 70 %, vztaheno na instantní formu). Příčinou tohoto nedostatečného uvolňování by mohla být skutečnost, že kyselina příliš rychle difunduje membránou. Bez kyseliny v peletách se však vzhledem k nerozpustnosti dipyridamolu v málo kyselém prostředí nemůže již rozpouštět žádná účinná látka. Z tohoto důvodu je zapotřebí zvýšit podíl laku, rozpustného v žaludeční šťávě, nebo je zapotřebí při výrobě granulátu nebo pelet nastříkat na základní jádra s obsahem kyseliny roztok složky, rozpustné ve střevní šťávě, například roztok ftalátu acetátu celulózy nebo jiného laku (Eudragit retard S a Eudragit S), například v poměru 1 : 1

a na takto retardovaná jádra s obsahem kyseliny nanést dipyridamol.

Povlaky, používané při provádění způsobu podle vynálezu, mohou obsahovat běžné pomocné látky jako zvláčňovadla, smáčedla a barviva. Vhodné jsou látky, přijatelné z farmaceutického hlediska, například zvláčňovadla typu glycerinesteru kyseliny ftalové, fosforečné nebo citrónové a polyethylenglykoly, s výhodou glycerintriacetát.

Nanášení dialyzační membrány na sféroidní částice s obsahem léčiva je možno provádět známým způsobem. Může jít o rychle rotující bubon nebo vířivou vrstvu, v níž dochází k postřiku lakem, který vytváří dialyzační membránu.

Jednotlivá dávka dipyridamolu se pohybuje v rozmezí 50 až 500 mg, s výhodou 150 až 250 mg. Sféroidní částice, vyrobené shora uvedeným způsobem, je možno po potažení dialyzační membránou plnit do kapslí z tvrdé želatiny. Je možno mísit pelety nebo částice s různým způsobem retardace a popřípadě retardovaná částice účinné látky. Retardované částice dipyridamolu je možno mísi také s jinými pomocnými látkami a lisovat na tablety. To je možno provádět u částic nebo pelet o průměru nižším než 1 milimetr bez poškození dialyzační membrány.

Tableta tohoto typu se po použití rozpadne v několika sekundách a uvolňuje stejně jako kapsle, sféroidní částice s obsahem dipyridamolu.

Obtíž při volbě optimální kyseliny, optimálního množství kyseliny, optimálního složení povlaku a optimální tloušťky povlaku spočívá v tom, že tyto čtyři elementy není možno měnit nezávisle, protože se vzájemně ovlivňují. Také z tohoto důvodu nebylo možno předpokládat realizovatelnost retardovaného preparátu kombinací různých technologií.

Způsobem podle vynálezu je tedy možno odstranit následující problémy:

a) Je možno podle uvedeného principu dosáhnout toho, že dipyridamol je rozpustný a vstřebává se nezávisle na své rozpustnosti při různém pH v zažívací soustavě.

b) Bylo možno navrhnout povlak, který chrání kyselinu před předčasným rozpuštěním a neutralizací střevní šťávou po několika hodin. Tento povlak umožňuje úplné uvolnění rozpuštěného dipyridamolu z retardované pelety a vyrovnává rozdíly rychlosti vstřebávání dipyridamolu v jednotlivých úsecích zažívací soustavy tak, že nejprve je uvolňování zpomalené, při dalším průchodu do tenkého střeva se uvolňování zrychluje. Dochází tedy místo lineárního uvolňování účinné látky k uvolňování, které je závislé na pH.

c) Rozdělením účinné látky na několik set retardovaných jednotlivých dávek, například ve formě sféroidních částic nebo pelet nebo přibližně kulovitěho granulátu se

vyrovnávají vlivy rozdílné doby pobytu a rozdílného pH v různých částech zažívací soustavy na dosaženou krevní hladinu účinné látky.

Krevní hladina retardované formy, vyrobené způsobem podle vynálezu, se liší od krevní hladiny, dosažené použitím běžné formy. Je zřejmé, že při použití vyšší dávky 220 mg retardované formy oproti 150 mg běžné formy se dosahuje nižších maximálních hodnot v krvi, tyto hodnoty však setrvávají na přibližně stejné úrovni několik hodin. Biologická přístupnost účinné látky, vztažená na instantní formu při téže dávce, vypočítána jako plocha, nacházející se pod křivkou, která znázorňuje krevní hladinu účinné látky je pro novou retardovanou formu 90 až 110 %.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

200 kg základních zrn s obsahem kyseliny vinné přibližně kulovitěho tvaru o průměru 0,6 až 0,8 mm se zvlhčí v rotačním bubnu 10% alkoholovým roztokem polyvinylpyrrolidonu (vhodné jsou nižší alkoholy), načež se nanáší jemně práškováná směs 8 dílů dipyridamolu a 2 dílů kyseliny vinné tak dlouho, až se pelety znovu volně pohybují. Po krátké době sušení se pelety znovu postříkují tímž roztokem a znovu se na ně nanáší shora uvedená práškováná směs. Celkem se nanese 300 kg práškové směsi, k tomu je zapotřebí 150 litrů uvedeného roztoku. Hotové pelety mají rozměr 0,9 až 1,2 mm a obsahují 46 % dipyridamolu a 50 % kyseliny vinné. Po posledním nanesení práškové směsi se pelety dobře vysuší.

Příklad 2

200 kg základních zrn kyseliny citrónové o průměru 0,5 až 0,63 mm se za přesně stejných podmínek jako v příkladu 1 smísí s 300 kg práškové směsi, sestávající z dipyridamolu a kyseliny citrónové v poměru 8 : 2, velikost výsledných pelet je 0,8 až 1,0 mm.

Jako základní zrna je možno vždy v množství 200 kg užít také zrna následujících kyselin a kyselých reagujících látek:

kyselina askorbová, jablečná, jantarová, hydrochlorid, monosodné nebo monodraselné soli vícečetných organických kyselin.

Ve směsi, sestávající z 8 dílů dipyridamolu a 2 dílů kyseliny, je možno užít místo kyseliny vinné a citrónové kteroukoliv ze shora uvedených kyselin a solí. Mimoto je možno užít také směsí shora uvedených látek jako kyselých složek.

Poměr směsí dipyridamolu a kyselých reagujících složek, který se nanáší na základní zrna, může mít kromě shora uvedené hodnoty

ty 8 : 2 také následující hodnoty: 10 : 0, 9 : 1, 7 : 3, 6 : 4, 5 : 5, 4 : 6, 3 : 7, 2 : 8, 1 : 9.

Mimoto je možno na 200 kg základních zrn nanést místo 300 kg shora uvedené práškové směsi také následující množství některé ze shora uvedených směsí: 100 kg, 200 kilogramů, 400 kilogramů, 500 kilogramů, 600 kilogramů. Takto získané pelety mají velikost 0,7 až 1,5 mm. Poměr dipyridamolu ke kyselým složkám se pohybuje v rozmezí 3 : 1 (600 kg dipyridamolu na 200 kg základních zrn) a 1 : 25.

Příklad 2a

280 kg základních zrn kyseliny fumarové s nezaoblenými hranami o velikosti částic 0,3 až 0,6 mm se zpracuje na pelety stejným způsobem jako v příkladu 1 při použití 350 kg práškové směsi, sestávající z dipyridamolu a kyseliny fumarové v hmotnostním poměru 7,5 : 2,5 při velikosti pelet 0,7 až 1,0 mm.

Srovnávací pokusy se prováděly tak, že se například na 280 kg stejných zrn kyseliny fumarové nanese za stejných podmínek pouze 150 či 250 kg práškové směsi dipyridamolu a pelety se potáhnou povlakem podle příkladu 4 až 10.

Příklad 3

V zařízení pro postřík granulótu ve vířivé vrstvě se smísí 15 kg práškové směsi dipyridamolu se 17 kg práškové kyseliny vinné. 25 kg 5% roztoku hydroxypropylmethylelulózy ve směsi methylenchloridu a isopropylpropamolu se pomalu stříká na vířivou vrstvu. 90 % částic usušeného kulovitěho granulótu má rozměr zrn 0,6 až 1,0 mm. Granule obsahují 45 % dipyridamolu.

Místo kyseliny vinné je možno užít také kyselinu citrónovou, askorbovou, fumarovou, jablečnou, jantarovou, monosodné a monodraselné soli vícečetných kyselin, hydrogensíran sodný nebo draselný nebo betainhydrochlorid. Obsah dipyridamolu je možno změnou složení směsi upravit na následující hodnoty: 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 proc., 60 %, 70 %.

Příklad 4

19 kg pelet s obsahem dipyridamolu z příkladu 1 a 2 se v rychle rotujícím drazovacím bubnu se šikanami postříkuje roztokem

směsného polymeru kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (Edragit S ^R)	675 g
ftalát hydroxypropylmethylelulózy (HP 55 ^R)	675 g

v 8,5 kg směsi acetonu a isopropanolu v poměru 1 : 1. Jako zvláčňovač se užije 150 g triacetinu.

Stanovení uvolňování účinné látky se provádí způsobem podle Paddleho (USP XX) při 100 otáčkách za minutu. Uvolňování se sleduje za následujících podmínek, není-li jinak uvedeno.

1 h při pH 2,0,
1 h při pH 4,5,
dále při pH 6,0.

Jako pufru se užije nasyceného roztoku hydrogenfosforečnanu sodného.

Byly získány následující hodnoty pro uvolňování dipyridamolu:

1 hodina	5,0 %
2 hodiny	23,1 %
3 hodiny	48,0 %
4 hodiny	63,0 %
5 hodin	75,1 %
6 hodin	84,0 %
7 hodin	89,0 %.

Příklad 4a

276 kg pelet s obsahem dipyridamolu z příkladu 1 se postříkuje diskontinuálně v rotujícím bubnu roztokem

směsného polymeru kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit S^R) 19,92 kg
ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy (HP 55^R) 4,08 kg

ve 300 kg směsi acetonu a isopropanolu v poměru 3 : 7. Jako zvláčňovadlo se užije 8,16 kilogramu triacetinu a přidá se 4,08 kg mastku.

Získají se následující hodnoty uvolňování dipyridamolu: (metoda Rotamig, USP XX, 100 otáček za minutu), 1 hodina, pH 1,2 (USP — žaludeční šťáva), 2 až 8 hodin, pH 5,5 (fosfátový pufr).

Doba	Uvolněný dipyridamol v %
1 hodina	5,1
2 hodiny	22,9
3 hodiny	42,7
4 hodiny	54,9
5 hodin	64,7
6 hodin	74,2
7 hodin	82,7
8 hodin	90,6

Příklad 5

19 kg pelet s obsahem dipyridamolu z pří-

kladu 1 se postříkuje ve vířivé vrstvě roztokem ethylcelulózy (obsah ethoxyskupin 48 až 49,5 %)

200 g

kopolymeru esteru kyseliny akrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit retard S^R) 100 g
směsného polymeru kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit S^R) 100 g
ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy (HP 55^R) 1200 g

v 18 kg směsi acetonu a ethanolu v poměru 1 : 1. Jako zvláčňovadlo se užije 400 g triacetinu.

Získají se následující hodnoty pro uvolňování dipyridamolu:

1 hodina	2,9 %
2 hodiny	30,0 %
3 hodiny	77,6 %
4 hodiny	88,5 %
5 hodin	93,0 %

Příklad 6

19 kg pelet s obsahem dipyridamolu z příkladu 1 se postříkuje v rychle rotujícím dražovacím bubnu s šikanami roztokem

kopolymeru esteru kyseliny akrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit retard S^R) 200 g
směsného polymeru kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit S^R) 200 g
ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy (HP 55^R) 1200 g

ve 14 kg směsi acetonu a isopropanolu v poměru 1 : 1. Jako zvláčňovadlo se přidá 400 g triacetinu.

Pro uvolňování dipyridamolu byly získány následující hodnoty:

1 hodina	2,3 %
2 hodiny	14,3 %
3 hodiny	50,1 %
4 hodiny	70,8 %
5 hodin	79,5 %
6 hodin	88,2 %
7 hodin	93,1 %.

Analogickým způsobem je možno na pelety a granuláty z příkladu 1 až 3 nanést postříkem povlaky následujícího složení:

A) směsný polymer kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit S ^R) triacetin	80 dílů 20 dílů
B) kopolymer esteru kyseliny akrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit retard S ^R) směsný polymer kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit S ^R) polyethylenglykol 6000	40 dílů 50 dílů 10 dílů
C) kopolymer esteru kyseliny akrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit retard S ^R) směsný polymer kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit S ^R) polyethylenglykol 6000	20 dílů 70 dílů 10 dílů
D) směsný polymer kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit S ^R) směsný polymer kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit L ^R) triacetin	80 dílů 10 dílů 10 dílů
E) ftalát acetátu celulózy ftalát hydroxypropylmethylcelulózy (HP 55 ^R) triacetin	60 dílů 30 dílů 10 dílů
F) ftalát ethylcelulózy kopolymer esteru kyseliny akrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit retard S ^R) triacetin	70 dílů 20 dílů 10 dílů
G) ethylcelulóza sukcinát hydroxypropylmethylcelulózy triacetin	10 dílů 75 dílů 15 dílů
H) trimelitát hydroxypropylmethylcelulózy směsný polymer kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit S ^R) polyethylenglykol	35 dílů 60 dílů 5 dílů

Příklad 7

2,0 kg pelet s obsahem dipyridamolu podle příkladu 2 se postříkuje v rychle rotujícím bubnu se šikanami roztokem

ethylcelulózy (obsah ethoxyskupin 48 až 49,5 %)	28 g
ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy (HP 55 ^R)	172 g

v 1,8 kg směsi acetonu a ethanolu v poměru 1 : 1.

Získají se následující hodnoty pro uvolňování dipyridamolu:

1 hodina	8,0 %
2 hodiny	28,1 %

3 hodiny	80,3 %
4 hodiny	90,3 %
5 hodin	96,5 %

Tyto pelety byly pak ještě opatřeny povlakem z 80 g ftalátu acetátu celulózy, který byl na pelety stříkán v roztoku v 720 ml směsi acetonu a isopropanolu v poměru 1 : 4.

Z těchto pelet byl dipyridamol uvolňován následujícím způsobem:

1 hodina	4,1 %
2 hodiny	17,5 %
3 hodiny	35,7 %
4 hodiny	53,3 %
5 hodin	65,6 %
6 hodin	77,9 %
7 hodin	86,3 %
8 hodin	91,2 %

Příklad 8

2,0 kg pelet s obsahem dipyridamolu podle příkladu 1 se postříkují v rychle se otáčejícím dražovacím bubnu se šikanami roztokem

kopolymeru esteru kyseliny akrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit retard S ^R)	200 g
kopolymeru esteru kyseliny akrylové a methakrylové (Eudragit retard L ^R)	100 g

ve 2,7 kg směsi acetonu a isopropanolu v poměru 4 : 6. Jako zvláčňovadlo byl přidán dibutylftalát v množství 30 g.

Dipyridamol byl z těchto pelet uvolňován následujícím způsobem:

1 hodina	19,2 %
2 hodiny	38,7 %
3 hodiny	46,7 %
4 hodiny	49,0 %
5 hodin	52,7 %
6 hodin	54,1 %
7 hodin	55,0 %
8 hodin	55,1 %

Příklad 9

2,0 g pelet s obsahem dipyridamolu z příkladu 1 se postříkuje v rychle se otáčejícím dražovacím bubnu se šikanami roztokem

kopolymeru esteru kyseliny akrylové a methakrylové (Eudragit retard S ^R)	180 g
směsného polymeru kyseliny methakrylové a kyseliny methakrylové (Eudragit L ^R)	90 g

ve 2,7 kg směsi acetonu a isopropanolu v poměru 1 : 1. Jako zvláčňovadlo bylo přidáno 30 g triacetinu.

Pro uvolňování dipyridamolu byly získány následující hodnoty:

1 hodina	10,4 %
2 hodiny	22,5 %
3 hodiny	35,8 %
4 hodiny	45,1 %
5 hodin	54,2 %
6 hodin	61,1 %
7 hodin	65,0 %
8 hodin	67,2 %

Příklad 10

a) 2,0 kg základních jader kyseliny vinné přibližně kulovitého tvaru s rozměrem 0,6 až 0,8 mm se postříkuje v rotujícím bubnu roztokem

směsného polymeru kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit S^R) 35 g
kopolymeru esteru kyseliny akrylové a kyseliny methakrylové (Eudragit retard S^R) 35 g

v 620 g směsi acetonu a isopropanolu v poměru 1 : 1. Jako zvláčňovadlo se užije 10 g triacetinu.

b) 2,0 kg jader kyseliny vinné podle příkladu 10a se zvlhčí v rotujícím bubnu 10% alkoholovým roztokem polyvinylpyrrolidonu a pak se na jádra nanáší způsobem podle příkladu 1 celkem 3 kg práškové směsi, sestávající z 8 dílů dipyridamolu a 2 dílů kyseliny vinné. Rozměr 95 % pelet se pohybuje v rozmezí 0,9 až 1,25 mm, obsah dipyridamolu je 45,6 %, obsah kyseliny vinné 50,2 %.

c) 2,0 kg pelet s obsahem dipyridamolu podle příkladu 10b se v rotujícím bubnu postříkuje roztokem

kopolymeru esteru kyseliny akrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit retard S^R) 30 g
směsného polymeru kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové (Eudragit L^R) 100 g

v 1,8 kg směsi acetonu a isopropanolu v poměru 1 : 1. Jako zvláčňovadlo se přidá 20 gramů triacetinu.

Pro uvolňování dipyridamolu byly získány následující hodnoty:

1 hodina	8,1 %
2 hodiny	27,3 %
3 hodiny	52,1 %
4 hodiny	64,7 %
5 hodin	74,0 %
6 hodin	81,7 %
7 hodin	88,4 %

Příklad 11

2 kg pelet s obsahem dipyridamolu podle příkladu 4, opatřených povlakem, s obsahem dipyridamolu 42,0 % se smísí s 1,5 kilogramy mikrokrytické celulózy, 0,4 kg kukuřičného škrobu a 0,1 kg polyvinylpyrrolidonu. Přidá se 20 g stearátu hořečnatého a směs se míchá ještě 5 minut. Z této směsi se lisují tablety o rozměru 7 × 13 milimetrů o hmotnosti 718 mg. Tablety se rozpadají za 45 sekund, uvolňování dipyridamolu je jen nepatrně zlepšeno.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových retardovaných forem dipyridamolu, sestávajících ze sféroidních částic, opatřených povlakem, přičemž tyto částice sestávají z dipyridamolu nebo z krystalických solí dipyridamolu a sloučenin kyselé povahy, například organických netoxických kyselin v poměru alespoň 1 až 30 molárních ekvivalentů kyseliny nebo látky kyselé povahy, tj. poživatelné kyseliny na 1 mol dipyridamolu nebo 1 až 15 molárních ekvivalentů na 1 mol soli dipyridamolu, tyto sféroidní částice mají tvar granulátu nebo pelet a granulace se provádí tak dlouho, až tyto částice mají průměr 0,1 až 3 mm, a z povlaku, který potahuje sféroidní částice a sestává z 50 až 100 hmotnostních % laku, nerozpustného v kyselině a rozpustného ve střevní šťávě, zejména směsného polymeru kyseliny akrylové a esteru kyseliny methakrylové s číslem kyselosti 180 až 200, ftalátu acetátu celulózy, ftalátu ethylcelulózy, sukcinátu hydroxypropylmethylcelulózy, sukcinátu acetátu

celulózy, hexahydroftalátu hydroxypropylmethylcelulózy, nebo směsného polymeru kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové s číslem kyselosti 300 až 330 jednotlivě nebo ve směsích, přičemž povlak tvoří 3 až 30 hmotnostních % vztaženo na hmotnost sféroidních částic, vyznačující se tím, že se dipyridamol nebo jeho krystalické soli a kyselina nebo látka kyselé povahy nanesou na základní zrna, sestávající z kyseliny nebo látky kyselé povahy za přítomnosti pojiva a na takto připravené sféroidní částice se nastříká lak za vzniku výsledného povlaku a získané retardované částice se popřípadě lisují na tablety popřípadě s přísadou pomocných látek nebo se plní do kapslí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako povlak sféroidních částic užije 50 až 99 % laku, nerozpustného v kyselině a rozpustného ve střevní šťávě, zejména směsného polymeru kyseliny akry-

lové a esteru kyseliny methakrylové s číslem kyselosti 180 až 200, ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy, ftalátu acetátu celulózy, ftalátu ethylcelulózy, sukcinátu hydroxypropylmethylcelulózy, sukcinátuacetátu celulózy, hexahydroftalátu hydroxypropylmethylcelulózy, nebo směsného polymeru

kyseliny methakrylové a esteru kyseliny methakrylové s číslem kyselosti 300 až 330 jednotlivě nebo ve směsích, a 1 až 50 % laku, nerozpustného v žaludeční i střevní šťávě na bázi ethylcelulózy nebo kopolymerů esterů kyseliny akrylové nebo methakrylové ve formě postřiku sféroidních částic.