

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 18.12.2002

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 19.12.2001 19.12.2001

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2001/0104327 2001/0104328

(33) Země priority: SE SE

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 15.10.2003
(Věstník č. 10/2003)

(86) PCT číslo: PCT/GB02/05739

(87) PCT číslo zveřejnění: WO03/051340

(21) Číslo dokumentu:

2003 -1970

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/28

A 61 K 9/50

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Hjærtstam Lars, Johan, Pontus de Verdier, Molndal, SE;

Löfroth Jan-Erik, Molndal, SE;

Schantz Staffan, Molndal, SE;

Welin Anders, Molndal, SE;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Kompozice potahového filmu a způsob její
přípravy**

(57) Anotace:

Je popsána kompozice potahového filmu, vhodná pro použití při potahování farmaceutických formulací, umožňujících modifikované uvolňování, obsahující disperzi, zahrnující: a) akrylový polymer, b) vinylacetátový polymer, a c) kapalinu, obsahující vodu. Potahový film je vhodný pro dosažení modifikovaného uvolňování z farmaceutických formulací jako jsou tablety, pelety atd..

Kompozice potahového filmu a způsob její přípravy

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nového potahového filmu. Konkrétně se vynález týká nového potahového filmu pro docílení modifikovaného uvolňování z farmaceutických formulací jako jsou tablety, pelety atd., přičemž potahový film je možno aplikovat v podstatě ve vodném prostředí. Dále se vynález týká způsobu přípravy takového potahového filmu.

Dosavadní stav techniky

Orální podání léčiva je pro pacienta nejvhodnější. Vhodné formulace musejí také vyhovovat požadavkům na bezpečnost a jednoduchost. Podle vlastností léčiva a terapeutických požadavků je během formulační procedury nutno použít různé přístupy, aby se docílilo žádaného přísunového profilu léčiva. Tak například málo rozpustná léčiva, podávaná jednou za den, vyžadují jiné typy formulací než snadno rozpustná léčiva, podávaná několikrát za den. Tato otázka byla široce diskutována v literatuře a zabývají se jí zevrubně přehledné referáty, jako například Langer a Wise (Eds): „Medical applications of controlled release“, Vols I a II, CRC Press Inc, Boca Raton, 1984; Robinson a Lee (Eds): „Controlled drug delivery - fundamentals and applications“, Marcel Dekker, N.Y., 1987; Bogentoft and Sjögren v „Towards better safety of drugs and pharmaceutical products“ (Braimer Ed.), Elsevier, 1980; Sandberg: „Extended-release metoprolol“, Thesis, Uppsala University, 1994.

Různé formulace mají různé mechanismy, které řídí uvolňování aktivní látky. Disertační práce Sandberga (1994) obsahuje hodnotící přehled formulací s prodlouženým uvolňováním

(extended release, ER) pro různé typy léčiv. Autor dospěl k závěru, že v principu existují dva typy dávkových forem s prodlouženým uvolňováním: maticový systém, kde léčivo se smíchá s materiálem matrice (často polymerem nebo voskem); a systém rezervoáru léčiva, kde léčivo je formulováno do jádra (tablety nebo pelety), které je obklopeno polymerním filmem. Tento film pak představuje bariéru, řídící uvolňování, které závisí například na permeabilitě bariéry, na rozpustnosti látky, atd.

Z hlediska flexibility získala velkou pozornost formulace léčiva do malých individuálních jednotek, které jsou potaženy filmem. Takové formulace vykazují několik zajímavých rysů, například flexibilitu při dávkování a modifikaci uvolňovacích vlastností, mohou být vyvinuty různé dávkové formy, velikost dávky se může přizpůsobit fixovaným kombinacím, je možno připravit dělitelné tablety, atd. Četné studie ukazují, že s využitím tohoto principu je možno dosáhnout bezpečné, jednoduché a vhodné terapie pro léčivo metoprolol a jeho soli (Ragnarsson a spol., Drug Develop. Ind. Pharmacy 13, 1495 (1987); Sandberg a spol., Eur. J. Clin. Pharmacol. 33, S3 (1988) a S9 (1988); Ragnarsson a spol., Int. J. Pharmaceutics 79, 223 (1992); Sandberg a spol., tamtéž 68, 167 (1991); Sandberg a spol., Pharmaceutical Res. 10, 28 (1993); Sandberg a spol., Drug Invest. 6, 320 (1993); Sandberg, Thesis, Uppsala University, 1994). Pelety však musí mít dobrou mechanickou pevnost. Tyto pelety se smísí s tabletovacími excipienty (Ragnarsson a spol., Drug Dev. Ind. Pharmacy 13, 1495 (1987)) a lisují se z nich tablety. Potahový film pelety je tak při tabletování vystaven vnějším silám. Pokud je mechanická pevnost potahového filmu příliš malá, může během stlačení dojít k rozdrčení materiálu jádra, což může vést k rychlému a nežádoucímu zvýšenému uvolňování léčiva.

Při formulaci metoprololu do pelet podle výše uvedených citací bylo použito potahového filmu, který byl připraven nástřikem roztoku ethylcelulosy a hydroxypropylmethylcelulosy v organickém rozpouštědle. V blízké budoucnosti však z ekologických důvodů bude nutné pro toto i jiná léčiva při formulaci do peletového systému použít filmotvorné systémy na bázi vody. Ze stejných příčin musí být obecně potah tablet, používající organická rozpouštědla, nahrazen filmotvornými materiály na bázi vody. Proto bylo vyvinuto velké úsilí, aby se pro filmové potahy u systémů podávání léčiv našly vhodné systémy na bázi vody.

Částice latexu ve vodě jako disperzním mediu jsou známy téměř půl století. Tyto částice jsou polymerní koloidní částice v rozmezí 10 až 1000 nm a jsou používány pro tvorbu filmů například u nátěrů, podlahových nátěrů, tiskových barev, lepidel, atd. Jestliže polymer, tvořící částici, má dostatečně nízkou teplotu skelného přechodu (T_g) při odpaření vody, částice se mohou spojit a utvořit film.

Latexy filmotvorných polymerů na bázi vody, používané pro účely farmaceutického průmyslu, jsou známy od počátku osmdesátých let, kdy se na trhu častěji objevily komerční disperze (například Aquacoat®, FMC Corp.; Eudragit® NE30D, Röhm Pharma; Kollicoat® EMM30D, BASF AG). Další vývoj přinesl několik jiných produktů, které byly testovány a popsány v mnoha publikacích (Petereit a Weisbrod, Eur. J. Pharmaceutics and Biopharm. 47, 15 (1999); Petereit a spol., tamtéž 41, 219 (1995); Amighi a Moës, STP Pharma Sci 7, 141 (1997); Bodmeier a Paeratakul, Pharm. Res. 11, 882 (1994); Ozturk a spol., J. Controlled Release 14, 203 (1990); Goodhart a spol., Pharmaceutical Tech., April, 64 (1984); Bodmeier a Paeratakul, Int. J. Pharmaceutics 152, 17 (1997); Bodmeier a Paeratakul, Drug Develop. Ind. Pharmacy 20, 1517 (1994)).

Z těchto i jiných studií je možno učinit závěr že, díky nízkému Tg latexového polymeru, jednou ze zajímavějších disperzí je Eudragit® NE30D, který obsahuje přibližně 28,5 % hmotnostních částic kopolymeru poly(ethylakrylát-ko-methyl-metakrylát) a přibližně 1,5 % hmotnostních neiontového tenzidu Nonoxynolu 100 (polyoxyethylovaný nonylfenol) jako stabilizátoru. Podobnou disperzí jako Eudragit® NE30D je disperze Kollicoat® EMM30D (BASF AG, Ludwigshafen, Německo). Aby se docílilo nejlepších nástřikových podmínek a technického vzhledu filmem potažených pelet, je však nutno k takovým disperzím přidat protilepivé činidlo, jak publikovali Petereit a Weisbrod (1995). Jedním takovým činidlem je glyceryl-monostearát (GMS). Existuje několik patentů nebo patentových přihlášek, využívajících těchto principů: Wolff a spol., WO 00/13687; Wolff a spol., WO 00/13686; Nagy a spol., WO 99/42087; Lee a spol., WO 99/30685; Eichel a spol., US 5,529,790; Eichel, US 5,478,573; Chen, US 5,260,068; Petereit a spol., EP 403,959, popisují použití Eudragitů pro (řízené) uvolňování různých typů léčiv. Při těchto aplikacích se musí použít protilepivá činidla, přičemž nejčastější jsou kombinace povrchově aktivních molekul a mastku nebo stearátů. Pro naše účely však tyto přístupy nejsou atraktivní, protože mohou nastat některé problémy, způsobené například kombinací nekompatibilních materiálů, velkým množstvím dodatečných disperzních přísad, nereprodukovatelností během výroby, atd. Jinou disperzí, známou při současném stavu techniky, je nová latexová polymerní disperze firmy BASF, Kollicoat® SR30D. Kollicoat® SR30D je disperze, obsahující přibližně 27 % hmotnostních polyvinylacetátu, a přibližně 2,7 % hmotnostních polyvinylpyrrolidonu a 0,3 % hmotnostních SDS (dodecylsulfát sodný) jako stabilizátorů. Aby však byla tato polymerní disperze použitelná pro potahování a tvorbu filmu, je nutno k ní přidat změkčovadlo jako je triethylcitrát (TEC) (Kolter a

spol., Proc. Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater., 27, 425 (2000)). Použití změkčovadla při potahování filmem může mít destabilizující účinek na film, způsobený patrně migrací malých molekul, ke které může ve filmu dojít a která může způsobit změnu jeho vlastností s časem.

Použití dostupných latexových polymerů jako potahových materiálů tak s sebou přináší dva hlavní problémy:

- (a) v důsledku nízké T_g mohou vznikat lepivé pelety, které by vyžadovaly dodatečná protilepivá činidla, a
- (b) film nemusí být dostatečně pevný (v důsledku vysoké T_g), aby odolal velkým tlakům při výrobě tablet, což by vyžadovalo dodatečná změkčovadla.

Spis US 4,871,546 popisuje potahy tablet, obsahující polymethylmetakrylát, diethylftalát, polyethylenglykol a polyvinylacetát, které jsou nanášeny v roztoku v organické kapalině, například v methanolu nebo methylenchloridu. Polyethylenglykol působí jako změkčovadlo. Uvedený dokument nepopisuje potahy, nanášené za použití vodných podmínek.

Spis EP 431 877 zveřejňuje enterické potahy pro cimetidin, které obsahují polymerní směsi. Enterické potahy jsou takové potahy, které jsou nerozpustné při nízké (žaludeční) hodnotě pH, ale jsou rozpustné při vysoké (střevní) hodnotě pH. Uvedená přihláška nezmiňuje použití polymerů, které jsou ve vodě nerozpustné při žaludeční i střevní hodnotě pH.

Spis US 4,975,283 popisuje enterický potahovaný aspirin. Uvedený dokument nezmiňuje použití polymerů, které jsou nerozpustné ve vodě při nízké hodnotě pH, ale rozpustné při vysoké hodnotě pH.

Spis US 4,800,087 popisuje kombinaci Eudragitu® L30D a Eudragitu® NE30D jako potahu, poskytujícího tabletovou formulaci pro okamžité uvolnění, která má chuťově maskující vlastnosti a dá se žvýkat. Uvedený dokument nezmiňuje

formulace s modifikovaným uvolňováním podle předloženého vynálezu.

Účelem předloženého vynálezu je vyvinout nový systém potahového filmu, se kterým nejsou spojeny výše uvedené problémy. Zlepšené vlastnosti tohoto nového systému potahového filmu jsou například nelepivost, vysoká mechanická pevnost a reprodukovatelnost během zpracování, a minimální množství dodatečných přísad k disperzi před tvorbou filmu. Jiným aspektem vynálezu je poskytnout metodu výroby potahovaných formulací, například pelet nebo tablet, za použití tohoto nového filmotvorného systému.

Podstata vynálezu

Překvapivě jsme našli novou kompozici potahového filmu, která poskytuje latexovou disperzi vhodnou pro potahování farmaceutických formulací, kde vzniklý film slouží jako bariéra umožňující téměř konstantní uvolňování (nulového řádu) z formulace.

Předložený vynález se týká kompozice potahového filmu, vhodné pro použití při potahování farmaceutických formulací za účelem modifikovaného uvolňování, kterážto kompozice obsahuje disperzi, sestávající z:

- a) akrylového polymeru,
- b) vinylacetátového polymeru,
- c) kapaliny, obsahující vodu, a
- d) stabilizátoru.

V jedné variantě se vynález týká potahového filmu, pokrývajícího farmaceutické jádro, přičemž toto jádro obsahuje farmakologicky aktivní složku a popřípadě jeden nebo několik

farmaceuticky přijatelných excipientů. Potahový film obsahuje disperzi, sestávající z:

- a) akrylového polymeru,
- b) vinylacetátového polymeru,
- c) kapaliny, obsahující vodu, a
- d) stabilizátoru,

příčemž potahový film se deponuje z kapaliny, obsahující vodu a poskytuje modifikované uvolňování farmakologicky aktivní složky.

Potahový film může obsahovat jeden nebo více stabilizátorů. Stabilizátor může obsahovat jeden nebo několik „malých“ stabilizátorů (molekulová hmotnost nižší než 15 kD) a/nebo jeden nebo několik „velkých“ stabilizátorů (molekulová hmotnost vyšší než 15 kD). V jiném provedení potah obsahuje stabilizátor o molekulové hmotnosti nižší než 15 kD a jeho celkové množství je přinejmenším 4 % hmotnostní akrylového polymeru a/nebo jeho celkové množství je přinejmenším 0,5 % hmotnostních vinylacetátového polymeru.

Fyzikální vlastnosti filmu při zpracování nepřinášejí žádné problémy, jako je agregace částic, a film vykazuje vysokou mechanickou pevnost. Nadto se film dá připravovat reprodukovatelně.

Dále bylo překvapivě nalezeno, že jestliže se množství stabilizátoru v potahovém filmu sníží nebo stabilizátor není přítomen, potahový film má lepší fyzikální vlastnosti v průběhu času, například když stabilizátor má molekulovou hmotnost nižší než 15kD a jeho celkové množství je menší než 4 % hmotnostní akrylového polymeru a/nebo jeho celkové množství je menší než 0,5 % hmotnostních vinylacetátového polymeru.

V jiné variantě se předložený vynález týká potahového filmu vhodného pro použití v potahových farmaceutických formulacích

pro modifikované uvolňování, který obsahuje disperzi, sestávající z:

- a) akrylového polymeru,
- b) vinylacetátového polymeru, a
- c) kapaliny, obsahující vodu.

Přítomnost stabilizátorů pro latexové částice v disperzi vytváří podobné problémy jako přídavek změkčovadel nebo jiných přísad, protože stabilizátory mohou migrovat ve filmu, v důsledku čehož se časem mění vlastnosti potahového filmu. Uvedená varianta má tu výhodu, že se taková migrace omezí nebo vyloučí.

Jiný aspekt vynálezu se týká potahového filmu, pokrývajícího farmaceutické jádro, které obsahuje farmakologicky aktivní složku a popřípadě jeden nebo několik farmakologicky přijatelných excipientů, přičemž tento potahový film umožňuje modifikované uvolňování farmakologicky aktivní složky.

Potahový film zahrnuje disperzi, obsahující:

- a) akrylový polymer,
- b) vinylacetátový polymer, a
- c) kapalinu, obsahující vodu,

přičemž potahový film se deponuje z kapaliny, obsahující vodu.

Potahový film má s výhodou tloušťku v rozmezí od 1 do 100 mikrometrů, zvláště v rozmezí od 5 do 50 mikrometrů, obzvláště v rozmezí od 10 do 30 mikrometrů. V jedné variantě vynálezu potah obsahuje jeden nebo několik stabilizátorů. Stabilizátor může zahrnovat jeden nebo několik malých stabilizátorů (molekulová hmotnost nižší než 15 kD) a/nebo jeden nebo několik velkých stabilizátorů (molekulová hmotnost vyšší než 15 kD). V jiné variantě potah obsahuje stabilizátor, který má molekulovou hmotnost nižší než 15 kD, a jehož celkové množství je menší než 4 % hmotnostní akrylového polymeru (například v rozmezí 0,5 až 4 %, zvláště 1 až 3 %), a/nebo jehož celkové množství je menší než 0,5 % hmotnostních vinylacetátového

polymeru (například v rozmezí od 0,05 do 0,5 %, zvláště 0,1 až 0,3 %).

Farmakologicky aktivní složka se může připravit ve formě velkého množství částic, popřípadě obsahujících jeden nebo několik farmaceuticky přijatelných excipientů, přičemž každá z částic je potažena potahovým filmem, popsáným výše. Takové potahované částice se mohou podávat v tobolkách, nebo formulované jako kapsle, například jako kapsle z tvrdé želatiny, nebo slisované do tablet za použití známých metod, s případným přidáním jiných farmaceuticky přijatelných přísad. Potažené částice, které se mají lisovat do tablet, se získají za použití obvyklých postupů, které jsou odborníkům známy. Během tohoto zpracování se také mohou přidat jiné vhodné přísady. Tak například během tabletovacího kroku se mohou použít vhodná plnidla, například mikrokryсталická celulóza, talek, stearyl-fumarát sodný atd., aby se docílilo přijatelných kompresních charakteristik formulace, například tvrdosti tablety.

Částice mohou popřípadě obsahovat nerozpustné jádro, na které se nanese aktivní složka, například sprejováním. Vhodné materiály pro takové inertní jádro jsou částice oxidu křemičitého, skla nebo plastu. Vhodné typy plastového materiálu jsou farmaceuticky přijatelné plasty jako polypropylen nebo polyethylen, zvláště polypropylen. Taková nerozpustná jádra mají průměr v rozmezí 0,01 až 2 mm, zvláště v rozmezí 0,05 až 0,5 mm, obzvláště v rozmezí 0,1 až 0,3 mm.

V jedné variantě vynálezu může být duktilita filmu v rozmezí 500 až 20000 kJ/m³. V jiné variantě je duktilita v rozmezí 2500 až 20000 kJ/m³ a ještě v jiné variantě je duktilita v rozmezí 10000 až 20000 kJ/m³.

V jiném aspektu se vynález týká modifikovaného uvolňování farmaceutické formulace, která zahrnuje:

- a) farmaceutické jádro, obsahující farmakologicky aktivní složku a popřípadě jeden nebo několik farmaceuticky přijatelných excipientů, a
- b) potahový film, obsahující:
 - i) akrylový polymer,
 - ii) vinylacetátový polymer, a
 - iii) stabilizátor,

příčemž potahový film se deponuje z kapaliny, obsahující vodu. V jedné variantě vynálezu potah obsahuje jeden nebo více stabilizátorů. Stabilizátor může obsahovat jeden nebo několik malých stabilizátorů (molekulová hmotnost nižší než 15 kD) a/nebo jeden nebo několik velkých stabilizátorů (molekulová hmotnost vyšší než 15 kD). V jiné variantě potah obsahuje stabilizátor o molekulové hmotnosti nižší než 15 kD a jeho celkové množství je přinejmenším 4 % hmotnostní akrylového polymeru a/nebo jeho celkové množství je přinejmenším 0,5 % hmotnostních vinylacetátového polymeru.

V preferovaném aspektu se vynález týká farmaceutické formulace pro modifikované uvolňování, která obsahuje:

- a) farmaceutické jádro, obsahující farmakologicky aktivní složku a popřípadě jeden nebo několik farmakologicky přijatelných excipientů, a
- b) potahový film, obsahující
 - i) akrylový polymer, a
 - ii) vinylacetátový polymer,

příčemž potahový film je deponován z kapaliny, obsahující vodu.

Farmakologicky aktivní složka se může připravit ve formě velkého množství částic, popřípadě obsahujících jeden nebo několik farmaceuticky přijatelných excipientů, přičemž každá z částic je potažena potahovým filmem, popsáním výše. Takové

potažené částice se mohou podávat v tobolkách, nebo formulované jako kapsle, například kapsle z tvrdé želatiny, nebo slisované do tablet za použití známých metod, s případným přidáním jiných farmaceuticky přijatelných přísad. Potažené částice, které se mají lisovat do tablet, se získají za použití obvyklých postupů, které jsou odborníkům známy. Během tohoto zpracování se také mohou přidat jiné vhodné přísady. Tak například během tabletovacího kroku se mohou použít vhodná plnidla, například mikrokystalická celulóza, talek, stearyl fumarát sodný atd., aby se docílilo přijatelných kompresních charakteristik formulace, například tvrdosti tablety. Vhodný průměr částic je v rozmezí 0,01 až 2 mm, zvláště v rozmezí 0,05 až 1,0 mm a obzvláště v rozmezí 0,1 až 0,7 mm.

Částice mohou popřípadě obsahovat nerozpustné jádro, na které je nanášena aktivní složka, například sprejováním. Vhodné materiály pro takové inertní jádro jsou částice oxidu křemičitého, skla nebo plastu. Vhodné typy plastového materiálu jsou farmaceuticky přijatelné plasty jako polypropylen nebo polyethylen, zvláště polypropylen. Taková nerozpustná jádra mají průměr v rozmezí 0,01 až 2 mm, zvláště v rozmezí 0,05 až 0,5 mm, a obzvláště v rozmezí 0,1 až 0,3 mm.

V jedné variantě vynálezu může být duktilita filmu v rozmezí 500 až 20000 kJ/m³. V jiné variantě je duktilita v rozmezí 2500 až 20000 kJ/m³ a ještě v jiné variantě je duktilita v rozmezí 10000 až 20000 kJ/m³.

Více preferovaný aspekt předloženého vynálezu se týká formulace pro modifikované uvolňování kde, oproti tabletám s okamžitým uvolněním, je farmakologicky aktivní složka uvolňována během delšího časového období, například déle než 3 hodiny. Farmakologicky aktivní složka je uvolňována z formulace s výhodou během 10 až 24 hodin, například během 18 až 22 hodin.

S výhodou je farmakologicky aktivní složka aktivní při terapii kardiovaskulárních onemocnění, a zejména je to beta-blokující adrenergické činidlo. Beta-blokující adrenergická činidla, zmiňovaná v této přihlášce, zahrnují skupinu následujících látek, aniž by se však výčet omezoval jen na ně: acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantalol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, buprandolol, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol a xibenolol, a jejich stereoizomery a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty, nebo solváty takových solí. Preferovaným beta-blokujícím adrenergickým činidlem je metoprolol nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

V ještě jiném aspektu se vynález týká modifikovaného uvolňování metoprololové formulace, zahrnující:

- a) metoprololové jádro, obsahující metoprolol nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a popřípadě jeden nebo několik farmaceuticky přijatelných excipientů, a
- b) potahový film, jak je definován výše.

V preferovaném aspektu jádro s metoprololem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí sestává z množství částic, obsahujících metoprolol nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a popřípadě jeden nebo několik farmaceuticky přijatelných excipientů, přičemž každá z částic je potažena potahovým filmem jak je definován výše. Částice s výhodou mají inertní jádro jak je popsáno výše.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli metoprololu zahrnují vinan, sukcinát, fumarát nebo benzoát, a zvláště sukcinát. Může se rovněž použít S-enantiomer metoprololu nebo jeho soli, zvláště benzoát nebo sorbát.

Potahový film podle vynálezu obsahuje směs akrylového polymeru, vinylacetátového polymeru a popřípadě jeden nebo několik stabilizátorů. S výhodou potahový film podle vynálezu obsahuje směs akrylových polymerů, například akrylových kopolymerů s $T_g < \text{pokojová teplota}$ a vinylacetátových polymerů s $T_g > \text{pokojová teplota}$.

V jedné z variant hmotnostní poměr akrylového polymeru (AP) a vinylacetátového polymeru (VP) v potahovém filmu je od 0,1/99,9 do 99,9/0,1. S výhodou hmotnostní poměr AP a VP v potahovém filmu je od 5/95 do 95/5. Ještě výhodněji, hmotnostní poměr AP a VP v potahovém filmu je od 20/80 do 80/20. Nejvýhodnější hmotnostní poměr AP a VP v potahovém filmu je od 30/70 do 70/30.

V tomto textu použitý výraz akrylový polymer znamená ve vodě nerozpustný kopolymer (tj. kopolymer, který je nerozpustný jak při gastrické tak při intestinální hodnotě pH), nebo směs, vzniklou ze dvou nebo několika následujících monomerů: akryláty a metakryláty, zvláště methyl-, ethyl-, propyl- a butylestery, a ve vodě nerozpustné deriváty akrylové a metakrylové kyseliny. Jsou zahrnuty i ve vodě nerozpustné hydroxylované akryláty a metakryláty.

Jednou ze skupin preferovaných akrylových polymerů pro toto použití je ethylakrylát/methylmetakrylátový kopolymer, například v disperzi Eudragit® NE30D a/nebo Kollicoat® EMM30D. V této preferované skupině je hmotnostní poměr ethylakrylát/methyl-metakrylát přibližně 2/1.

Výraz vinylacetátový polymer může zahrnovat kopolymery s poly(ethylenem), poly(vinylnitrátem), poly(vinylchloridem),

poly(vinylalkoholem), poly(vinylpyrrolidonem) nebo poly(vinylidenfluoridem) nebo jejich směsi. Vinylacetátový polymer může rovněž zahrnovat kopolymery s dialkylmaleátem, vinylstearátem a alkylfumarátem. Preferovaný vinylacetátový polymer je například v disperzi Kollicoat® SR30D (BASF AG, Ludwigshafen, Německo).

V preferované variantě předloženého vynálezu akrylový polymer a vinylacetátový polymer jsou v přípravcích Eudragit® NE30D a/nebo Kollicoat® EMM30D, a Kollicoat® SR30D v kompozicích, definovaných výše jako potahové filmy nebo formulace. Dostupné stabilizátory jsou pak Nonoxynol 100 a/nebo dodecylsulfát sodný (SDS), a polyvinylpyrrolidon.

Výraz stabilizátor zahrnuje jakoukoliv molekulu, která může zajistit a udržet vlastnosti latexových disperzí. Koncentrace malých stabilizátorů o molekulové hmotnosti nižší než 15 kD je celkově menší než 4 % hmotnostní alkylového polymeru a/nebo celkově menší než 0,5 % hmotnostních vinylacetátového polymeru, zatímco koncentrace stabilizátorů o molekulové hmotnosti vyšší než 15 kD může mít jakoukoliv vhodně volenou hodnotu od 0 % hmotnostních výše.

Příklady vhodných stabilizátorů zahrnují následující látky, aniž by byly omezeny jen na ně:

Neiontové povrchově aktivní látky jako jsou sorbitanové estery (serie Span); polysorbáty (serie Tween); monoethery polyoxyethylovaných glykolů (jako serie Brij); polyoxyethylované alkylfenoly (jako serie Triton nebo serie Igepal, například Nonoxynol); alkylglukosidy (například dodecylmaltosid); cukerné estery mastných kyselin (například laurát sacharosy); saponiny, atd.; nebo směsi těchto látek;

amfolytické povrchově aktivní látky, jako jsou betainy;

aniontové povrchově aktivní látky, jako jsou sulfatované mastné alkoholy, například dodecylsulfát sodný (SDS);

sulfatované polyoxyethylované alkoholy; jiné jako dioktyl-sulfosukcinát; žlučové kyseliny (například soli dihydroxy-žlučových kyselin jako deoxycholát sodný, soli trihydroxy-žlučových kyselin jako glykocholát sodný, atd.); fusidáty (například dihydrofusidát sodný); atd.;

kationtové povrchově aktivní látky, jako jsou amoniové sloučeniny;

mýdla, mastné kyseliny a lipidy a jejich soli jako jsou alkanové kyseliny (například kyselina oktanová, kyselina olejová); monoglyceridy (například monolein); fosfolipidy které jsou neutrální nebo pozitivně nebo negativně nabitě (například dialkyl-fosfatidylcholin, dialkyl-fosfatidylserin, atd.); monoglyceridy; fosfolipidy; deriváty celulosy; polysacharidy; jiné přírodní polymery; syntetické polymery (například polyvinylpyrrolidon); jiné látky, jako jsou šelaky; vosky; nylon; stearáty; lipidy; parafin; atd.

Jsou možné i kombinace těchto materiálů.

Snížení koncentrace nebo odstranění stabilizátorů, které se mohou nacházet v disperzích, se provádí za použití technik, které jsou v oboru známy. Aniž by výčet byl omezující, mezi takové techniky patří (M.C. Wilkinson a spol.: Advances in Colloid and Interface Science 81, 77 (1999)) dialýza, mikrofiltrace, sérová výměna, ultrafiltrace, diafiltrace, „cross-flow“ mikrofiltrace, centrifugace-dekantace, iontová výměna, výměna na pryskyřicích, tkanina s aktivním uhlím, destilace s vodní parou, gelová filtrace a speciální polymerizační techniky. Koncentrace stabilizátoru se může snížit buďto použitím čistícího postupu odděleně u každé disperze před smísením, nebo použitím čistícího postupu u směsi, před nástřikem filmu.

Termín změkčovadlo v předloženém textu znamená jednu nebo více látek z následujícího výčtu: benzybenzoát, chlorbutanol,

dibutylsebakát, diethylftalát, glycerin, minerální olej a lanolinové alkoholy, petrolej a lanolinové alkoholy, polyethylenglykol, propylenglykol, sorbit, triacetin, triethylcitrát (z Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, Eds: A. Wade and P.J. Weller, The Pharmaceutical Press, London 1994). Zvláštní výhodou předloženého vynálezu je to, že změkčovadla jsou použita jen v minimálním množství nebo jsou zcela vyloučena. Použití změkčovadel v potahovém filmu může totiž mít na film destabilizující vliv, způsobený patrně migrací malých molekul, ke které může ve filmu dojít a která může způsobit změnu jeho vlastností s časem. Ještě jiný aspekt předloženého vynálezu zahrnuje kompozici potahového filmu, potahový film nebo formulaci, jak jsou popsány v kterékoliv z předchozích variant, vyznačující se tím, že neobsahuje žádné změkčovadlo jak je definováno výše, nebo toto změkčovadlo je přítomno pouze ve velmi malých množstvích, například 0,005 až 0,5 % hmotnostních, zvláště 0,01 až 0,1 % hmotnostních.

Vhodná kapalina, obsahující vodu, se skládá z vody a z organické kapaliny, mísitelné s vodou, jako jsou například nižší alkanoly, například ethanol, propanol nebo isopropanol. Z hlediska bezpečnosti je výhodné, aby obsah organické kapaliny byl minimální, ale malé dávky, například v rozmezí 0 až 20 % objemových, jsou tolerovány. Preferovaná kapalina je voda.

Kompozice potahového filmu je zvláště vhodná pro použití jako vodná potahová kompozice, přičemž potahový film se aplikuje za použití vody jako kapaliny. Když kapalinou je voda, latex je s výhodou poly(ethylakrylát-ko-methylmetakrylát)ový kopolymer a vinylacetátový polymer, například Eudragit® NE30D (Röhm Pharma) a/nebo Kollicoat® EMM30D (BASF), respektive Kollicoat® SR30D(BASF). Tento postup je zvláště výhodný, protože nevyžaduje použití ekologicky nepřijatelných organických rozpouštědel, z nichž některá pro svou hořlavost

působí výrobní problémy. Odstraní se také mnoho problémů, spojených s vodným potahováním, které jsou popsány výše.

Jiný aspekt předloženého vynálezu se týká postupů přípravy kompozice potahového filmu. Je popsán způsob přípravy kompozice potahového filmu, vyznačující se tím, že se spolu jednoduše smísí disperze akrylového polymeru a disperze vinylacetátového polymeru při teplotě v rozmezí 0 až 100°C, například 10 až 100°C, před tím nebo poté, co se sníží koncentrace stabilizátorů, které by mohly být přítomny v disperzích.

V jiné variantě postupu se smísí disperze akrylového polymeru a disperze vinylacetátového polymeru při laboratorní teplotě před tím nebo poté, co se sníží koncentrace stabilizátorů, které by mohly být přítomny v disperzích.

V ještě jiné variantě postupu se akrylový polymer, vinylacetátový polymer, kapalina a jeden nebo několik stabilizátorů smísí při teplotě definované výše, před tím nebo poté, co se sníží koncentrace stabilizátorů, které by mohly být přítomny v disperzích.

Vhodného smísení se docílí za použití metod jako je míchání nebo třepání, avšak mohou se použít i jiné, odborníkům známé, homogenizační metody.

Jiný aspekt předloženého vynálezu se týká způsobu přípravy při filmovém potahování farmaceutického jádra, při kterém se kompozice potahového filmu, jak je definována výše, aplikuje na jádro. S výhodou se kompozice potahového filmu aplikuje sprejováním, například ve fluidním zařízení technikou horního nebo spodního sprejování. Jiné používané metody potahování jsou potahování ve standardních potahovacích pánvích s perforovanými pánvemi, Accela-cota, s použitím ponorných nožů, Glatt, nebo s použitím ponorných trubek, jak je popsáno v literatuře („Theory and Practice in Industrial Pharmacy“, 3rd edition, Ed. Lachman, Publ. Lea and Feabiger 1986).

Jiný aspekt vynálezu se týká způsobu přípravy potahového filmu jak je definován výše, který se vyznačuje tím, že se odstraní kapalina z kompozice potahového filmu jak je definována výše. Kapalina se s výhodou odstraní odpařením, například pomocí sušení rozprašováním, například ve fluidní aparatuře.

Ještě jiný aspekt vynálezu se týká způsobu přípravy formulace jak je definována výše, vyznačujícího se tím, že se farmaceutické jádro, jak je definováno výše, potáhne filmem potahovací kompozice jak je definován výše.

Další aspekt vynálezu se týká způsobu přípravy formulace, ve které farmakologicky aktivní složku představuje množství částic jak jsou definovány výše, kterýžto způsob spočívá v potažení tohoto množství kompozicí potahového filmu, jak je definována výše.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady provedení slouží pouze pro ilustraci a nikterak neomezují rozsah vynálezu. Odborníci si uvědomí, že na tyto příklady lze pohlížet jako na návod a že vynález se neomezuje pouze na kompozice v příkladech uvedené. Je možno docílit široké škály kombinací, které poskytují potahové filmy, mající vlastnosti požadované pro každou konkrétní aplikaci.

Příklad 1

Příprava filmu z disperzí Eudragit® NE30D a Kollicoat® SR30D

Filmy z disperzí Kollicoat® SR30D a Eudragit® NE30D se připraví smísením obou disperzí a mírným mícháním po dobu dvou hodin

při laboratorní teplotě. Hmotnostní podíly Eudragitu® NE30D v různých roztocích jsou: roztok A: 20 %, roztok B: 30 %, roztok C: 50 %, a roztok D: 70 %. Volné filmy (10 x 10 cm²) z disperzí se získají nalitím přibližně 10 ml disperzí do teflonových forem. Formy se pak umístí do klimatizované komory (25°C/60 % relativní vlhkosti) po dobu 19 hodin, aby došlo k vysušení a k tvorbě filmu.

Srovnávací příklad 1

Příprava filmů z GMS, PS80 a Eudragitu® NE30D

Připraví se tři směsi GMS, PS80 a Eudragitu® NE30D. GMS a PS80 se smísí za různých podmínek, aby se zjistil vliv rychlosti míchání. Napřed se smíchají GMS a PS80 za podmínek E, F nebo G, popsaných níže. Pak se příslušná množství této disperze přidají k disperzi Eudragit® NE30D, čímž se získají žádané kompozice. Pro přípravu roztoků podle E, F a G se použijí stejná množství GMS, PS80 a NE30D®, totiž 0,225 g GMS, 0,090 g PS80 a 15,0 g NE30D®, čímž vzniknou disperze, v nichž obsah GMS je 1,5 % hmotnostních (poměr GMS/částice = 5 %). Toto složení je vzato z publikace Petereita a Weisbroda (1995).

Podmínky mísení:

E: 1 hodina; homogenizováno při 6000 ot/min; 65°C;

F: 20 minut; homogenizováno při 3000 ot/min; 65°C;

G: 4 hodiny; magnetické míchání; 65°C.

Volné filmy (10 x 10 cm²) těchto tří disperzí se připraví nalitím přibližně 10 ml každé disperze do teflonové formy. Formy se pak nechají v klidu při 25°C a 60 % relativní vlhkosti po dobu 18 hodin, aby došlo k vysušení a tvorbě filmu.

Příklad 2

Mechanické vlastnosti

Pro vyhodnocení mechanických vlastností se provedou testy duktility na testovacím přístroji Hounsfield H5K-S, opatřené 250 N siloměrem. Proužky filmů B, C a G, připravené podle příkladu 1 (B a C) a srovnávacího příkladu 1 (G), se připevní mezi dvě svorky. Délka vzorků je 40 mm, šířka 10 mm a typická tloušťka, změřená mikrometrem, je 250 μm . Rychlost extenze je 4 mm/min a všechny pokusy se provádějí při teplotě 23-24°C a při relativní vlhkosti 28-30 %. Pro každý film se provedou tři paralelní měření nebo i více měření a duktilita se zaznamená.

Výsledky: Naměřené duktility jsou uvedeny v Tabulce 1

Tabulka 1

Duktilita volných filmů

Film	B	C	G
Duktilita (kJ/m ³)	10693	20335	6550
SD (%)	27,6	10,2	28,6

Výsledky ukazují, že rozmixováním uvedených disperzí se získají filmy o vyšší duktilitě.

Příklad 3

Permeabilita volných filmů

Proužky filmů A - G, připravené podle příkladu 1 (filmy A, B, C a D) a podle srovnávacího příkladu 1 (filmy E, F a G) se připevní v difúzních komůrkách, sestávajících ze dvou kyvet, oddělených testovaným filmem (Hjärtstam, Thesis, Chalmers University of Technology, Göteborg 1998). Do donorového oddílu se přidá malé množství triciované vody a z receptorové kyvety

se v určitých časových intervalech odebírá malé množství vody a analyzuje se ve scintilační aparatuře. Permeabilita filmu pro vodu se vypočte ze směrnice závislosti transportované značené vody na čase.

Výsledky studie permeability filmů pro vodu jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Permeabilita volných filmů

Film	A	B	C	D	E	F	G
Permeabilita (10^{-12} m ² /s)	22,3	19,6	5,4	2,3	30,1	40,5	51,0

Je vidět, že zvýšený obsah NE30D (A → D) snižuje permeabilitu, zatímco intenzivnější míchání snižuje permeabilitu u vzorků ze srovnávacích příkladů (G → E).

Příklad 4

Příprava potahovaných pelet metoprololsukcinátu

Částice metoprololsukcinátu (frakce velikosti 0,40-0,63 mm) se potahují disperzemi filmu A, B, C a D. Disperze se sprejují na částice v laboratorním fluidním přístroji Wurster. Podmínky potahování jsou následující:

Hmotnost částic	200 g
Potahovací roztok	~170 g
Rychlost postřiku	4,6 g/min
Tlak rozprašovacího vzduchu	2,5 bar
Průtok vzduchu	35 m ³ /hod
Vstupní teplota vzduchu	30°C
Výstupní teplota vzduchu	20°C

Potažené pelety se pak suší ve fluidní sušárně při teplotě 40°C přibližně 20 minut. Během tohoto kroku se průtok fluidizujícího vzduchu udržuje na přibližně 20 m³/hod a tlak rozprašujícího vzduchu na 1 bar.

Výsledek: Uvedený postup není provázen žádnými problémy, jako je například slepování pelet.

Příklad 5

Uvolňování metoprololu z potahovaných pelet

Uvolňování metoprololu z pelet o hmotnosti přibližně 100 mg, zhotovených podle příkladu 4, se vyhodnocuje v rozpouštěcím přístroji USP No.2 (rotující lopatka), rychlost 100 ot/min. Jako testovací medium se použije 500 ml fosfátového pufru, pH 6,8, o iontové síle 0,1 M. Teplota lázně se nastaví na 37°C. Vzorky se odebírají k analýze (měří se absorbance metoprololu při 274 nm v 1 cm kyvetě). Množství uvolněného metoprololu se stanoví porovnáním s absorbancí standardního roztoku metoprololu za použití stejného media, jaké se používá v uvolňovacích pokusech. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3

Množství metoprololu, uvolněného z pelet

Čas (hod.)	1	2	4	6	8	10	12	16	20
(A) % uvolněno	2,2	4,4	12,2	29,4	55,8	75,1	85,9	–	99,9
SD(%)	0	0	0	0	0	0	0	–	0
(B) % uvolněno	20,0	24,0	33,7	52,0	72,3	86,0	93,0	96,3	99,3
SD(%)	2,4	2,4	1,8	2,0	2,1	1,0	1,0	0,58	0,73
(C) % uvolněno	2,0	4,0	16,0	41,0	66,0	83,0	91,0	97,0	99,0
SD(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(D) % uvolněno	13,0	19,3	31,3	48,0	63,3	76,3	85,0	90,3	95,3
SD(%)	1,0	0,58	0,58	0	0,58	0,58	1,0	0,58	0,58

Výsledky, uvedené v tabulce 3 ukazují, že v časovém intervalu až 20 hodin je možno dosáhnout téměř konstantních uvolňovacích profilů.

Příklad 6

Příprava tablet z potahovaných pelet metoprololu

Pelety, potažené filmovou disperzí C podle příkladu 4, se mixují se stejným množstvím mikrokrytalické celulosy Avicel PH102 v mixeru Turbula T2C (Willy A., Bachofen, Švýcarsko) přibližně 4 minuty. Po přidavku 0,15 % stearyl-fumarátu sodného se prášková hmota mixuje ještě další 2 minuty a pak se lisuje do tablet v excentrickém lisu (Kilian SP300, Německo) za tlaku přibližně 8 kN. Hmotnost tablet je přibližně 200 mg.

Výsledek: Během přípravy se nevyskytují žádné potíže.

Příklad 7

Uvolňování metoprololu z tablet zhotovených z potažených pelet

Uvolňování metoprololu z tablet, zhotovených podle příkladu 6, se studuje při 37°C za použití rozpouštěcího přístroje USP No. 2 (rotující lopatka) při rychlosti 100 ot/min. Uvolňovací medium se skládá z fosfátového pufru, pH 6,8, o iontové síle 0,1 M. Odebírají se vzorky a měří se absorbance metoprololu při 274 nm v 1 cm kyvetě. Množství uvolněného metoprololu se stanoví porovnáním s absorbancí standardního roztoku metoprololu ve stejném mediu, jaké se užívá v uvolňovacích pokusech. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4

Podíl, uvolněný z tablet

Čas (hod.)	1	2	4	6	8	10	12	16	20
% uvolněno	0	18	31	47	66	79	88	95	98

Porovnání s výsledky uvolňování z pelet (Tabulka 3, roztok C) ukazuje velmi dobrou shodu mezi těmito dvěma profily uvolňování a ukazuje, že je možno slisovat pelety na tablety, aniž by se změnil profil modifikovaného uvolňování.

Příklad 8

Čištění smíšené disperze dialýzou

Směsi disperzí Eudragit® NE30D (Röhm Pharma) a Kollicoat® SR30D (BASF), obsahující 30 % hmotnostních Eudragitu® NE30D a 70 % hmotnostních Kollicoatu® SR30D, se dialyzují s použitím membrán Spectra/Por® Dialysis proti vodě (kvalita ELGA). Doba dialýzy, množství dialyzované směsi disperzí a objem vody se v různých pokusech poněkud liší v důsledku různých rozměrů membrán při použití různých hodnot molekulového cut-off. Směrodatné podmínky jsou udány níže ve výsledcích. Celkový obsah pevných složek ve směsích se stanoví vysušením známého množství dialyzované disperzní směsi a zvážením. Koncentrace NF100 v disperzi NE30D se stanoví UV-spektroskopií při 276 nm. Koncentrace SDS a PVP v disperzi Kollicoat se stanoví elementární analýzou (obsah síry v SDS = 11,1 % hmotnostních, obsah dusíku v PVP = 12,6 % hmotnostních) a/nebo technikou LC-MS (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry).

Výsledky jsou uvedeny v tabulce I.

Tabulka I

Analýza dialyzovaných disperzí

Číslo dialýzy	D1 - 4,7 ^{a)}	D2 - 4,4 ^{a)}
Molekulový cut-off	14 000 D	100 000 D
Celkový obsah	21,2 % hmotn. ^{b)} (29,8 % hmotn.) ^{c)}	17,3 % hmotn. ^{b)} (29,8 % hmotn.) ^{c)}
Koncentrace NF 100	0,24 % hmotn. ^{d)} (0,45 % hmotn.) ^{c)}	0,28 % hmotn. ^{d)} (0,45 % hmotn.) ^{c)}
Koncentrace SDS	0,04 % hmotn. ^{d)} (0,14 % hmotn.) ^{c)}	0,007 % hmotn. ^{d)} (0,14 % hmotn.) ^{c)}
Koncentrace PVP	2,0 % hmotn. ^{d)} (2,2 % hmotn.) ^{c)}	1,3 % hmotn. ^{d)} (2,2 % hmotn.) ^{c)}

^{a)} Čísla udávají počet výměn vody a počet dnů dialýzy;

^{b)} Celkový obsah pevných složek po dialýze;

c) Očekávaná koncentrace v nedialyzované směsi použitých dvou disperzí;

d) Výsledky z elementární analýzy nebo UV, nebo LC-MS; korigováno na zředění z 29,8 % na 21,2 respektive 17,3 %.

Je zřejmé, že dialýzou se v konečné disperzi sníží množství stabilizátorů, vnesených v komerčních disperzích Eudragit® NE30D a Kollicoat® SR30D.

Příklad 9

Příprava volných filmů z dialyzovaných disperzí

Volné filmy (10 x 10 cm²) z disperzí D1 a D2 z příkladu 8 se připraví nalitím přibližně 10 ml každé disperze do teflonových forem. Formy se pak umístí do klimatizované komory při 25°C a 60 % relativní vlhkosti po dobu 19 hodin, aby došlo k vysušení a tvorbě filmu. Pro srovnání se rovněž připraví volný film z nedialyzované disperze (D0). Složení filmů F0, F1 a F2, připravených z disperzí D0, D1 a D2, se vypočte ze známých koncentrací stabilizátorů a z celkových obsahů v disperzích, jak je uvedeno výše v tabulce I. Výsledky jsou uvedeny v tabulce II, která rovněž obsahuje výsledky elementární analýzy volných filmů co se týče obsahu SDS a PVP.

Tabulka II

Obsah ve filmech pro studium permeability

Film	F0	F1	F2
NF100	1,5 % hmotn. ^{a)}	0,80 % hmotn. ^{a)}	0,94 % hmotn. ^{a)}
SDS	0,47 % hmotn. ^{a)} 1,7 % hmotn. ^{b)}	0,13 % hmotn. ^{a)} <0,45 % hmotn. ^{b)}	0,02 % hmotn. ^{a)} <0,45 % hmotn. ^{b)}
PVP	8,1 % hmotn. ^{a)} 6,2 % hmotn. ^{b)}	6,7 % hmotn. ^{a)} 5,8 % hmotn. ^{b)}	4,4 % hmotn. ^{a)} 3,4 % hmotn. ^{b)}

a) Očekáváno z analýzy použitých disperzí (viz tabulku I);

b) Z elementární analýzy.

Je zřejmé, že množství stabilizátorů o nízké molekulové hmotnosti, NF100 (molekulová hmotnost ~ 4000 D) a SDS (molekulová hmotnost ~ 300 D), se podstatně sníží ve srovnání s filmem F0, připraveným z nedialyzované směsi disperzí. (Elementární analýza SDS je narušena přítomností síry, která je se vši pravděpodobností přítomna ve formě iniciátoru polymeračního pochodu).

Příklad 10

Permeabilita volných filmů

Kousky filmů F0, F1 a F2, připravených podle příkladu 9, se připevní v difúzních kyvetách, sestávajících ze dvou kyvet, oddělených testovaným filmem (Hjärtstam, Thesis, Chalmers University of Technology, Göteborg 1998). Do donorového oddílu se přidá malé množství triciované vody a z receptorové kyvety se v určitých časových intervalech odebírá malé množství vody a analyzuje se ve scintilačním detektoru. Permeabilita filmu pro vodu se vypočte ze směrnice závislosti transportované značené vody na čase. Pro vyhodnocení stability filmu se kousky membrán také ponechají v exsikátoru při laboratorní teplotě a 60%ní relativní vlhkosti po dobu dvou týdnů před provedením měření.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce III.

Tabulka III

Permeabilita pro vodu u filmů bezprostředně po přípravě a po dvou týdnech

Film	F0	F1	F2
$P(10^{-12} \text{m}^2/\text{s})$: nový film	19,6	9,8	2,6
$P(10^{-12} \text{m}^2/\text{s})$: po 2 týdnech	10,4 (-47 %)	7,0 (-29 %)	2,4 (-7 %)

Je zřejmé, že efektivnější dialýza (vyšší molekulární cut-off dialyzačních membrán) vede k nižší permeabilitě filmu. Rovněž snížení permeability filmu s časem je menší u filmů, připravených z dialyzovaných disperzí.

Příklad 11

Příprava potahovaných pelet metoprololsukcinátu

Částice metoprololsukcinátu (frakce o velikosti 0,40-0,63 mm) se potáhnou filmem disperze D2. Před potahováním se disperze zředí vodou, aby celkový obsah pevného podílu byl přibližně 14 % hmotnostních. Disperze se nastříká na částice v laboratorním fluidním přístroji Wurster. Podmínky potahování jsou následující:

Hmotnost částic	200 g
Potahovací roztok	~340 g
Rychlost postřiku	4,6 g/min
Tlak rozprašovacího vzduchu	2,5 bar
Průtok vzduchu	35 m ³ /hod
Vstupní teplota vzduchu	50°C
Výstupní teplota vzduchu	28°C

Výsledek: Uvedený postup není provázen žádnými problémy, jako je například slepování pelet.

Příklad 12

Uvolňování metoprololu z potahovaných pelet

Uvolňování metoprololu z pelet o hmotnosti přibližně 100 mg, zhotovených podle příkladu 11, se vyhodnocuje v rozpouštěcím přístroji USP No.2 (rotující lopatka) při rychlosti 100 ot/min. Jako testovací medium se použije 500 ml fosfatového pufru, pH 6,8, o iontové síle 0,1 M. Teplota lázně se

nastaví na 37°C. Vzorky se odebírají k analýze (měří se absorbance metoprololu při 274 nm v 1 cm kyvetě). Množství uvolněného metoprololu se stanoví porovnáním s absorbancí standardního roztoku metoprololu za použití stejného media, jaké se používá v uvolňovacích pokusech. Pokusy se provádějí s čerstvými peletami (0 týdnů) a s peletami uchovávanými v exsikátoru při laboratorní teplotě a 60%ní relativní vlhkosti po dobu dvou týdnů před měřením.

Výsledky jsou shrnuty v tabulce IV.

Tabulka IV

Množství metoprololu, uvolněného z potahovaných pelet

Čas (hod.)	1	2	4	6	8	10	12	16	20
% uvolněno - 0 týdnů	12	18	26	34	41	48	54	70	84
% uvolněno - 2 týdny	9	14	22	31	37	44	51	66	80

Je zřejmé, že uvolňování metoprololu je téměř konstantní v celém studovaném časovém intervalu (0 - 20 hodin). U pelet, studovaných po dvou týdnech po přípravě, byl pozorován jen malý pokles v uvolněném množství ve srovnání s peletami, studovanými ihned, což je ve shodě s malým poklesem permeability, nalezeným v příkladu 10. Rychlost uvolňování byla rovněž stejná v čase „0 týdnů“ a v čase „2 týdny“.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Kompozice potahového filmu, vhodná pro použití při potahování farmaceutických formulací, umožňujících modifikované uvolňování, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sestává z disperze, obsahující:

- a) akrylový polymer,
- b) vinylacetátový polymer, a
- c) kapalinu, obsahující vodu.

2. Kompozice potahového filmu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje d) stabilizátor.

3. Potahový film, pokrývající farmaceutické jádro, přičemž jádro sestává z farmakologicky aktivní složky a popřípadě jednoho nebo několika farmaceuticky přijatelných excipientů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

- a) akrylový polymer, a
- b) vinylacetátový polymer.

4. Potahový film podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje c) stabilizátor.

5. Potahový film podle nároku 4, nebo potahová kompozice podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že stabilizátor má molekulovou hmotnost nižší než 15 kD a jeho celkové množství je menší než 4 % hmotnostní akrylového polymeru a/nebo jeho celkové množství je nižší než 0,5 % hmotnostních vinylacetátového polymeru.

6. Farmaceutická formulace pro modifikované uvolňování, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

- a) farmaceutické jádro, obsahující farmakologicky aktivní složku a popřípadě jeden nebo několik farmakologicky přijatelných excipientů, a
- b) potahový film, sestávající z:
 - i) akrylového polymeru, a
 - ii) vinylacetátového polymeru,

příčemž potahový film je deponován z kapaliny, obsahující vodu.

7. Formulace podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje iii) stabilizátor.

8. Formulace podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že stabilizátor má molekulovou hmotnost nižší než 15 kD a jeho celkové množství je nižší než 4 % hmotnostní akrylového polymeru a/nebo jeho celkové množství je nižší než 0,5 % hmotnostních vinylacetátového polymeru.

9. Farmaceutická formulace pro modifikované uvolňování, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmakologicky aktivní složku ve formě množství částic, které popřípadě obsahují jeden nebo několik farmaceuticky přijatelných excipientů, přičemž každá z částic je potažena potahovým filmem jak je definován v kterémkoliv z nároků 3, 4 nebo 5.

10. Formulace podle kteréhokoliv z nároků 6, 7, 8 nebo 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmakologicky aktivní složka vykazuje aktivitu při terapii kardiovaskulárních onemocnění.

11. Formulace podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmakologicky aktivní složka je beta-blokující adrenergické činidlo.

12. Formulace podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmakologicky aktivní složka je metoprolol nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

13. Formulace podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v ní sůl metoprololu je vinanová, sukcinátová, fumarátová nebo benzoátová sůl.

14. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kapalinou je voda.

15. Kompozice, potahový film nebo formulace jak jsou nárokovány v kterémkoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že akrylový polymer je ethylakrylát/methylmetakrylátový kopolymer.

16. Kompozice, potahový film nebo formulace jak jsou nárokovány v kterémkoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že akrylový polymer je dodán v přípravku Eudragit® NE30D a/nebo Kollicoat® EMM30D.

17. Kompozice, potahový film nebo formulace jak jsou nárokovány v kterémkoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vinylacetátový polymer je dodán v přípravku Kollicoat® SR30D.

17.07.03

18. Kompozice, potahový film nebo formulace jak jsou nárokovány v kterémkoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hmotnostní poměr akrylového polymeru a vinylacetátového polymeru v potahovém filmu je od 20/80 do 80/20.

19. Způsob přípravy kompozice potahového filmu podle nároku 1 nebo 2 nebo podle kteréhokoliv z nároků 15 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se spolu smísí disperze akrylového polymeru a disperze vinylacetátového polymeru v teplotním rozmezí 0 až 100°C.

20. Způsob přípravy potahového filmu podle nároku 3, 4 nebo 5 nebo kteréhokoliv z nároků 15 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se odstraní kapalina z kompozice podle nároku 1 nebo kteréhokoliv z nároků 15 až 18.

21. Způsob přípravy formulace jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 6 až 13 nebo 15 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmaceutické jádro se potáhne kompozicí potahového filmu jak je definována v kterémkoliv z nároků 1, 2 nebo 3, nebo v kterémkoliv z nároků 13 až 15.

22. Způsob přípravy formulace jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 6 až 13 nebo 15 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství částic se potáhne kompozicí potahového filmu jak je definována v nároku 1 nebo nároku 2 nebo v kterémkoliv z nároků 15 až 18.