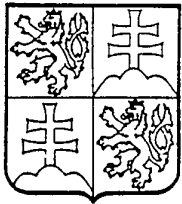


POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

274 431



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

(21) PV 4011 - 88.P
(22) Přihlášeno 09 06 88
(30) Právo přednosti od 11 06 87 US
(061 925)

(40) Zveřejněno 14 08 90
(45) Vydáno 31 12 92

(11)

(13) B2

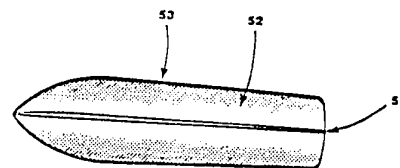
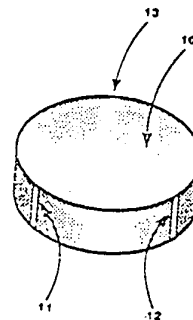
(51) Int. Cl.⁵
A 61 K 9/52
A 61 K 9/56
A 61 K 9/58

(72) Autor vynálezu RANADE GAUTAM RAMCHANDRA, EAST LYME,
CONNECTICUT (US)

(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK,
NEW YORK (US)

(54) Způsob řízení uvolňování jedné nebo většího počtu účinných látek
do tekutého prostředí

(57) Řešení se týká způsobu řízení uvolňování jedné nebo většího počtu účinných látek do tekutého prostředí v podstatě stálou rychlostí, z prostředků obsahujících uvedenou látku v homogenně dispergovaném stavu, popřípadě s jednou nebo větším počtem pomocných látek inertní povahy, tvaru válcové tablety, nebo bolu, tím, že se pro řízení uvolňování účinné látky do prostředí použije obal nepropustný pro toto prostředí s odstranitelnými proužky, jejichž celková plocha tvoří 1 až 6 % plochy povrchu prostředku.



Vynález se týká způsobu řízení uvolňování jedné nebo většího počtu účinných látek do tekutého prostředí v podstatě stálou rychlostí, z prostředků obsahujících uvedenou látku v homogenně dispergovaném stavu, popřípadě s jednou nebo větším počtem pomocných látek inertní povahy, tvaru válcové tablety nebo bolu, vyznačující se tím, že se pro řízení uvolňování účinné látky do prostředí použije obalnepropustný pro toto prostředí s odstranitelnými proužky, jejichž celková plocha tvoří 1 až 6 % plochy povrchu prostředku.

Prostředek, z něhož by bylo možno řízeně uvolňovat účinnou látku, například léčivo, deodorant nebo čisticí prostředek pomalou rychlostí do plynného nebo kapalného prostředí byl dlouho cílem výzkumů, zvláště v těch případech, kdy mělo jít o tabletu pro řízené uvolňování léčiv in vivo do biologické kapaliny, například kapaliny v zažívacím ústrojí.

V US patentovém spisu 3 113 076 (1963 - Jacobs) se popisuje způsob, při němž se účinná látka mísí s vhodným nosičem a pak se vytlačují tablety. Účelem tohoto způsobu je získat tablety s přibližně stejným vnějším a "vnitřním" povrchem, přičemž vnitřní povrch se získává tvorbou otvoru nebo otvorů. Jakmile dochází k rozpuštění zevního pláště, plocha se zvětšuje, kdežto při rozpuštění vnitřního pláště se plocha snižuje. Tím se dosáhne toho, že rychlost rozpouštění účinné látky bude poměrně stálá až do úplného rozpouštění celého prostředku. Ve své nejjednodušší formě má tableta podle uvedeného patentového spisu tvar válce, přičemž stejné plochy vnitřního povrchu se dosahuje tvorbou řady válcových otvorů, jejichž osa je rovnoběžná s osou zevního válce a dále tímto způsobem vznikají mnohočetné otvory na každém konci zevního válce. Příbuzné, avšak složitější řešení, při němž se bere do úvahy vliv difuze na vnitřním povrchu je řešení podle US patentového spisu č. 3 851 648 (1974 - Brooke). Jde o válcovitou nádobku, uzavřenou na obou koncích s dutinou tvaru úseku válce s otvorem ve formě štěrbin, která je rovnoběžná s osou válce a ústí na jeho zevním povrchu. Toto řešení bylo také popsáno v publikaci Brooke a další, J. Pharm. Sci., 66, str. 159 až 162 (1977). Při praktickém použití je možno tímto prostředkem dosáhnout řízené rychlosti uvolňování, která je na počátku poměrně vysoká, jak je uvedeno v publikaci Lipper a další, J. Pharm. sci., 66, str. 163 až 1964 (1977). Navrhuje se implantace tohoto prostředku v tělesných dutinách, nenavrhuje se však použít tohoto prostředku ve formě běžné tablety nebo tímto způsobem tablety vyrábět. Mimoto obsahuje uvedený prostředek vnitřní prostor, který je z části nebo zcela naplněn účinnou složkou, která se dostává uvedenou štěrbinou na povrch prostředku.

Nyní bylo prokázáno, že je možno získat prostředek pro řízené uvolňování jedné nebo většího počtu účinných látek do plynného nebo kapalného prostředí při v podstatě stálé rychlosti (nulového řádu) tak, že tento prostředek obsahuje homogenně dispergovanou látku, popřípadě s inertními pomocnými látkami, má v podstatě tvar válcové tablety nebo bolu s v podstatě nepropustnou stěnou nebo povlakem, přičemž tato stěna nebo povlak jsou ve tvaru proužků odstraněny na postranní stěně prostředku.

Předmětem vynálezu je tedy způsob řízení uvolňování jedné nebo většího počtu účinných látek do tekutého prostředí v podstatě stálou rychlostí, z prostředí obsahujících uvedenou látku v homogenně dispergovaném stavu, popřípadě s jednou nebo větším počtem pomocných látek inertní povahy, tvaru válcové tablety nebo bolu, vyznačující se tím, že se pro řízení uvolňování účinné látky do prostředí použije obal nepropustný pro toto prostředí s odstranitelnými proužky, jejichž celková plocha tvoří 1 až 6 % plochy povrchu prostředku.

Výhodným tvarem prostředku s řízením uvolňování podle vynálezu je nízký válec s konvexním dnem a konvexní horní částí. Jde zvláště o válcovou tabletu nebo bolus s více než jedním proužkem odstraněné stěny nebo povlaku na postranní válcové stěně uvedené tablety nebo bolu, přičemž šířka těchto proužků může být stejná nebo různá.

V dalším výhodném provedení může prostředek obsahovat biologicky účinnou látku. Zvláště výhodné jsou v tomto případě látky s antibiotickým nebo farmakologickým účinkem nebo látky, které snižují nepříjemný pach.

Prostředkem s řízením uvolňování podle vynálezu může být také bolus, určený pro perorální podání do bachoru přežvýkavců, v němž se udržuje delší dobu za současného uvolňování účinné látky v podstatě stálou rychlostí (nulového řádu), po další časové období, uvedený prostředek obsahuje účinnou látku nebo účinné látky, homogenně dispergované v matrici a uložené v obalu, který je v podstatě nepropustný nebo v nepropustné stěně prostředku, přičemž na straně tohoto bolu je část stěny nebo povlaku odstraněna ve formě proužků.

Výhodný je bolus, který obsahuje morantel nebo jeho sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska jako účinnou složku.

Podle dalšího provedení může mít prostředek tvar tablety pro perorální podání u savce, přičemž tato tableta uvolňuje do kapaliny v trávicí soustavě tohoto savce farmaceuticky účinnou látku v podstatě stálou rychlostí (nulového řádu) po delší časové období, tato látka je v prostředku homogenně dispergována, popřípadě spolu s jedním nebo větším počtem pomocných látek, přijatelných z farmaceutického hlediska a tyto složky jsou uloženy ve stěně, která je v podstatě nepropustná nebo jsou povlečeny v podstatě nepropustným povlakem až na to, že na straně tablety je stěna nebo povlak odstraněna ve tvaru jednoho nebo většího počtu proužků.

Ve výhodném provedení prostředku běží o tablety, které obsahují jako účinnou látku prostředek, snižující krevní tlak. Zvláště vhodnou látkou pro toto použití je prazosin, nifedipin, trimahosin a doxazosin.

Výhodné je také to provedení, v němž účinnou složkou v tabletě je látka, potlačující úzkost. Z této skupiny jsou zvláště výhodnými sloučeninami hydroxyzin a sertralin.

Výhodné jsou také tablety s účinnou složkou s bronchodilatačním účinkem. Zvláště výhodnou sloučeninou s touto účinností je pirbuterol.

V dalším výhodném provedení prostředku s řízením uvolňování podle vynálezu obsahuje tableta jako účinnou látku hypoglykemickou sloučeninu. Zvláště výhodnou látkou je glipizid.

Dále jsou výhodné také tablety, které obsahují jako účinnou látku sloučeniny, tišící kašel a podobně. Zvláště vhodnými látkami pro toto použití jsou maleáty bromfeniraminu, dexbromfeniraminu a chlorfeniraminu, hydrochloridy fenylefedrinu a pseudoefedrinu a cetirizin.

Prostředky jsou určeny pro použití ve "fluidním" prostředí; čímž se rozumí kapalně nebo plynně prostředí, pod pojmem "v podstatě nepropustná stěna nebo povlak" se rozumí jakýkoliv materiál, který brání prostupu obsahu tablety nebo obklopující kapaliny nebo plynu stěnou nebo povlakem a pod pojmem "látka, účinná z farmaceutického hlediska" se rozumí například analgetika, anorektika, anthelmintika, entibakteriální látky, látky s protikřečovým účinkem, antifungální látky, antidepressivní látky, antibiotika, antihistaminika, protivředové látky, látky, snižující krevní tlak, bronchodilatační látky, látky, potlačující imunologickou odpověď, inhibitory aldoseduktázy, protizánětlivé látky a látky, snižující hladinu cukru v krvi, vynález však nemá být omezen na použití těchto látek. Tyto látky je možno užit i jednotlivě nebo ve směsi v prostředku podle vynálezu. Z anthelmintik je možno užit například morantel, pyrantel, oxantel, piperazin, diethylkarbamazin, levamisol, tetramisol a hygromycin B, z antibakteriálních látek včetně sulfonamidů může jít o sulfadiazin, sulfanilamid, sulfathiazol, sulfamethazin, sulfaguanidin a sulfapyridin, z tetracyklinů může jít o 5-oxytetracyklin, chlortetracyklin, doxycyklin a o Mannichovy báze, odvozené od těchto látek, z penicilinových derivátů může jít o ampicillin, a penicilin G, z aminoglykosidů je možno užit neomycin, streptomycin, apramycin, bacitracin ve formě zinečnaté soli nebo soli s kyselinou methylsalicylovou, z makrolidních antibiotik může jít o erythromycin, oleandomycin a tylosin, růstové látky typu antibakteriálních sloučenin, jako avoparicin, polymyxin, linkomycin, bambamycin a efrotomycin, růstové látky typu hormonů včetně diethylstilbestrolu, zearalanolu a melengestrol acetátu, antiparazitické látky, například amprolium, živné sloučeniny, například soli hořčičku, selenu nebo mědi, vitaminů, například

thiaminhydrochlorid, molluscicidní látky, například N.tritylmorfin, a látky proti nadýmání, například ethoxyláty alkoholu a poly(oxyethylen)-poly(oxypropylen)-poly(oxyethylen)-polymery, například poloxalen.

Na obr. 1 je znázorněn pohled na tabletu podle vynálezu, připraveném na běžném tabletovacím stroji a pak povlečené, načež byl povlak odstraněn ve formě proužků na postranní stěně tablety.

Na obr. 2 je znázorněn pohled na bolus podle vynálezu, připravený běžným způsobem a opatřený povlakem, načež byl povlak odstraněn po stranách bolu ve formě proužků.

Na obr. 3 a 4 jsou znázorněny různé příčné řezy bolu z obr. 2. Na obr. 3 je znázorněn bolus válcovým kovovým jádrem a je naznačena poloha proužků odstraněného povlaku na postranní stěně bolu. Na obr. 4 je znázorněn podobný bolus, jehož jádro má tvar šestibokého hranolu, znázorněna je také poloha proužků odstraněného povlaku na zevní stěně bolu.

Na obr. 5 je znázorněn pohled se strany na bolus s jádrem typu šestibokého hranolu, znázorněna je také poloha proužků povlaku, odstraněného ze zevní stěny bolu. Je zřejmé, že proužky byly odstraněny ve stejných odstupech.

Na obr. 6 je znázorněn pohled na bolus, který byl vyroben stejným způsobem jako bolus na obr. 2, povlak je však odstraněn ve směru proužků, které směřují po povrchu bolu tak, že svírají pravý úhel k podélné ose bolu. Do středu bolu je možno užít těžší jádro v případě potřeby.

Na obr. 7 je znázorněn pohled na bolus, připravený stejným způsobem jako bolus na obr. 5, přičemž povlak je odstraněn v proužcích, které svírají ostrý úhel s podélnou osou bolu.

Na obr. 8 až 10 je znázorněna rychlost uvolňování účinné látky z tablet a bolů, připravených dále ve specifických příkladech provedení.

Na obr. 11 a 12 je znázorněn pohled se strany a koncový pohled na stroj, užívaný k odstranění povlaku ve formě proužků.

Při praktickém provedení je možno zajistit prostředkem podle vynálezu stejné výhody jako při použití dalších známých prostředků, provedených prostředků podle vynálezu je však daleko jednodušší. Důležitou výhodou, kterou je možno získat při použití prostředku podle vynálezu je téměř stálá rychlost (nulového řádu) uvolňování účinné složky po celou dobu uvolňování.

Velkou výhodou prostředků podle vynálezu je jednoduchost jejich přípravy. V případě, že prostředkem je bolus nebo běžná tableta tvaru válce nebo velmi nízkého válce, smísí se účinná složka nebo složky s inertními pomocnými látkami a získaná směs se zpracuje do příslušného tvaru při použití běžných tabletovacích lisů nebo běžných forem pro odlévání bolů.

Použitím inertních složek a pomocných látek napomáhá zpracování tablet nebo bolů do příslušného tvaru a napomáhá také řízení rychlosti uvolňování účinné látky nebo účinných látek z prostředků. Inertní složka se může rozpouštět a současně se může rozpouštět také účinná složka, nebo mohou inertní složky vytvářet nerozpustnou matici, která udržuje tvar prostředku, zatímco se účinná složka uvolňuje. Inertní složkou tohoto typu může být například ethylvinylacetát nebo ethylcelulóza. Částí neúčinné složky bolu může být kromě svrchu uvedených látek také jádro z kovu, obvykle z oceli. Toto jádro se užívá proto, aby bylo možno zajistit delší dobu pobytu bolu v bachoru nebo čepci přežvýkavce a aby nedocházelo k předčasnému vyloučení bolu. V případech, kde se považuje za nevhodné použití kovového jádra, je možno toto jádro nahradit keramickým jádrem nebo jiným materiálem s vysokou specifickou hmotností.

Po získání tablet nebo bolu požadovaného tvaru je možno nanést povlak běžným způsobem. Je možno užít nejrůznější nepropustné povlaky, například ethylenvinylacetát.

Po povlečení tablety se z její postranní stěny odstraní proužek nebo proužky povlaku. V případě, že se odstraňuje více než jeden proužek, měly by odstupy mezi těmito proužky být stejné. Například tableta, znázorněná na obr. 1 je opatřena v podstatě nepropustnou stěnou nebo povlakem 10 až na proužky 11, 12 a 13, v nichž je odstraněn povlak na postranní stěně této tablety, proužky jsou od sebe stejně vzdáleny.

Na obr. 2 je znázorněn bolus, vyrobený a povlečený běžným způsobem, povlak 22 byl pak odstraněn ve formě proužků 20 a 21, uložený na postranní stěně bolu. Jak již bylo uvedeno, vzdálenost mezi proužky je stejná. Aby bylo možno zabránit předčasnému odstranění bolu ze zažívací soustavy zvířete, například regurgitací, je výhodné zatížit bolus těžším jádrem. Tímto jádrem může být ocelový válec nebo tyčinka, uložená v podélné ose prostředku. Příčný řez tyčinkou může být válcový, například na obr. 3 je znázorněn příčný řez bolem s tyčinkou 32 válcového tvaru, uloženou ve středu prostředku, přičemž účinná látka vytváří okolo této tyčinky válcovitou slupku. Na obr. 3 jsou rovněž znázorněny odstraněné proužky 33 stěny nebo povlaku, které jsou uloženy na postranní stěně bolu a jsou od sebe stejně vzdáleny. Tvar jádra se může měnit. Na obr. 4 je znázorněn příčný řez prostředkem podle vynálezu ve formě bolu, jehož jádro, obklopené slupkou válce je tvořeno tyčinkou 42 se šestibokým příčným průřezem.

V tomto případě jsou odstraněné proužky stěny nebo povlaku uloženy ve stejné vzdálenosti od sebe ve středu stěny šestiúhelníku, tvořeného příčným průřezem šestiboké tyčinky. Obdobně bolus se čtyřbokým jádrem tvaru čtverce může být opatřen čtyřmi odstraněnými proužky stěny nebo povlaku válce, přičemž tyto proužky jsou uloženy ve stejné vzdálenosti od sebe vždy nad středem stran čtverce, tvořeného průřezem čtyřbokého jádra.

Takto získaný válcový prostředek může mít také odlišný průřez na jednom a na druhém svém konci. Příkladem tohoto prostředku může být prostředek, který je znázorněn na obr. 5 při pohledu se strany. Tento prostředek 53 byl vyroben běžným způsobem a opatřen povlakem 52. Tento povlak 52 je na zevní stěně prostředku 53 odstraněn ve formě proužku 51. Vzhledem ke tvaru celého prostředku 53 je odstraněný proužek o něco širší na širším konci prostředku 53 a pak se zužuje směrem k té straně prostředku 53, která má menší příčný průřez. Úprava šířky proužku tvaru prostředku 53 dovoluje prodlouženou dobu řízeného uvolňování účinné látky příslušnou rychlostí (nulového řádu) z prostředku 53.

Proužek nebo proužky povlaku je tedy možno s prostředky podle vynálezu odstraňovat rovnoběžně s podélnou osou prostředku, je však možno je odstraňovat i jiným způsobem při zachování vhodné rychlosti uvolňování účinné látky z prostředku. Na obr. 6 je znázorněn bolus, podobný bolus z obr. 2, s povlakem 62, který je odstraněn v řadě proužků 61, které jsou uloženy na povrchu bolu v pravém úhlu vzhledem k podélné ose prostředku. V případě, že se odstraňuje více než jeden proužek, měly by tyto proužky mít od sebe stejnou vzdálenost. Podobně na obr. 7 je znázorněn tentýž bolus s povlakem 72, který je částečně odstraněn ve formě proužků 71, které jsou tvořeny v ostrém úhlu vzhledem k podélné ose bolu. V případě, že se odstraňuje více než jeden proužek, měly by tyto proužky opět mít od sebe stejnou vzdálenost.

Jak již bylo uvedeno, je možno udělit prostředkům podle vynálezu nejrůznější tvary, přičemž účinná složka se obvykle důkladně promísí s běžnými, obvykle z farmaceutického hlediska přijatelnými pomocnými látkami, takže vznikají buď prostředky, které se celé rozpustí v případě, že se nosič rozbíjí nebo rozpouští současně s účinnou složkou, nebo vznikají prostředky, obsahující matrici, z níž se účinná látka dostává difúzí do obklopujícího prostředí, zatímco matrice zůstává neporušená. Pomocné látky, které se obvykle užívají k tomuto účelu, jsou například laktosa, sacharosa, mléčnan vápenatý, stearan hořečnatý, ethylcelulosa a kopolymery ethylenu s vinylacetátem.

Vytvořené tablety nebo boly je popřípadě možno povlékat lisováním způsobem podle publikace Ellis a další, kap. 10, v "Tablet Coating", v publ. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman a další, eds. Lea and Febiger, 1970, str. 207, a následující, získají se tablety a boly válcového až bubnového tvaru tak, jak jsou znázorněny na obr. 1 až 7. K tomuto účelu se obvykle užívá povlaků, které jsou v podstatě nepropustné pro obsah prostředku i pro tekutinu v zaživací soustavě. Je možno užít celou řadu povlakových materiálů a průnik vody povlakem je možno snížit na co nejnižší míru volbou správné tloušťky povlaku. Je také možno použít povlakových materiálů, které se v biologickém prostředí postupně v delším časovém období rozpadají. Při provádění pokusu se povlak obvykle vytvářel tak, že prostředek byl opakovaně ponořován do těkavého organického rozpouštědla, v němž byl rozpuštěn příslušný polymer, například kopolymer ethylenu a vinylacetátu.

V posledním stupni výroby prostředku podle vynálezu se odstraňuje část v podstatě nepropustné stěny nebo povlaku ve formě proužků tak, jak bylo svrchu popsáno. Toto odstraňování je možno jednoduše provést vyříznutím těchto proužků ručně, avšak v průmyslovém měřítku se toto odstraňování ve formě proužků provádí odpovídajícím zařízením, laserem nebo vodou pod vysokým tlakem.

Příslušné zařízení, kterým je možno odstraňovat proužky povlaků z prostředků podle vynálezu je znázorněno na obr. 11 a 12. Na obr. 11 je toto znázornění provedeno při pohledu se strany, takže je možno pozorovat vibrační přívodní pás 94, na němž se pohybují povlečené prostředky 92 na tři pásy 91 a 97 (znázorněné), které jsou poháněny znázorněným motorem 99 a podloženy podložkou 98. Při postupném pohybu prostředků 92 se tyto prostředky 92 postupně dostávají do styku se třemi řezacími prostředky 93 a 95 (znázorněné), které jsou poháněny motorem 96 (znázorněným), přičemž řezací nástroje řezacích prostředků se otáčejí proti směru pohybu prostředků 92.

Na obr. 12 je znázorněn pohled na koncovou část řezacího zařízení, kde je možno pozorovat vibrační přívodní pás 81, pásy 82, 85 a 88, poháněné motorem 87 (znázorněným), dále obsahuje tato část tři řezací prostředky 83, 86 a 90, poháněné motorem 89 (znázorněným). Je znázorněna poloha zařízení 84 vzhledem k řezacím nástrojům a pásům.

Toto řezací zařízení může odstraňovat povlak na postranní stěně prostředku podle vynálezu na třech místech, která jsou od sebe stejně vzdálena. Podobný typ řezacího zařízení je možno použít k tvorbě menšího nebo většího počtu proužků na postranní stěně prostředku podle vynálezu, jak bylo uvedeno svrchu.

Šířka odstraňovaného proužku nebo proužků povlaku se může měnit. Při tvorbě širších proužků se uvolňuje do obklopující kapaliny větší množství účinné látky a účinná látka se tedy uvolňuje rychleji. I když se může měnit šířka jednotlivých proužků na prostředky podle vynálezu, zůstává rychlost uvolňování z takto upraveného prostředku podle vynálezu stále nulového řádu. Poměr šířky proužku odstraněného povlaku nebo odstraněné stěny k obvodu prostředku podle vynálezu se může pohybovat v rozmezí 1: 16 až 1: 100.

Jak již bylo uvedeno, v případě, že se odstraní více než jeden proužek povlaku nebo stěny prostředku podle vynálezu, mohou nebo nemusí mít tyto proužky stejnou šířku. Mimoto, jak je znázorněno na obr. 5, může se šířka téhož proužku postupně měnit od jedné strany prostředku podle vynálezu na druhou stranu tohoto prostředku. Při tom je možné volit šířku tohoto proužku v jeho průběhu v závislosti na průměru prostředku podle vynálezu v jeho jednotlivých částech.

Hotové prostředky podle vynálezu byly zkoušeny in vitro na rychlost nulového řádu uvolňování účinné látky, jak bude dále podrobněji uvedeno v jednotlivých příkladech. Výsledky pokusů in vitro jsou v dobré shodě s rychlostí uvolňování účinných látek in viro tak, jak byla prokázána například měřením koncentrace účinné látky v krevním seru po delší období po požití prostředku podle vynálezu.

V případě, že se bolus podle vynálezu užije k podání účinné látky nebo účinných látek přežvýkavcům, jde obvykle o bolus pro dlouhodobější podání, například dva týdny nebo déle v bachoru nebo čepci přežvýkavce, prostředek se podává perorálně běžným způsobem. Bolus je uspořádán tak, aby jeho rozměr dovozoval zavedení do bachoru a čepce jícnem, v bachoru nebo čepci je pak udržován buď svou hmotností nebo tak, že po svém podání změni svůj tvar.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady, které však nejsou určeny k omezení vynálezu, neboť je zřejmé, že by bylo možné navrhnout celou řadu dalších provedení, které by rovněž spadaly do oboru vynálezu.

Příklad 1

Tablety s obsahem moranteltartrátu s rychlostí uvolňování účinné látky nulového řádu

Prostředek A

Tableta s obsahem moranteltartrátu a kopolymeru ethylenu a vinylacetátu v hmotnosti poměru 50 : 50 s celkovou hmotností přibližně 119 mg byla povlékána kopolymerem ethylenu a vinylacetátu tím způsobem, že byla ponořována do 10% roztoku kopolymeru ethylenu a vinylacetátu v toluenu celkem třikrát, při teplotě 55 °C, přičemž tableta byla usušena pokaždé před dalším ponořením. Povlak na straně tablety, jehož tloušťka byla přibližně 2,5 mm při průměru tablety 9 mm, tento povlak byl odstraněn ve formě proužků s délkou 2,5 mm a šířkou 1 mm ve dvou polohách, které ležely přesně proti sobě při použití skalpelu.

Pak bylo stanoveno uvolňování moranteltartrátu z tablety in vitro jako funkce času. Pokus byl prováděn ve vodě při teplotě 40 °C. Množství moranteltartrátu, uvolněné v daném časovém období bylo stanoveno přímou spektrofotometrií v ultrafialovém světle při použití odebraného povrchu vzorku vody.

Výsledky tohoto pokusu jsou uvedeny na obr. 8 na přímce A.

Prostředek B

Svrchu uvedený pokus byl ještě jednou opakován s tím rozdílem, že byly odstraněny čtyři proužky na čtyřech místech postranního povrchu tablety. Dva z těchto proužků byly široké 1 mm a dlouhé 2,5 mm a byly uloženy diametrálně proti sobě. Druhé dva proužky byly široké 0,15 mm a dlouhé 2,5 mm a byly rovněž uloženy diametrálně proti sobě o 90° vzhledem k prvním dvěma proužkům.

Výsledky uvolňování moranteltartrátu z tohoto prostředku jsou znázorněny na přímce B na obr. 8.

Příklad 2

Disky s obsahem moranteltartrátu a uvolňování účinné látky z těchto disků (nulového řádu)

Dva disky, sestávající z moranteltartrátu s kopolymerem ethylenu a vinylacetátu ve hmotnostním poměru 50 : 50 při průměru disku 25 mm a tloušťce 0,75 mm, byly povlékány způsobem, uvedeným v příkladu 1. Na prvním disku byl povlak odstraněn na pěti místech ve stejných vzdálenostech. Šířka odstraněných proužků byla přibližně 2 mm, jejich délka odpovídá tloušťce disku. Povlak na druhém disku byl odstraněn podobným způsobem ze šesti míst, ležících od sebe ve stejné vzdálenosti na obvodu disku.

Uvolňování moranteltartrátu bylo měřeno stejným způsobem jako v příkladu 1. Výsledky jsou znázorněny na obr. 9, přičemž výsledky pro disk s povlakem, odstraněným na pěti místech jsou znázorněny přímkou 1 a výsledky pro disk, jehož povlak byl odstraněn na šesti místech, jsou znázorněny v průběhu přímky 2.

Příklad 3

Rychlost uvolňování (nulového řádu) moranteltartrátu z bolu

Pět bolů bylo připraveno při použití lisovací formy, střed bolu byl tvořen šestibokou tyčinkou o délce 10 cm a šířce 9 mm, byly obsahovaly směs moranteltartrátu a kopolymeru ethylenu a vinylacetátu ve hmotnostním poměru 50 : 50. Boly byly povlékány ponořováním do 10% roztoku kopolymeru ethylenu a vinylacetátu v toluenu. Boly byly ponořeny třikrát, přičemž mezi dvěma ponořeními byl bolus pokaždé usušen.

Každý bolus obsahoval přibližně 36,5 g svrchu uvedené směsi.

Z každého bolu byly odstraněny proužky povlaku na šesti místech. Šířka proužků byla přibližně 2 mm, délka proužku odpovídala délce bolu. Proužky byly odstraňovány ve stejných vzdálenostech vždy proti středu strany šestiboké tyčinky, tvořící jádro bolu. Konce bolu byly utěsněny, aby nedocházelo ke ztrátě účinné látky dvěma povlaky kopolymeru ethylenu a vinylacetátu.

Pak byly boly zkoušeny stejným způsobem jako v příkladu 1 na uvolňování moranteltartrátu. Výsledky jsou znázorněny na obr. 10.

Příklad 4

Bolus s řízeným uvolňováním terramycinhydrochloridu (rychlost nulového řádu)

Bolus, sestávající ze směsi terramycinhydrochloridu a kopolymeru ethylenu a vinylacetátu ve hmotnostním poměru 50 : 50 byl připraven způsobem podle příkladu 3 s tím rozdílem, že místo jádra z nerezové oceli bylo užito válcové jádro z plastické hmoty.

Takto získaný bolus byl opatřen povlakem kopolymeru ethylenu a vinylacetátu tak, že byl ponořen do 10% roztoku kopolymeru ethylenu a vinylacetátu v toluenu. Prostředek byl do tohoto roztoku ponořen celkem třikrát, přičemž před dalším ponořením byl vždy usušen.

Povlak byl odstraněn na šesti místech po straně bolu ve stejných vzdálenostech od sebe. Každý proužek měl šířku 2 mm a délku 10 cm, tj. odpovídající délce bolu.

Konce bolu byly utěsněny dvojitým ponořením do svrchu uvedeného roztoku kopolymeru ethylenu a vinylacetátu.

Bolus obsahoval 42,57 g svrchu uvedené směsi terramycinhydrochloridu a kopolymeru.

Příklad 5

Deodorant pro použití do zásobníku na pleny

Způsobem podle příkladu 1 se připraví velká tableta o průměru přibližně 65 mm a tloušťce 25 mm, tableta sestává ze směsi p-dichlorbenzenu a polyethylenglykolu se střední molekulovou hmotností 1000 v hmotnostním poměru 60 : 40, tableta se povléká ponořováním do

kopolymeru ethylenu a vinylacetátu. Pak se ve čtyřech polohách odstraní proužky povlaku na postranní stěně tablety, proužky mají šířku 1,5 mm a délku 25 mm. Proužky jsou od sebe stejně vzdáleny. Tento prostředek je možno užít k odstranění zápachu ve vzdušném prostoru zásobníku na použité plenky, kde je účinný po dobu několika dnů až několika týdnů.

Příklad 6

Tablety s obsahem benzoátu sodného s rychlostí uvolňování této látky nulového řádu

Tablety s hmotností 350 mg, sestávající ze 30 % benzoátu sodného, 45 % ethylcelulosity, 24,5 % laktosy, sušené rozprašováním a 0,5 % hmotnostních stearanu hořečnatého se povléká ponořováním do roztoku kopolymeru ethylenu a vinylacetátu, tableta se ponoří třikrát a před dalším ponořením se nechá uschnout. Pak se odstraní uvedený povlak ve formě tří proužků o šířce 1 mm nestejně vzdálenosti po straně tablety. Při zkoušení tablety způsobem, popsaným v příkladu 1 bylo možno prokázat, že se benzoát sodný z tablety uvolňuje stálou rychlostí (nulového řádu).

Příklad 7

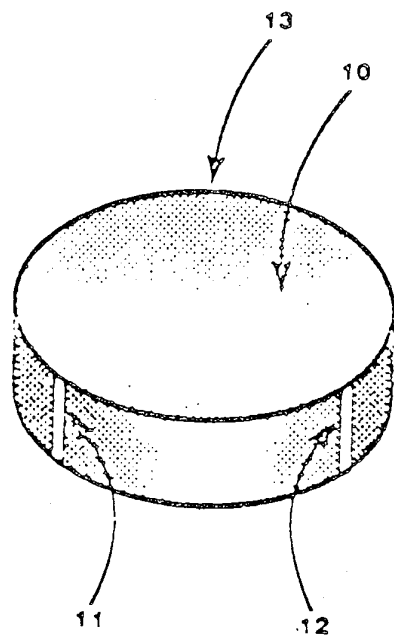
Prostředek s obsahem látek, usmrcujících zárodky pro použití v nádržce na vodu (WC)

Způsobem podle příkladu 1 se připraví tableta s průměrem 7,5 cm a tloušťkou 5,6 cm, tableta sestává ze směsi O-fenylfenolu a p-dioxanonu v hmotnostním poměru 1 : 10. Tato tableta se povléká kopolymerem ethylenu a vinylacetátu, načež se odstraní pět proužků povlaku se šířkou 1,5 mm a délkou 25 mm se strany tablety ve stejných vzdálenostech.

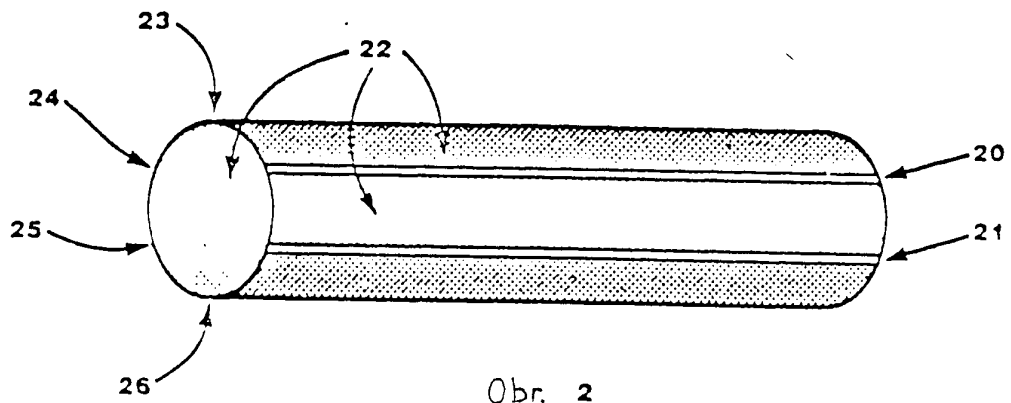
Tableta se užívá v zásobníku vody, kde účinně hubí veškeré zárodky při běžném užívání po několik týdnů.

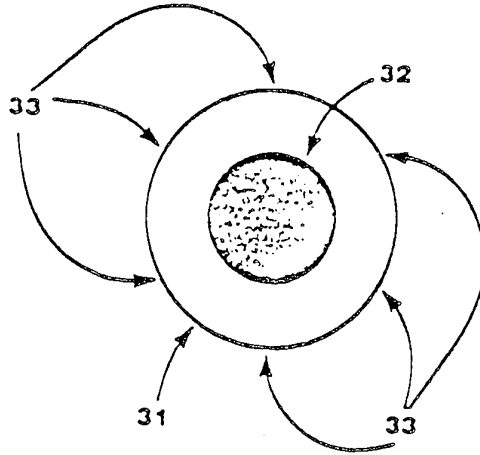
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob řízení uvolňování jedné nebo většího počtu účinných látek do tekutého prostředí v podstatě stálou rychlostí, z prostředků obsahujících uvedenou látku v homogenně dispergovaném stavu, popřípadě s jednou nebo větším počtem pomocných látek inertní povahy, tvaru válcové tablety nebo bolu, vyznačující se tím, že se pro řízení uvolňování účinné látky do prostředí použije obal nepropustný pro toto prostředí s odstranitelnými proužky, jejichž celková plocha tvoří 1 až 6 % plochy povrchu prostředku.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ze strany prostředku odstraňuje více než jeden proužek stěny nebo povlaku.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že šířka odstraněných proužků je stejná nebo různá.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako materiálu pro povlak užije ethylenvinylacetátu.

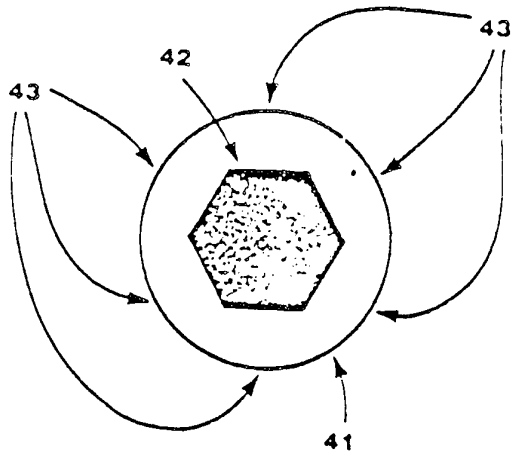


Обр. 1

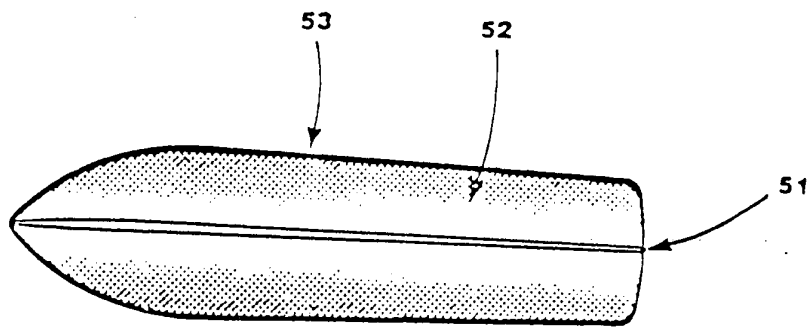




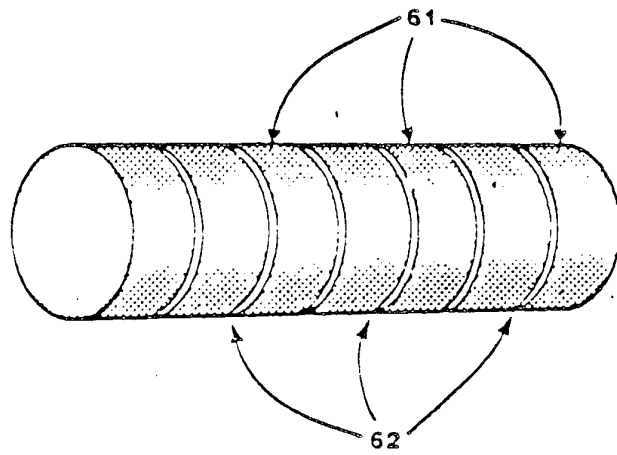
Obr. 3



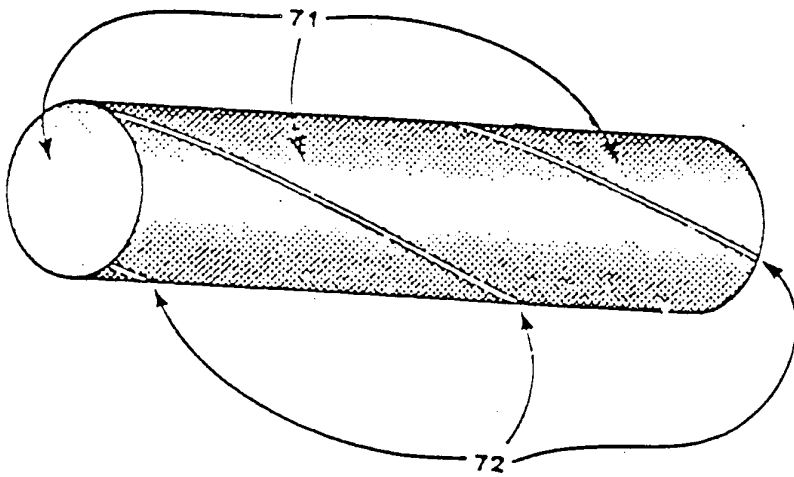
Obr. 4



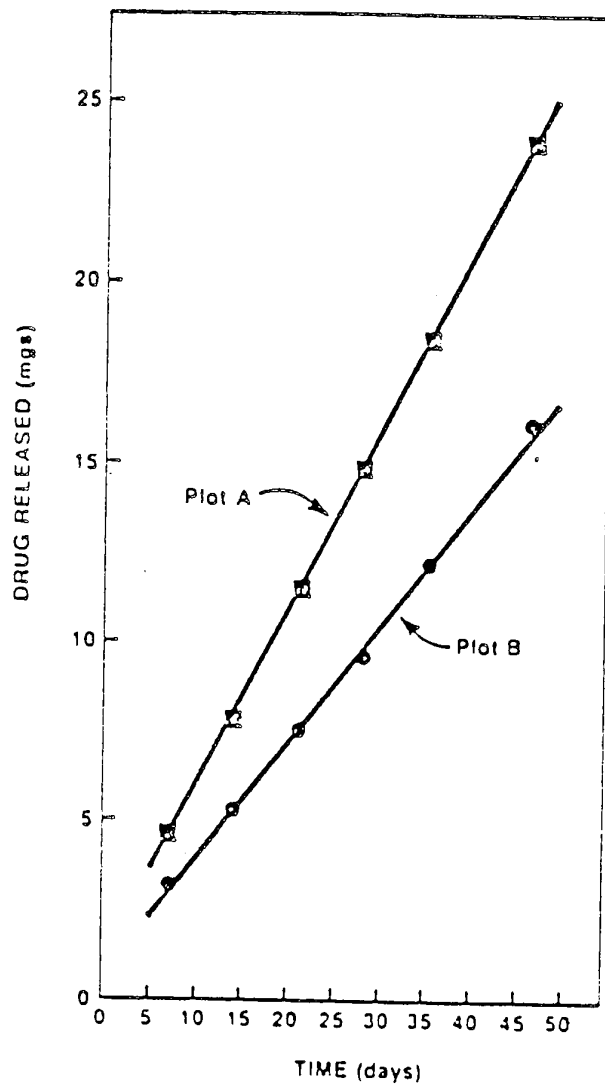
Obn. 5



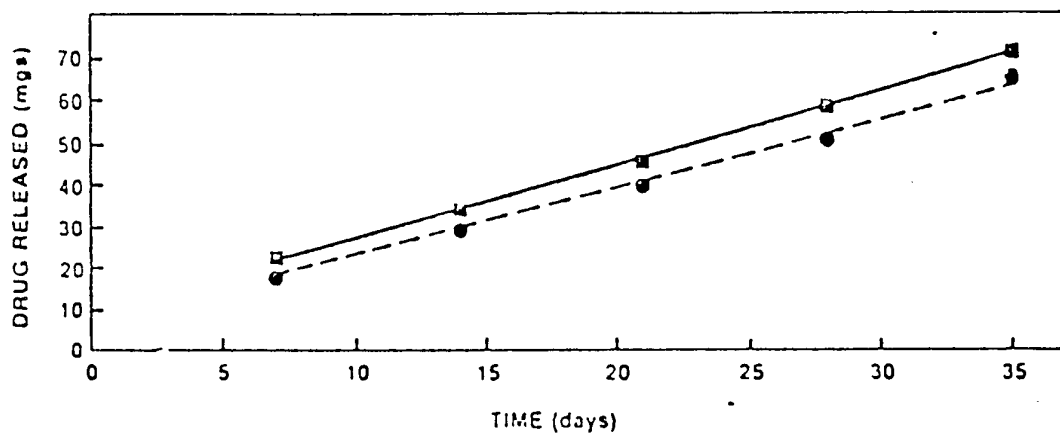
Obr. 6



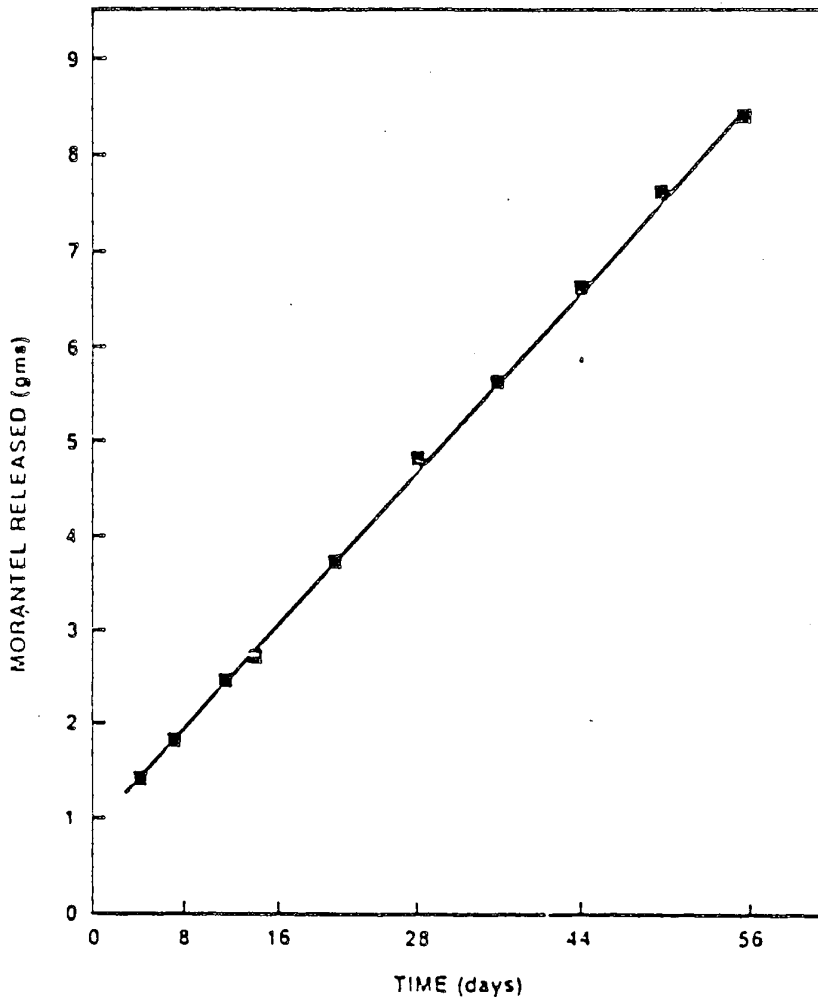
Obt. 7



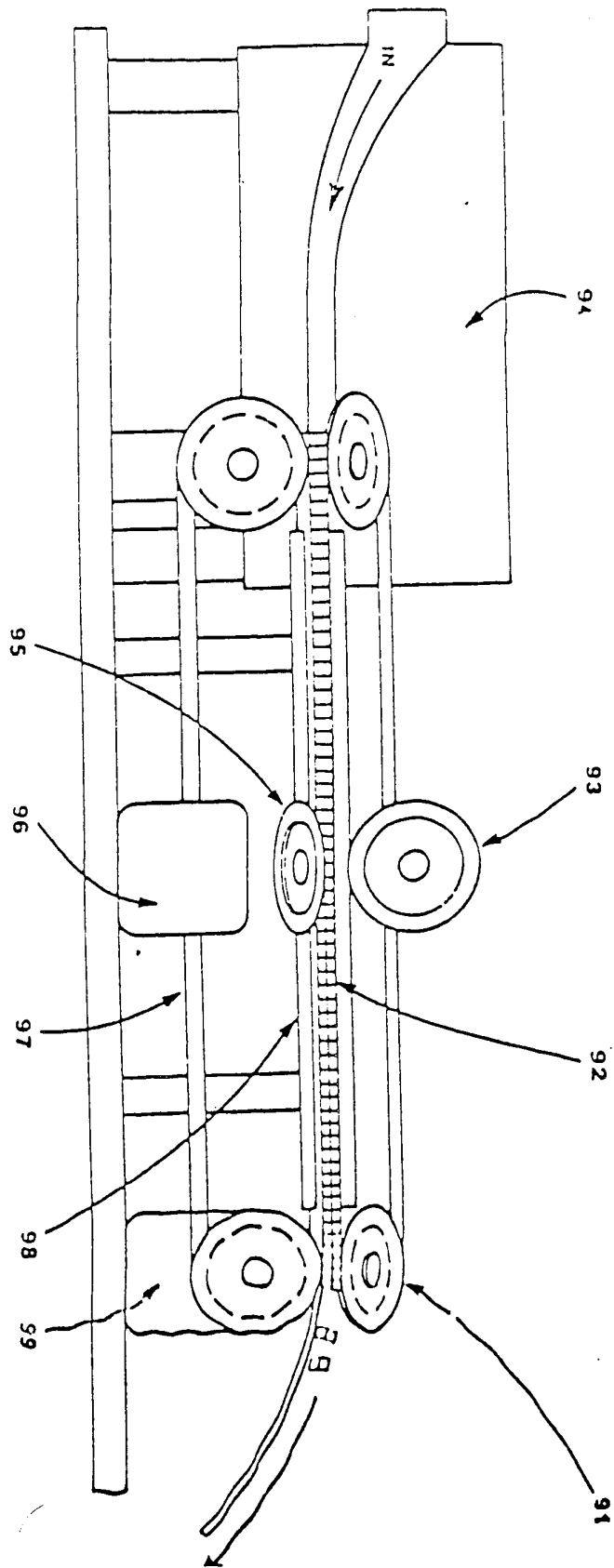
Obt. 8



Obn. 9



Oct. 10



Obn. 11

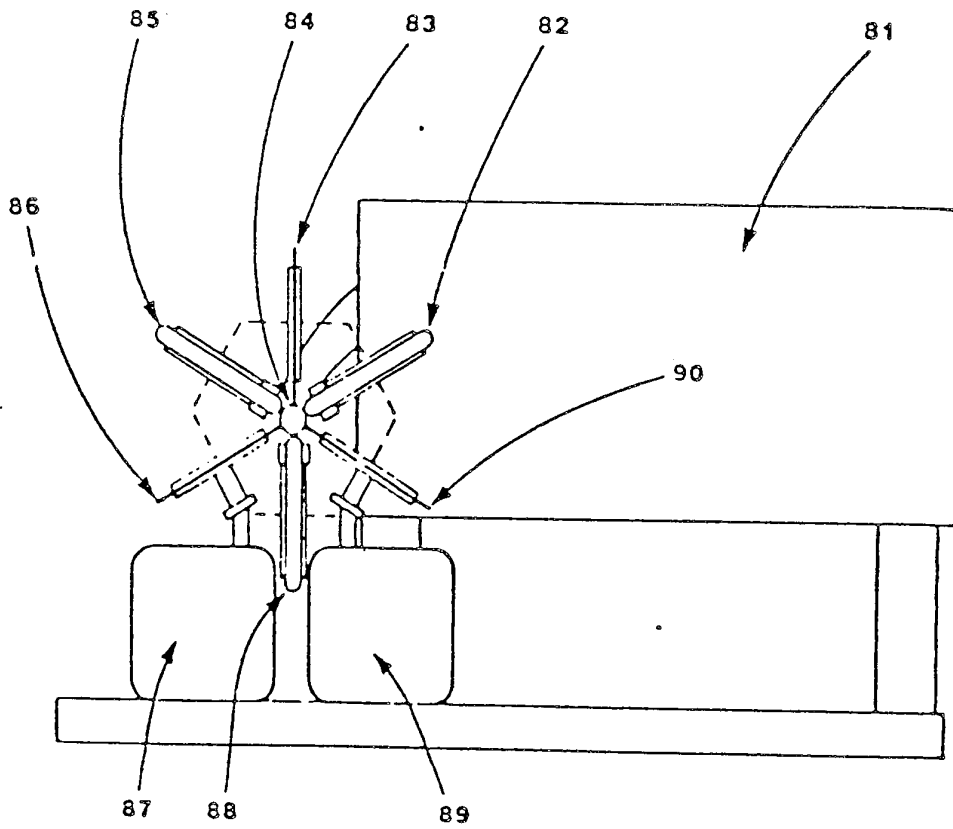


Fig. 12