

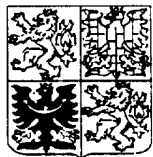
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 645

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3086-96**

(22) Přihlášeno: **19. 04. 95**

(30) Právo přednosti:
22. 04. 94 DK 94/468

(40) Zveřejněno: **16. 04. 97**
(Věstník č. 4/97)

(47) Uděleno: **20. 03. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 05. 98**
(Věstník č. 5/98)

(86) PCT číslo: **PCT/DK95/00163**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/28918**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/36

A 61 K 31/34

A 61 K 47/38

(73) Majitel patentu:

A/S GEA FARMACEUTISK FABRIK,
Frederiksberg, DK;

(72) Původce vynálezu:

Pedersen Soren Bols, Hvidovre, DK;
Gebhardt-Hansen Knud Erik, Birekrod, DK;
Kann Helle, Frederiksberg, DK;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název vynálezu:

Tablety s obsahem ranitidinu a způsob
výroby povlaku

(57) Anotace:

Ranitidinová tableta s obsahem alespoň 30 % hydrochloridu ranitidinu má povlak zahrnující hydroxypropylmethylcelulózu a ethylcelulózu ve vzájemném poměru mezi 10:1 a 1:2. Povlak je vyráběn nanesením a vysušením roztoku sloučenin povlaku ve vodném 72,5 až 82,5 % (hmotn. %) alkoholu.

CZ 283 645 B6

Tablety s obsahem ranitidinu a způsob výroby povlakuOblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká ranitidinových tablet s obsahem alespoň 30 % hydrochloridu ranitidinu, majících rovněž povlak, obsahující hydroxypropylmethylcelulózu, stejně jako způsobu výroby požadovaného povlaku při výrobě těchto ranitidinových tablet.

10

Dosavadní stav techniky

Opatřovat farmaceutické tablety, určené k orálnímu podávání, povlakem, ať už dražováním, nebo pomocí techniky pokrývání filmem, tj. postupem, podobným nástřikovému (sprejovému) nanášení, je obvyklé.

15

Předkládaný vynález se týká použití druhé z uvedených technik u tablet, obsahujících hydrochlorid ranitidinu.

20

Obvyklý povlak tablet pro orální podávání plní několik účelů. Patří k nim: zlepšení vizuálního vzhledu tablet, což znamená barvy, lesku apod., odstranění nežádoucího zápachu nebo chutě enkapsulací (zapouzdření) aktivních složek, majících zmíněné nepříjemné vlastnosti, snížení drhnutí (tření) na sliznici hrdla a hltanu, aby se tablety lépe polykaly. Povlečení se rovněž používá k ochraně aktivních složek tablet vůči vlhku a světlu, aby se zvýšila skladovatelnost tablet oddálením poklesu aktivity a možného odbarvování, zapříčiněných vlhkem a světlem.

25

Je však důležité, aby ochrana tablet vůči okolním podmínkám, zabezpečovaná povlečením tablety, nebyla tak účinná, že by se snížila biologická dostupnost podávaných léčiv na jakýkoli základní rozsah vlivem prevence nebo oddálení rozpadu tablety ve střevu, nebo prevencí či oddálením rozpuštění aktivní složky tablet do trávicích tekutin.

30

Ranitidin, mající název dle IUPAC N-[2-[[[5-(dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl]-thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin, je antagonist H₂ receptorů, široce používaný k léčbě žaludečních vředů. Používá se jako hydrochloridová sůl a převážně se podává ve formě tablet pro orální použití.

35

Aktivita ranitidinu má takovou úroveň, že ranitidinové tablety jsou vhodně prodávány s obsahem hydrochloridu ranitidinu od přibližně 100 mg do několika stovek miligramů. To znamená, že je žádoucí, aby množství pomocných látek a adjuvantních látek bylo v tabletách udržováno na poměrně nízké úrovni, umožňující se vyhnout přílišné velikosti tablet a tedy obtížnému polykání. Z téhož důvodu se dává přednost tomu, aby hydrochlorid ranitidinu představoval alespoň 30 % tablety.

40

Vzhledem ke skutečnosti, že ranitidin je hygroskopický a je znehodnocován vlhkostí a světlem, přičemž klesá jeho aktivita a dochází ke ztrátě barvy, existuje zde zvláštní potřeba účinného povlečení tablet s obsahem hydrochloridu ranitidinu.

45

Ovšem hydrochlorid ranitidinu má vlastnosti, které činí obtížným jeho pokrytí účinně chránícím povlakem, který by nesnižoval jeho biologickou dostupnost.

50

Je to pravděpodobně způsobeno tím, že hydrochlorid ranitidinu, vzhledem ke své velmi vysoké rozpustnosti ve vodě a v mnoha organických kapalinách, proniká naneseným povlakem během jeho sušení a také následně působením vzdušné vlhkosti. Množství hydrochloridu ranitidinu,

kteře proniká povlakem nebo právě vstupuje do povlaku, bude podléhat rychlému odbarvení vlivem světla a vlhkosti.

5 Obvyklou možností, jak snížit uvedené obtíže s povlékáním tablet hydrochloridu ranitidinu, by bylo snížení nežádoucího působení hydrochloridu ranitidinu použitím většího množství inertních pomocných látek ve skladbě tablety. Vzhledem k dříve zmíněné snaze udržet množství hydrochloridu ranitidinu na hodnotě alespoň 30 % však tato možnost není komerčně přijatelná.

10 Povlékání ranitidinových tablet tedy zahrnuje zvláštní obtíže. Ve zveřejněné dánské patentové přihlášce č. 2337/89 bylo navrženo řešit některé z problémů, týkajících se povlékání tablet hydrochloridu ranitidinu, využitím hydroxypolymethylcelulóze povlaku, obsahujícího triacetin jako plastifikační činidlo. Triacetin je plastifikační činidlo, které již dříve nalezlo obecné použití v tabletových povlacích, rovněž společně s hydroxypropylmethylcelulózou.

15 Povlaky hydrochloridranitinových tablet, uváděné v uvedené patentové přihlášce, však měly některé nevýhody a totéž se, do určité míry, týká i způsobů povlékání, uváděných v dané přihlášce.

20 Prvotně je to způsobeno skutečností, že hydroxypropylmethylcelulóza bez podstatného obsahu dalších polymerů, vytvářejících filmy, tvoří povlakový film, který je pro vodní páru a pro hydrochlorid ranitidinu spíše propustný. Hydrochlorid ranitidinu může pronikat povlakem a dosáhnout až na jeho povrch, kde bude znehodnocován a odbarvován, pokud není povlak dostatečně silný k vyrovnání této propustnosti.

25 Proto jsou povlaky, používané podle uvedené patentové přihlášky u tablet, poměrně silné, odpovídající takovému množství povlakového polymeru, které představuje 2,1-5,0 a lépe 3,0-4,0 hmotnostních dílů na 100 hmotnostních dílů tablety.

30 Uvádí se, že tento povlak podle dřívějšího stavu techniky může být nanášen buď jako vodný roztok, nebo jako výhradně organický roztok s následným odpařením rozpouštědla.

Ovšem vzhledem k současným požadavkům na ochranu přírodního prostředí může být jen těžko uvažováno použití čistě organických rozpouštědel a zvláště chlorovaných uhlovodíků, jak je navrhováno ve zmíněné patentové přihlášce.

35 Při vytváření povlaku za použití roztoků s podstatným obsahem vody je problematické nanesení zvláště silných vrstev, přinejmenším za použití celulózových derivátů.

40 Je to dáno skutečností, že technika, používaná k rozprášení (atomizaci) takových roztoků, zahrnuje určitá omezení, týkající se nejvyšší možné viskozity roztoku. Znamená to, že obsah sušiny pevných látek v roztocích je omezen a proto je, pokud má být nanesen dosti silný povlak, požadováno odpaření podstatného množství vody.

45 Vzhledem k dobře známému poměrně značnému teplu, nutnému k odpaření vody, bude za mírných podmínek sušení mezi jiným nezbytné i poměrně dlouhé působení na tablety. V důsledku toho se postup povlékání stane pomalým a kapacita daného zařízení bude nízká. Kromě toho se stává, že takové poměrně silné povlaky, vytvořené sušením vodných roztoků, často dostatečně nepřiléhají k povrchu hydrochloridranitinových tablet, zejména pokud nebyl postup prováděn dostatečně pomalu.

50 Problém, působený průstupem hydrochloridu ranitidinu povlakovým filmem, může být v zásadě řešen povlečením jádra tablety v prvním kroku tenkou vrstvou ethylcelulózy v rozpouštědle na bázi chlorovaných uhlovodíků a poté, po odpaření rozpouštědla, nanesením vodného roztoku

hydroxypropylmethylcelulózy v kroku druhém, přičemž tento roztok může dále obsahovat nezbytná barviva, plastifikační činidla a jiné obvyklé adjuvantní látky.

5 Z hlediska ochrany prostředí je ovšem první krok takového postupu, vyžadující použití chlorovaných uhlovodíků, nežádoucí, a kromě jiných problémů je důsledkem vysoké rozpustnosti hydrochloridu ranitidinu ve vodě. Díky své vysoké rozpustnosti se bude tableta hydrochloridu ranitidinu po spolknutí normálně rozpouštět směrem od povrchu a nebude se nadouvat (bobtnat), neboť koncentrovaný roztok hydrochloridu ranitidinu na povrchu tablety bude zdržovat další pohyb vody do jádra. Z toho důvodu nebudou obvyklá činidla v tabletách, 10 působící jejich nadouvání, ve styku s takovým množstvím vody, které je nezbytné k vyvolání nadouvání (bobtnání) tablet.

To znamená, že ethylcelulózový film by měl být na jedné straně tak hustý, aby zabraňoval vniknutí vody do jádra během nanášení hydroxypropylmethylcelulózového filmu z vodného roztoku, ale na druhé straně by neměl být tak hustý, aby zabraňoval vodě pronikat filmem během 15 krátké doby, tj. 15 až 30 sekund, v množství dostatečném k uvolňování povlaku z jádra tablety. Pokud se film stane zásadně hustším, výsledkem může být snadno tableta, uvolňující opožděně aktivní složku, což není žádoucí vzhledem k možnosti značných rozdílů v biologické dostupnosti tablety.

20 Takové dvojstupňové povlékání má tedy nejen nevýhody v použití chlorovaných uhlovodíků, nežádoucích z důvodů ochrany prostředí a jejich požadavků, ale je také obtížné k provádění a kontrole.

25 Podstata vynálezu

Nyní vyšlo najevo, že použitím povlakového materiálu, jehož jedinou nebo hlavní složkou polymeru, vytvářejícího film, je kombinace hydroxypropylmethylcelulózy (jak je definována 30 níže) a ethylcelulózy (jak je definována níže), mohou být splněny výše uvedené požadavky na tabletový povlak hydrochloridranitinových tablet za použití menší tloušťky povlaku, než jaká je obvyklá u povlaků podle zveřejněné dánské patentové přihlášky č. 2337/89. Současně může být i způsob povlékání prováděn bez obtíží.

35 Vynález není omezen žádnou speciální teorií, proč jsou dosahovány překvapivé výsledky, ale předpokládá se, že ethylcelulóza činí povlak méně proniknutelným pro vodní páru a poskytuje lepší odolnost vůči průstupu hydrochloridu ranitidinu vrstvou, než je tomu při nanesení vrstvy samotné hydroxypropylmethylcelulózy. Současně skutečnost, že povlak je slabší než hydroxypropylmethylcelulózový povlak podle předchozích znalostí, znamená, že biologická dostupnost 40 není zhoršena vzhledem k tomu, co se týkalo dřívějších povlaků.

Ranitidinová tableta podle vynálezu je tedy charakterizována tím, že povlak zahrnuje hydroxypropylmethylcelulózu a ethylcelulózu ve vzájemném hmotnostním poměru od 10:1 do 1:2. Tento hmotnostní poměr pak s výhodou činí 4:1 až 1:1, typicky 2:1.

45 Uvažována je taková hydroxypropylmethylcelulóza, která ve vodném roztoku 2 hmotnostních % při 20 °C vykazuje viskozitu mezi 2 a 18 mPa a lépe mezi 4,0 a 7,2 mPa. Zvláště upřednostňovaným preparátem je hydroxypropylmethylcelulóza 2910, která je definována jako propylen-glykolether methylcelulózy, obsahující alespoň 7,0 % a nejvýše 12,0 % hydroxypropoxylových skupin a alespoň 28,0 % a nejvýše 30,0 % methoxylových skupin, počítáno vzhledem k suchému 50 základu.

Uvažovaná ethylcelulóza je ethyletherem celulózy, který po sušení během 2 hodin při 100 °C obsahuje alespoň 44,0 % a nejvýše 51,0 % ethoxylových skupin.

Kromě uvedených celulózových derivátů může povlak obsahovat různé adjuvantní látky, které jsou v takových povlacích obvyklé, jako běžná plastifikační činidla, např. propylenglykol, triacetin, triethylcitrát a podobně, barviva a pigmentové přípravky obsahující zejména oxid titaničitý a oxid železa. Nadto mohou být jako plastifikační činidla nebo jako činidla působící proti tření použity rostlinný olej a/nebo další adjuvantní látky jako polyvinylpyrrolidon.

Tloušťka povlaku je s výhodou taková, aby odpovídala 1 až 2,5 % hmotnosti hydroxypropylmethylcelulózy + ethylcelulózy, počítané na hmotnost tablety, lépe pak 1,5 až 2 % hmotnosti a typicky 1,7 % hmotnosti. Povlaky o této tloušťce se ukázaly jako optimální, neboť jednoduchým a rychlým způsobem povlékání poskytují tabletám požadované vlastnosti, zvláště ochranu proti odbarvování při skladování, a nevytvářejí nežádoucí účinky vzhledem k biologické dostupnosti ranitidinu.

Vzhledem k tomu, že hydroxypropylmethylcelulóza a ethylcelulóza, jak byly definovány výše, mají dost odlišné charakteristiky rozpouštění, bylo by možné předpokládat, že tyto dvě látky nelze nanášet rozpuštěné v běžném rozpouštědle v koncentraci, dostatečné k zajištění nezbytného množství pigmentových látek, nutného k ochraně hydrochloridu ranitidinu proti světlu.

Ovšem ukázalo se, že při použití rozpouštědla, majícího pečlivě zvolený poměr alkoholu a vody, skládajícího se z vodného alkoholu, kde alkohol je zvolen z methanolu, ethanolu, normálního propanolu, isopropanolu a s výhodou je ethanolem, mohou být hydroxypropylmethylcelulóza a ethylcelulóza rozpuštěny v požadovaném poměru a požadované koncentraci, umožňující výrobu výše popsaného povlaku v jednom kroku a za použití běžné metody povlékání.

Vynález se dále týká způsobu výroby ranitidinových tablet podle vynálezu. Tento způsob je charakterizován tím, že je vyráběn roztok, obsahující 2,5 až 9 hmotn. % hydroxypropylmethylcelulózy a 1,5 až 6 hmotn. % ethylcelulózy ve vodném alkoholu, obsahujícím 72,5 až 82,5 hmotn. % alkoholu, zvoleného z methanolu, ethanolu, n-propanolu a isopropanolu, a který, pokud je to žádoucí, rovněž obsahuje v rozpuštěném nebo suspendovaném stavu obvyklá plastifikační činidla, barviva a pigmenty a jiné běžné adjuvantní látky. Roztok je nástřikově (sprejem) nanášen na tablety, obsahující hydrochlorid ranitidinu, které jsou udržovány v pohybu v proudu sušícího vzduchu při takové teplotě, že se vodný alkohol odpařuje.

Roztok je přednostně připravován s obsahem 7 až 15 hmotn. % hydroxypropylmethylcelulózy + ethylcelulózy ve vodném, přibližně 78% (hm. %) ethylalkoholu.

Způsob výroby může být prováděn za použití jakýchkoli běžných zařízení pro podobné účely. Zvláště vyhovující výsledky byly získány za použití zařízení, v nichž tablety ve fluidních podmínkách vykonávají vířivý pohyb při povlékání roztokem, který je rozprašován z dvojité proudové trysky.

Povlak, vyráběný způsobem podle tohoto vynálezu, bude obvykle dostatečně přilnavý k povrchu tablet hydrochloridu ranitidinu, zřejmě díky tomu, že poměrně malá tloušťka neumožňuje vznik výdutí (inkluzí) kapaliny nebo plynu mezi povrchem tablety a povlakem. Ovšem pro zajištění dostatečné přilnavosti rovněž v různých pracovních podmínkách je výhodné přidávat k roztoku, který bude nástřikově nanášen na tablety, povrchově aktivní látku. Přednost se dává látce Polysorbate 80.

Vynález je dále dokreslen pomocí následujícího příkladu provedení.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5

534 g ethylcelulózy (10 cpoise=1 Pa.s) bylo rozpuštěno v 13 289 g 99,9% (hm. %) ethanolu a ve výsledném roztoku pak bylo rozpuštěno 120 g polyvinylpyrrolidonu. Dále bylo přidáno 1066 g hydroxypropylmethylcelulózy a 533 g oxidu titaničitého a poté byly přidávány a vmíchávány následující sloučeniny v popsaném pořadí: 100 g Macrogolu 400 (polyethylenglykol, plastifikační činidlo), 200 g propylenglykolu (plastifikační činidlo), 100 g Polysorbatu 80 (povrchově aktivní látka) a 200 g oleje ze sojových bobů (plastifikační činidlo a látka, působící proti tření).

Následně bylo k míchané směsi přidáno 3858 g přečištěné vody k získání celkové dávky (vsádky) o hmotnosti 20 kg.

Směs byla 5 hodin protřepávána pomocí mechanického míchacího systému k zajištění úplného rozpuštění hydroxypropylmethylcelulózy.

Vypouklá, nepovlečená jádra hydrochloridranitinových tablet, každé s obsahem ranitidinu, odpovídajícím 150 mg volné báze, byla vyráběna běžným způsobem přidáním farmaceuticky vhodných adjuvančních látek ze skupiny pojiv, nadouvacích činidel a glazovacích činidel k dosažení hmotnosti jádra 230 mg/jádro.

800 g těchto jader bylo vloženo do povlékacího zařízení o kapacitě 1 kg a povlékací roztok byl nanášen dvoj Proudovou tryskou. Na každé jádro bylo nanášeno 8 mg sušiny pevných látek, odpovídající 1,9 dílu hmotnosti hydroxypropylmethylcelulózy + ethylcelulózy na 100 dílů hmotnosti tabletových jader.

Tabletová jádra byla opatřena vyraženými číslicemi a písmeny. Ty nebyly povlakem smazány, ale vyhlížely stejně ostře a snadno čitelně jako na nepovlečených jádrech.

Povlečené tablety nevykazovaly žádné odbarvování a udržely si stejný vzhled i po prodloužených obdobích uchovávání za normálních podmínek.

35

PATENTOVÉ NÁROKY

40

1. Tablety s obsahem ranitidinu, obsahující alespoň 30 % hydrochloridu ranitidinu a mající povlak s obsahem hydroxypropylmethylcelulózy, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jejich povlak obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu a ethylcelulózu ve vzájemném hmotnostním poměru od 10:1 do 1:2.

45

2. Tablety s obsahem ranitidinu podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že hmotnostní poměr hydroxypropylmethylcelulózy a ethylcelulózy je v rozmezí od 4:1 do 1:1.

50

3. Způsob výroby požadovaného povlaku při výrobě ranitidinových tablet, definovaných v nároku 1 či 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se vyrábí roztok, obsahující 2,5 až 9 % hmotn. hydroxypropylmethylcelulózy a 1,5 až 6 % hmotn. ethylcelulózy a volitelně, v rozpuštěné nebo suspendované formě, obvyklá plastifikační činidla, barviva a pigmenty a jiné běžné adjuvanční

látky, ve vodném alkoholu, obsahujícím 72,5 až 82,5 % hmotn. alkoholu, zvoleného z methanolu, ethanolu, n-propanolu a isopropanolu, a tento roztok se nástřikově nanáší na tablety, obsahující hydrochlorid ranitidinu, zatímco jsou udržovány v pohybu v proudu sušícího vzduchu při takové teplotě, že se vodný alkohol odpařuje.

5

4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se připravuje roztok, mající obsah hydroxypropylmethylcelulózy a ethylcelulózy rovnající se 7 až 15 % hmotn. ve vodném, přibližně 78% v % hmotn. ethylalkoholu.

10

5. Způsob podle nároku 3 nebo 4, **vyznačující se tím**, že se do roztoku začleňuje rovněž povrchově aktivní látka.

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že povrchově aktivní látkou je Polysorbate 80.

15

20

Konec dokumentu
