

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.01.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.01.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19901686**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 168

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/135

A 61 K 9/22

(71) Přihlašovatel:
GRÜENTHAL GMBH, Aachen, DE;

(72) Původce:
Bartholomäus Johannes Heinrich Dr., Aachen, DE;
Ziegler Iris Dr., Rott-Roetgen, DE;

(74) Zástupce:
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Retardované přípravky tramadolu s při
skladování stabilním profilem uvolňování a
způsob jejich výroby**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby retardovaného přípravku z tramadolu nebo jeho fyziologicky přijatelné soli s při skladování stabilním profilem uvolňování účinné látky, při kterém se přípravek účinné látky potáhne pomocí vodné disperse ethylcelulosity, která obsahuje alespoň jeden fyziologicky přijatelný lipofilní diester alifatické nebo aromatické dikarboxylové kyseliny se 6 až 40 uhlíkovými atomy a alifatického alkoholu s 1 až 8 uhlíkovými atomy jako změkčovaadlo a povlak se při potahování usuší při obvyklých teplotách, přičemž se bez následujícího temperování získá při skladování stabilní profil uvolňování účinné látky a popřípadě se pro zvýšení profilu uvolňování při teplotě vyšší než 35°C tak dlouho temperuje, až se získá zvolený, zvýšený profil uvolňování účinné látky. Dále se týká tohoto orálního retardovaného přípravku z tramadolu nebo jeho fyziologicky přijatelné soli s při skladování stabilním profilem uvolňování účinné látky.

SECRET

SECRET

SECRET

SECRET

SECRET

SECRET

SECRET

míněním, že takovéto povlaky po své výrobě většinou nezaručují při skladování stabilní profil uvolňování účinné látky. Takovéto ethylcelulosové povlaky jsou totiž známe tím, že mají sklon k takzvanému dodatečnému zfilmování, to znamená k přibývajícimu zpomalování uvolňování účinné látky během skladování. Aby se tento problém odstranil a dosáhlo se při skladování stabilního uvolňování účinné látky, doporučují se podle stavu techniky nákladné temperační procesy při zvýšené teplotě a popřípadě definované vlhkosti vzduchu, aby se tak dosáhlo během dnů namísto víceměsíčního skladování při skladování stabilního profilu uvolňování (EP-A-0 548 448, EP-A-0 630 646).

V US-A-5 645 858 bylo také navrženo opatřit multipartikulární tramadolový přípravek nabalovaných pelet více retardujícími povlaky z ethylcelulosy a takto získané potažené nabalované pelety účinné látky podrobit temperačnímu procesu po dobu jednoho dne při zvýšené teplotě, aby se dosáhlo stabilního profilu uvolňování.

Známé metody výroby retardujících povlaků z vodných dispersí ethylcelulosy mají proto nevýhodu v tom, že se teprve nákladnými temperačními procesy nebo teprve vícevrstevným nanesením v kombinaci s temperačním procesem dosáhne při skladování stabilního profilu uvolňování účinné látky tramadolu nebo tramadol-hydrochloridu.

Úkolem předloženého vynálezu tedy je dát k dispozici tramadolové přípravky, jejichž retardující ethylcelulosový povlak by měl přes nanesení z vodné ethylcelulosové disperse bezprostředně po své výrobě při skladování velmi stabilní profil uvolňování účinné látky, který se popřípadě podle požadavků může ještě zvýšit bez toho, že by byla ovlivněna

stabilita při skladování.

Podstata vynálezu

Podle předloženého vynálezu se toto podařilo vypracováním způsobu podle předloženého vynálezu, podle kterého se vyrobí výhodně multipartikulární, orální, retardovaný tramadolový přípravek z fyziologicky přijatelné soli tramadolu s při skladování stabilním profilem uvolňování účinné látky. Při tom se výhodně multipartikulární přípravek účinné látky potáhne pomocí vodné disperse ethylcelulosy, která obsahuje alespoň jeden fyziologicky přijatelný lipofilní diester alifatické nebo aromatické dikarboxylové kyseliny se 6 až 40 uhlíkovými atomy a alifatického alkoholu s 1 až 8 uhlíkovými atomy jako změkčovaadlo a povlak se usuší při obvyklých teplotách.

Překvapivě vykazují takto vyrobené retardované tramadolové přípravky již bezprostředně po své výrobě při skladování stabilní profil uvolňování účinné látky bez toho, že by bylo potřebné temperování, následující po obvyklém sušení. Retardované tramadolové přípravky, vyrobené podle předloženého vynálezu, vykazují takzvaný koalescentní ethylcelulosový povlak, u kterého jsou diskrétní ethylcelulosové částice spojené do jednoho potahu.

Retardované přípravky účinné látky podle předloženého vynálezu mají dále neočekávanou výhodu v tom, že se podle potřeby může zvýšit profil uvolňování účinné látky bez toho, že by došlo k ovlivnění stability při skladování zvýšeného profilu uvolňování účinné látky. Toto je umožněno tím, že se retardované přípravky účinné látky po své výrobě

tak dlouho temperují při teplotě vyšší než 35 °C , dokud se nedosáhne zvoleného zvýšeného profilu uvolňování.

Tramadol nebo výhodně jeho fyziologicky přijatelná sůl, jako je tramadol-hydrochlorid, se používá pro způsob podle předloženého vynálezu ve formě tablet, mikrotablet, granulátů, krystalů nebo pelet, jako jsou extrusní pelety nebo nabalované pelety, výhodně s velikostí 0,3 až 2,5 mm. Výroba takovýchto multipartikulárních substrátů je pro odborníky známá.

Pro výrobu retardujících povlaků se používají vodné disperse ethylcelulosity, mající koncentraci 3 až 35 % hmotnostních, výhodně 10 až 25 % hmotnostních ve vodě nerozpustné celulosity. Vodné disperse ethylcelulosity, které přicházejí v úvahu jako potahový materiál, obsahují alespoň jeden fyziologicky přijatelný lipofilní diester alifatické nebo aromatické dikarboxylové kyseliny se 6 až 40 uhlíkovými atomy, výhodně se 6 až 30 uhlíkovými atomy, obzvláště výhodně 10 až 16 uhlíkovými atomy a alifatického alkoholu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, výhodně se 2 až 6 uhlíkovými atomy a obzvláště výhodně se 2 až 5 uhlíkovými atomy, jako změkčovadlo. Výhodně se jako změkčovadlo použije dibutylftalát, diethylftalát, dibutylsebakát nebo diethylsebakát, obzvláště výhodně dibutylsebakát. Množství změkčovadla činí 5 až 50 % hmotnostních, výhodně 10 až 40 % hmotnostních a obzvláště výhodně 10 až 30 % hmotnostních, vztaženo na ethylcelulosu. Zcela obzvláště výhodné jsou retardující povlaky z ethylcelulosity, které obsahují 10 až 30 % hmotnostních dibutylsebakátu, vztaženo na ethylcelulosu.

Vodné disperse ethylcelulosity, přicházející v úvahu, mohou být komerční produkty, jako je například AquacoatTM

nebo SureleaseTM. Při tom mohou tyto, jako například Surelease, již obsahovat potřebné změkčovací. Je ale také možné zpracovat změkčovací do vodné disperse ethylcelulosy, výhodně za pomoci tensidů nebo emulgátorů, jako je například polysorbát 80 (Tween 80^R). Zcela obzvláště výhodně se jako vodná disperse ethylcelulosy použije disperse, která již obsahuje změkčovací jako komponentu během výroby výroby této disperse, jako je například komerční produkt Surelease E-7-7050TM.

Profil uvolňování, získaný bezprostředně po výrobě, je možno upravit pomocí metod pro odborníky známých, jako například tloušťkou povlaku nebo přísadou dalších pomocných látek jako součástí povlaku. Pro to přicházejí v úvahu pigmenty, jako jsou oxidy železa a oxid titaničitý, kluzné prostředky, jako je mastek, aerosil a glycerolmonostearát, hydrofilní pórotvorné látky, jako je laktosa, polyethylen-glykol a mannitol a/nebo ve vodě rozpustné polymery, jako je hydroxypropylmethylcelulosa a polyvidon. Je také možné řídit uvolňování účinné látky smísením s jinými potahovacími dispersemi, jako je například EudragitTM, RS 30D, RL 30D, NE 30D a s dispersemi filmotvorných látek, resistantních vůči žaludečním šťávám tak, že se dosáhne retardace v oblasti alespoň 4 hodiny až 24 hodin.

Retardující povlak na bázi ethylcelulosy se vyrobí tak, že se substrát účinné látky po své výrobě potáhne vodnou dispersí nastříkáním, výhodně pomocí postupu s vířivou vrstvou a současně se při obvyklých teplotách suší. Výhodně se při tom udržuje teplota produktu alespoň 35 °C, výhodně 35 °C až 80 °C, obzvláště výhodně 40 °C až 45 °C, která se nastaví pomocí přiváděného vzduchu s teplotou alespoň 50 °C, výhodně 55 °C až 70 °C.

Pokud se má při skladování stabilní profil uvolňování účinné látky, dosažený bezprostředně po výrobě, později ještě měnit, je možné retardované přípravky účinné látky po sušení vystavit temperování při teplotě vyšší než 35 °C tak dlouho, dokud se nedosáhne požadovaného zvýšení uvolňování účinné látky. Měřením odpovídajícího profilu uvolňování účinné látky v závislosti na době procesu temperování při určité teplotě je pro odborníky umožněno pomocí jednoduchých pokusů zjistit korelaci mezi profilem uvolňování a podmínkami temperace. Tím je možno bez těžkostí pro každou dobu nastavit potřebný profil uvolňování účinné látky.

Dalším předmětem předloženého vynálezu jsou tedy také orální, výhodně multipartikulární, retardované přípravky z tramadolu, popřípadě z fyziologicky přijatelné soli tramadolu, s při skladování stabilním profilem uvolňování účinné látky, které se vyznačují tím, že přípravky účinné látky jsou opatřené koalescentním povlakem ethylcelulosy, které se získají potažením výhodně multipartikulárního přípravku účinné látky vodnou dispersí ethylcelulosy, obsahující lipofilní diester alifatické nebo aromatické dikarboxylové kyseliny se 6 až 40 uhlíkovými atomy a alifatického alkoholu s 1 až 8 uhlíkovými atomy jako změkčovačlo a pouhým sušením povlaku při obvyklých teplotách se již zaručí při skladování stabilní profil uvolňování účinné látky, který je možno ještě zvýšit následujícím temperováním při teplotě vyšší než 35 °C bez ovlivnění stability při skladování.

Aby se velmi dobře ve vodě rozpustný tramadol, popřípadě jeho sůl, jako je tramadol-hydrochlorid, chránil při potahování vodnou dispersí ethylcelulosy, může být výhodné

přes substrát účinné látky před nanášením retardujícího povlaku nanést ochranný povlak. Výhodně se ochranný povlak pro izolaci nanáší v množství 1 až 10 % hmotnostních, výhodně 2,5 až 5 % hmotnostních, vztaženo na množství potahovaného substrátu účinné látky.

Toto nevede k žádné podstatné redukci povlaku, potřebného pro retardaci, vylučuje to ale rozpouštění ve vodě rozpustné účinné látky během potahování ethylcelulosou a potlačuje to pronikání účinné látky do retardujícího filmu.

Vodné roztoky ve vodě rozpustných polymerů, jako je například hydroxypropylmethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa nebo polyvidon, s dalšími pomocnými látkami, jako je například mastek, nebo bez nich, nebo tavným potahováním s organickými roztoky nebo z nich nanášené lipofilní látky, jako jsou například mastné alkoholy, mastné kyseliny, tuky, vosky, glycerolnonostearát nebo glycerolbehenát, se mohou použít jako ochranné potahové materiály.

Vnější povlaky na retardované substráty se zpravidla nanášejí proto, aby se zabránilo slepování substrátu během skladování. Vnější povlaky mohou být také funkční povlaky, které zajišťují dodatečnou ochranu například před zvýšenou vzdušnou vlhkostí nebo zabraňují vnikání žaludečních kyselin do substrátu. Množství vnějšího povlaku se při tom řídí svou funkcí a činí ≤ 1 % hmotnostní jako ochrana před slepováním až 30 % hmotnostních pro zvýšení resistance proti žaludečním šťávám.

Přehled obrázků na výkresech

- Obr. 1 znázorňuje stabilitu při skladování uvolňování tramadolu z pelet s povlakem podle předloženého vynálezu 11 % naneseného filmu bez úpravy profilu uvolňování po nanesení.
- Obr. 2 znázorňuje stabilitu při skladování uvolňování tramadolu z pelet s povlakem podle předloženého vynálezu 11 % naneseného filmu s úpravou profilu uvolňování po nanesení po dobu 24 hodin při teplotě 60 °C .
- Obr. 3 znázorňuje stabilitu při skladování uvolňování tramadolu z pelet s povlakem podle předloženého vynálezu 11 % naneseného filmu s úpravou profilu uvolňování po nanesení po dobu 2 hodin při teplotě 60 °C .
- Obr. 4 znázorňuje úpravu uvolňování tramadolu z pelet s povlakem podle předloženého vynálezu následnou úpravou profilu uvolňování při teplotě 60 °C .
- Obr. 5 znázorňuje vliv složení rozpouštěcího media na uvolňování tramadolu z pelet s povlakem podle předloženého vynálezu.
- Obr. 6 znázorňuje vliv rychlosti rotace košíčku potahovacího zařízení na uvolňování tramadolu z pelet s povlakem podle předloženého vynálezu.
- Obr. 7 znázorňuje uvolňování tramadolu z pelet s povlakem podle předloženého vynálezu - 11 % Surelease E-7-

7050 se 3 % Subcoat

Obr. 8 znázorňuje uvolňování tramadolu z pelet s povlakem podle předloženého vynálezu - Aquacoat ECD 30 + dibutylsebakát (30 %) + mastek (20 %) .

Obr. 9 znázorňuje uvolňování tramadolu z pelet s povlakem podle předloženého vynálezu, slisovaných na tablety - Aquacoat ECD 30 + Opadry OY-29020 clear (9+1 díl) + dibutylsebakát (25 %) + mastek (25 %) s 0,6 % Subcoat.

Obr. 10 znázorňuje uvolňování tramadolu z pelet s povlakem podle předloženého vynálezu - Aquacoat ECD 30 + dibutylsebakát (20 %) .

Obr. 11 znázorňuje uvolňování tramadolu z pelet s povlakem podle předloženého vynálezu - 8 % Surelease E-7-7050 s 11 % Subcoat.

Jak ukazují obr. 1 až 3 , zůstávají všechny tři profily uvolňování pro tramadol-hydrochlorid při obvyklých podmínkách skladování 25 °C až 30 °C po celou dobu skladování a při obou teplotách skladování nezměněné.

Stabilita při skladování se měří podle USP 23, str. 1959 a další "[1196] the Stability Testing of new drug substances and products - The Tripartite Guideline" .

Při tom vykazují přes identickou tloušťku vrstvy a složení filmu v kombinovaném rozkládacím testu při 2 h v žaludečních šťávách pH 2 a 8 h ve střevní šťávě pH 7,2

navzájem úplně různé výchozí uvolňování. Zatímco film bez dodatečného zpracování po výrobě vykazuje silnější retardaci s uvolňováním asi 75 % v 8 h, je uvolněno u stejného filmu po čtyřiaadvacetihodinovém temperování při teplotě 60 °C již 100% uvolnění po 5 hodinách. Po temperování po dobu 8 hodin při teplotě 60 °C dochází k uvolňování tramadolu z asi 90 % v 8 hodinách. Tyto různé profily uvolňování ukazují že potahováním z koalescentní ethylcelulosy s odpovídajícími změkčovadly je možné podle potřeby při skladování stabilní uvolňování tramadolu, které může probíhat vždy podle potřeby jak bezprostředně po výrobě, tak také teprve po meziskladování tramadolových přípravků, potažených povlakem podle předloženého vynálezu. Tím je dána pro velkoprovozní produkci přípravků velká výhoda v každou dobu možného zpracování sarší s příliš pomalým profilem uvolňování. Cíleným dodatečným zpracováním například při teplotě 60 °C se může profil uvolňování také dodatečně přizpůsobit potřebnému profilu uvolňování bez toho, že by se při tom negativně ovlivnila stabilita přípravku při skladování.

Obr. 4 ukazuje, jak se může změnit profil uvolňování pelet tramadol-hydrochloridu s povlakem podle předloženého vynálezu a s bezprostředně po výrobě relativně pomalým uvolňováním nižším než 45 % po 300 minutách, dodatečným zahřátím postupně ve směru rychlejšího uvolňování až na 70 % po 300 minutách.

Retardované přípravky tramadol-hydrochloridu podle předloženého vynálezu se vedle standardního rozkladového testu (2 hodiny žaludeční šťávy + 6 hodin střevní šťávy) dodatečně také zkoušejí po dobu 8 hodin při gradientu pH 1,2 až 7,2 po dobu 8 hodin v umělé střevní šťávě pH 7,2 se 100

mM NaCl (250 mM KH_2PO_4 + 100 mM NaCl) , po dobu 8 hodin v umělé žaludeční šťávě pH 6,8 (220 mM KCl + 30 mM KH_2PO_4), po dobu 8 hodin v umělé žaludeční šťávě pH 1,2 , po dobu 8 hodin v pufru pH 4,6 (100 mM $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2$ + 50 mM NaCl) a po dobu 8 hodin v umělé střevní šťávě pH 6,8 s 5 mM taurocholátu sodného (220 mM KCl + 30 mM KH_2PO_4). Pokud není uvedeno jinak, zkouší se uvolňování v košíčkách při rychlosti rotace 100 min^{-1} . Zkoušejí se ale také alternativně jiné rychlosti rotace, aby byl vidět vliv mechanického namáhání na uvolňování.

Jak je patrné z obr. 5 a 6 , nevykazuje ani složení uvolňovacího media se zřetelem na molaritu, hodnotu pH nebo druh iontů, ani míra mechanického namáhání pelet, veliký vliv na uvolňování tramadolu z pelet, potažených povlakem podle předloženého vynálezu. Tím se potvrzuje značná schopnost uvolňování přípravků podle předloženého vynálezu se zřetelem na testování in-vitro, takže je možno očekávat také spolehlivé uvolňování in-vivo.

Příklady provedení vynálezu

Uvolňování tramadolu in-vivo se provádí v rozkladovém testu podle Ph. Eur. pomocí košíčkové metody při rychlosti rotace 100 min^{-1} . Když není popsáno jinak, zkouší se přípravek nejprve po dobu 2 hodin v umělé žaludeční šťávě pH 1,2 a potom po dobu 6 hodin v umělé střevní šťávě pH 7,2 . K odpovídajícímu časovému okamžiku měření se zjišťuje v roztoku se nacházející množství tramadolu spektrofotometricky a udává se v procentech celkové dávky tramadolhydrochloridu. Uvedené hodnoty uvolňování a křivky odpovídají střední hodnotě ze tří měření.

P ř í k l a d 1

Pelety tramadol-hydrochloridu s obsahem účinné látky 70 % hmotnostních se vyrobí vodnou granulací s mikrokrystallickou celulosou a nízkosubstituovanou hydroxypropylcelulosou, vytlačováním a následující sféronisací. Usušené pelety o velikosti po prosetí 800 až 1250 μm se potom postupem ve vířivé vrstvě při teplotě přiváděného vzduchu 60 °C potáhnou nejprve 3 % hmotnostními ochranného povlaku z hydroxypropylmethylcelulosity, PEG 400 a mastku a potom se opatří 11 % hmotnostními, vztaženo na hmotnost pelet, opatřených ochranným povlakem, retardujícího povlaku.

Složení vodné disperse pro výrobu ochranného povlaku na 5 kg pelet je následující :

Hydroxypropylmethylcelulosa (Pharmacoat 603/ShinEtsu)	104,0 g
PEG 400	12,0 g
mastek (mikronisovaný)	35,0 g
čištěná voda	2160,0 g
Celkem :	2311,0 g

Složení vodné potahové disperse pro potažení 5 kg pelet, opatřených ochranným povlakem je následující :

17.01.00

Surelease E-7-7050	2115,0 g
(vodná disperse ethylcelulosity: Colorcon)	
čištěná voda	1323,0 g

Celkem :	3438,0 g
----------	----------

Obsah pevné látky v dispersi = 16 % hmotnostních

Po potažení pelet se buď neprovádí žádné temperování nebo se provede nastavení uvolňování účinné látky po dobu 2 hodin při teplotě 60 °C .

163 mg pelet, odpovídající dávce 100 mg tramadol-hydrochloridu, se naplní do kapslí velikosti 1 a zjišťuje se uvolňování účinné látky jak je uvedeno výše.

Uvedené hodnoty uvolňování odpovídají střední hodnotě ze šesti měření (obr. 7).

70100

Doba v min	uvolněný podíl v %	uvolněný podíl v % po 6 měsících skladování při 25 °C	uvolněný podíl v % po 6 měsících skladování při 30 °C	uvolněný podíl v % po dobu 2h při 60 °C	uvolněný podíl v % po 6 měsících skladování při 25 °C	uvolněný podíl v % po 6 měsících skladování při 30 °C
120	1	1	1	5	4	5
240	29	26	27	46	45	48
360	61	61	60	75	70	74
480	80	79	78	91	86	90
600	94	95	94	99	98	100

P ř í k l a d 2

Pelety tramadol-hydrochloridu s obsahem účinné látky 55 % hmotnostních se vyrobí vodnou granulací s mikrokrystallickou celulosou a nízkosubstituovanou hydroxypropylcelulosou, extrusí a následující sféronisací. Vysušené pelety s velikostí po prosetí 800 až 1250 μm se potom postupem s vířivou vrstvou při teplotě přiváděného vzduchu 60 °C potáhnou 8 % hmotnostními celkového povlaku, vztaženo na výchozí hmotnost pelet.

Složení vodné potahovací disperse pro potažení 300 g pelet je následující :

Aquacoat ECD 30	53,0 g
(vodná disperse ethylcelulosity)	
dibutylsebakát	4,8 g
mastek (mikronisovaný)	3,2 g
polysorbat 80	0,02 g
křemíková emulze	0,02 g
čištěná voda	65,0 g

Celkem :	126,0 g
----------	---------

Obsah pevné látky v dispersi = 19 % hmotnostních.

Po potažení pelet a usušení povlaku se provádí nastavení uvolňování účinné látky při teplotě 60 °C po dobu 2 , popřípadě 27 hodin.

196 mg těchto pelet, což odpovídá dávce 100 mg tra-

madol-hydrochloridu, se naplní do kapslí velikosti 1 a zjišťuje se uvolňování účinné látky jak je uvedeno výše.

Uvedené hodnoty uvolňování odpovídají střední hodnotě ze tří měření (obr. 8).

Doba v minutách	uvolněný podíl v %	uvolněný podíl v %
	zpracování 2 h při 60 °C	zpracování 27 h při 60 °C
120	26	38
240	63	91
360	82	101
480	92	101

P ř í k l a d 3

Pelety tramadol-hydrochloridu s obsahem účinné látky 55 % hmotnostních se vyrobí vodnou granulací s mikrokrystallickou celulosou a nízkosubstituovanou hydroxypropylcelulosou, extrusí a následující sféronisací. Vysušené pelety s velikostí po prosetí 800 až 1250 μm se potom postupem s vířivou vrstvou při teplotě přiváděného vzduchu 60 °C potáhnou nejprve 0,6 % hmotnostními ochranného povlaku a potom 15 % hmotnostními celkového povlaku, vztaženo na pelety, opatřené ochranným povlakem.

Složení vodné potahovací disperze pro výrobu ochranného povlaku pro 350 g pelet je následující :

Opardy OY-29020 clear	1,60 g
(hydroxypropylmethylnselulosa a PEG 400: Colorcon)	
mastek (mikronisovaný)	0,50 g
čištěná voda	27,9 g

Celkem :	30,0 g
----------	--------

Složení vodné potahovací disperse pro potažení 300 g pelet, potažených ochranným povlakem, je následující :

Aquacoat ECD 30	89,0 g
(vodná disperse ethylcelulosity: Colorcon FMC)	
Opardy OY-29020 clear	3,0 g
dibutylsebakát	7,6 g
mastek (mikronisovaný)	7,7 g
polysorbat 80	0,03 g
křemíková emulze	0,03 g
čištěná voda	129,6 g

Celkem :	237,0 g
----------	---------

Obsah pevné látky vodné disperse = 19 % hmotnostních.

Po výrobě retardujícím povlakem opatřených pelet se provede nastavení profilu uvolňování účinné látky temperováním při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin. 210 mg pelet,

což odpovídá dávce 100 mg tramadol-hydrochloridu se vylisuje se 192,1 mg cellactosy, 16,8 mg Kollidonu CL^R (= crospovidone) a 1,1 mg stearátu hořečnatého na tablety o průměru 12 mm a hmotnosti 420 mg. Tyto se rozkládají ve vodě v průběhu 1 až 2 minut opět na jednotlivé pelety. Stanovení uvolňování účinné látky se provádí jak je uvedeno výše.

Dále uváděné hodnoty uvolňování odpovídají střední hodnotě ze tří měření (obr. 9).

Doba v minutách	uvolněný podíl v % (zpracování při 60 °C 2 h)
120	14
240	70
360	94
480	101

P ř í k l a d 4

Pelety tramadol-hydrochloridu s obsahem účinné látky 33 % hmotnostních se vyrobí vodnou granulací s mikrokrystallickou celulosou a nízkosubstituovanou hydroxypropylcelulosou, extrusí a následující sféronisací. Vysušené pelety s velikostí po prosetí 800 až 1250 μ m se potom postupem s vířivou vrstvou při teplotě přiváděného vzduchu 60 °C potáhnou 6 % hmotnostními celkového povlaku, vztaženo na výchozí hmotnost nepotažených pelet.

Složení vodné potahovací disperze pro potažení 350 g

pelet je následující :

Aquacoat ECD 30	58,3 g
(vodná disperse ethylcelulosity: Colorcon)	
dibutylsebakát	3,5 g
polysorbat 80 (Tween 80)	0,01 g
vodná silikonová emulse	0,01 g
čištěná voda	78,2 g
Celkem :	140,0 g

Jako protipěnicí regulátor se ve všech případech používá vodná silikonová emulse.

Obsah pevné látky disperse = 15 % hmotnostních.

po potažení a usušení se pelety ponechají při teplotě 120 °C po dobu 60 minut. 321 mg pelet, což odpovídá dávce 100 mg tramadol-hydrochloridu, se naplní do kapslí o velikosti 0 a stanovuje se uvolňování účinné látky (obr. 10).

Doba v minutách	uvolněný podíl v %
120	23
360	36
600	55
990	72
1440	83

P ř í k l a d 5

Na tabletovacím lisu sevyrobí tablety s průměrem 10 mm s následujícím složením :

Tramadol-hydrochlorid	100,0 mg
mikrokrystalická celulosa (Avicel PH 101)	180,0 mg
Polyvidon K30	16,0 mg
stearát hořečnatý	4,0 mg
Celkem :	300,0 mg

Tramadol-hydrochlorid a mikrokrystalická celulosa se granulují s vodným roztokem polyvidonu K30, usuší, prosejí a po přidání stearátu hořečnatého se lisují na tablety o hmotnosti 300 mg.

Tablety se v bubnovém potahovacím přístroji při teplotě přiváděného vzduchu 60 °C potáhnou 5 % hmotnostními ethylcelulosového retardujícího filmu, vztaženo na hmotnost tablet, takže se dosáhne hmotnosti tablet 315 mg.

Složení potahovací disperse pro potažení 600 g tablet je následující :

Surelease E-7-7050	115,4 g
(vodná disperse ethylcelulosy: Colorcon)	
čištěná voda	72,1 g
Celkem :	187,5 g

Obsah pevné látky disperse = 16 % hmotnostních.

Po potažení tablet se neprovádí temperování. Uvolňování účinné látky se stanovuje jak je uvedeno výše, přičemž uváděné hodnoty uvolňování odpovídají střední hodnotě ze dvou měření (obr. 11).

Doba v minutách	uvolněný podíl v %
120	40
240	76
360	91
480	97

JUDr. Miloš Větešník
advokát
120 00 PRAHA 2, Našova 2

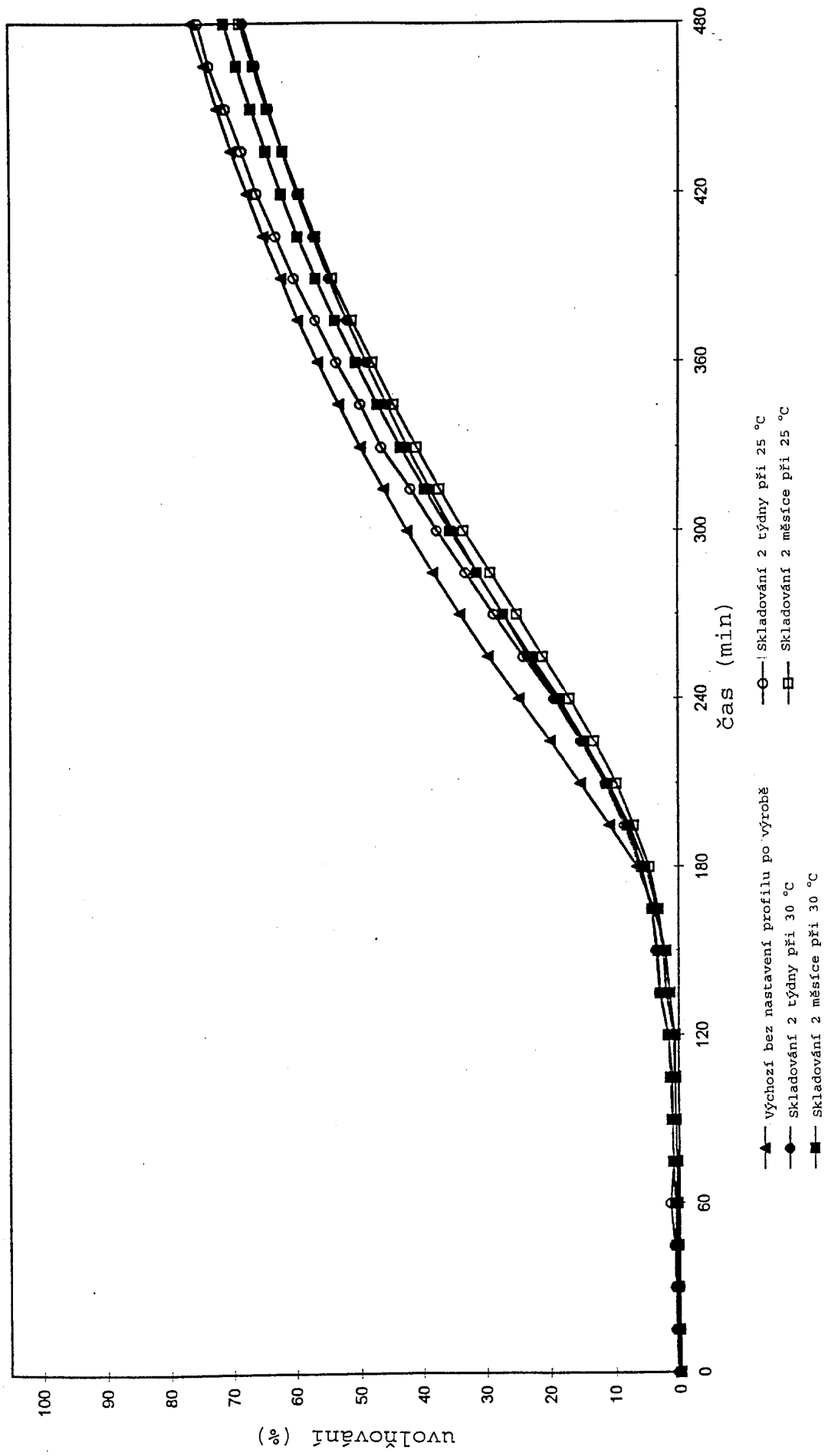
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby retardovaného přípravku z tramadolu nebo jeho fyziologicky přijatelné soli s při skladování stabilním profilem uvolňování účinné látky,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se přípravek účinné látky potáhne pomocí vodné disperse ethylcelulosy, která obsahuje alespoň jeden fyziologicky přijatelný lipofilní diester alifatické nebo aromatické dikarboxylové kyseliny se 6 až 40 uhlíkovými atomy a alifatického alkoholu s 1 až 8 uhlíkovými atomy jako změkčovaadlo a povlak se při potahování usuší při obvyklých teplotách, přičemž se bez následujícího temperování získá při skladování stabilní profil uvolňování účinné látky a popřípadě se pro zvýšení profilu uvolňování účinné látky bez ovlivnění jeho stability při skladování při teplotě vyšší než 35 °C tak dlouho temperuje, až se získá zvolený, zvýšený profil uvolňování účinné látky.
2. Způsob podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako změkčovaadlo použije diester alifatické nebo aromatické dikarboxylové kyseliny se 6 až 30 uhlíkovými atomy, výhodně s 10 až 15 uhlíkovými atomy a alifatického alkoholu se 2 až 6 uhlíkovými atomy, výhodně 2 až 5 uhlíkovými atomy.
3. Způsob podle nároku 2 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako změkčovaadlo použije dibutylftalát, diethylftalát, dibutylsebakát nebo diethylsebakát, výhodně dibutylsebakát.

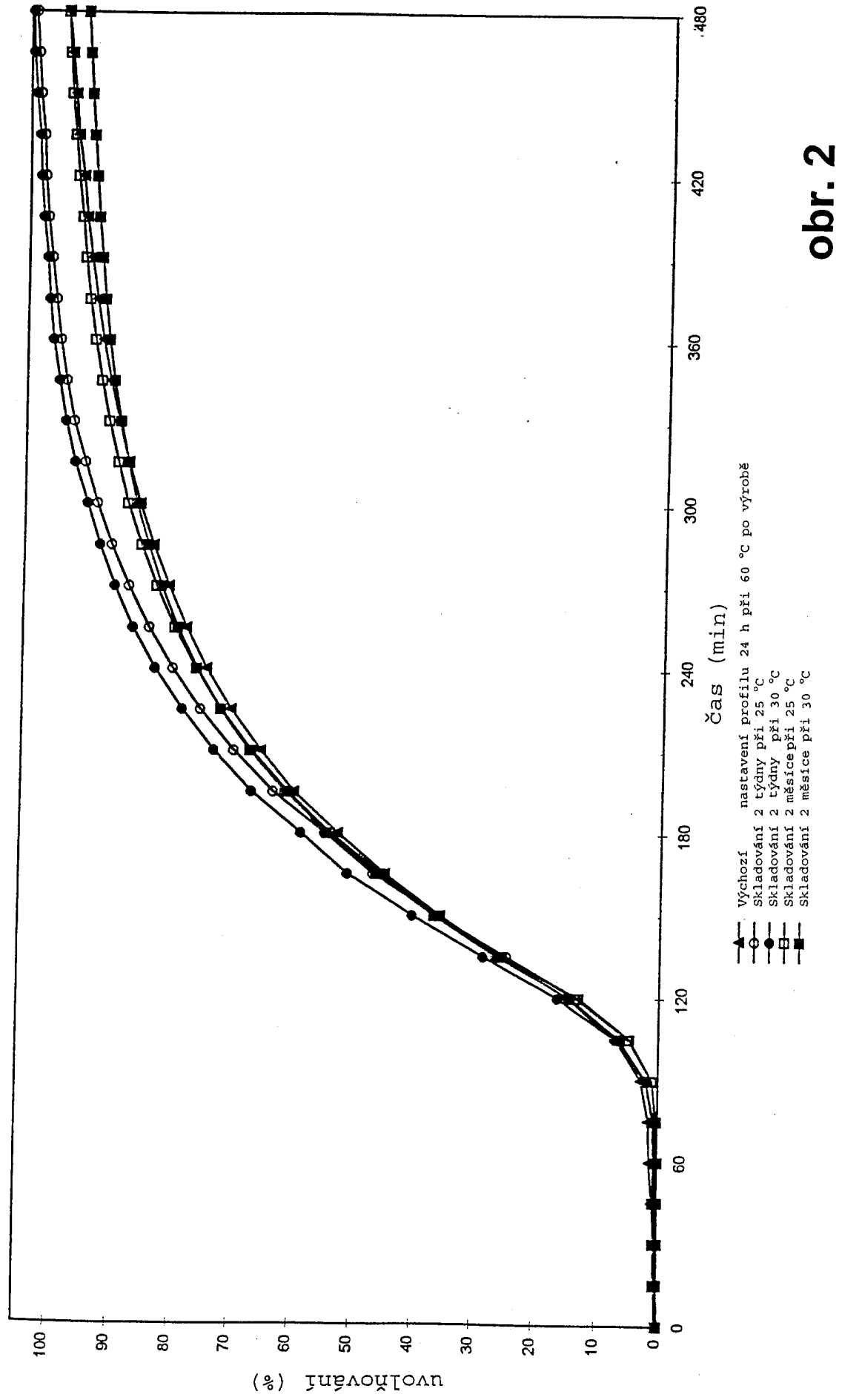
4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se změkčovadlo
použije v množství 5 % hmotnostních až 50 % hmotnostních,
výhodně 10 % hmotnostních až 30 % hmotnostních, vztaženo na
ethylcelulosu.
5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že koncentrace ethyl-
celulosity v dispersi 3 % hmotnostní až 35 % hmotnostních,
výhodně 10 % hmotnostních až 30 % hmotnostních.
6. Způsob podle některého z nároků 1 až 5 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sušení retardu-
jícího povlaku provádí při teplotě v rozmezí 40 °C až 80 °C
výhodně 50 °C až 70 °C .
7. Způsob podle některého z nároků 1 až 6 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pod retardující
povlak nanese ochranný povlak z ve vodě rozpustných polyme-
rů, výhodně hydroxypropylmethylcelulosity nebo hydroxypropyl-
celulosity a mastku.
8. Způsob podle nároku 7 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že přírůstek hmotnosti
ochranným povlakem činí 1 % hmotnostní až 10 % hmotnost-
ních, výhodně 2,5 % hmotnostních až 5 % hmotnostních.
9. Způsob podle některého z nároků 1 až 8 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že fyziologicky při-
jatelná sůl tramadolu je tramadol-hydrochlorid.
10. Způsob podle některého z nároků 1 až 9 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se přípravek účinné

látky použije jako multipartikulární přípravek, výhodně jako mikrotablety, granuláty, pelety nebo krystaly.

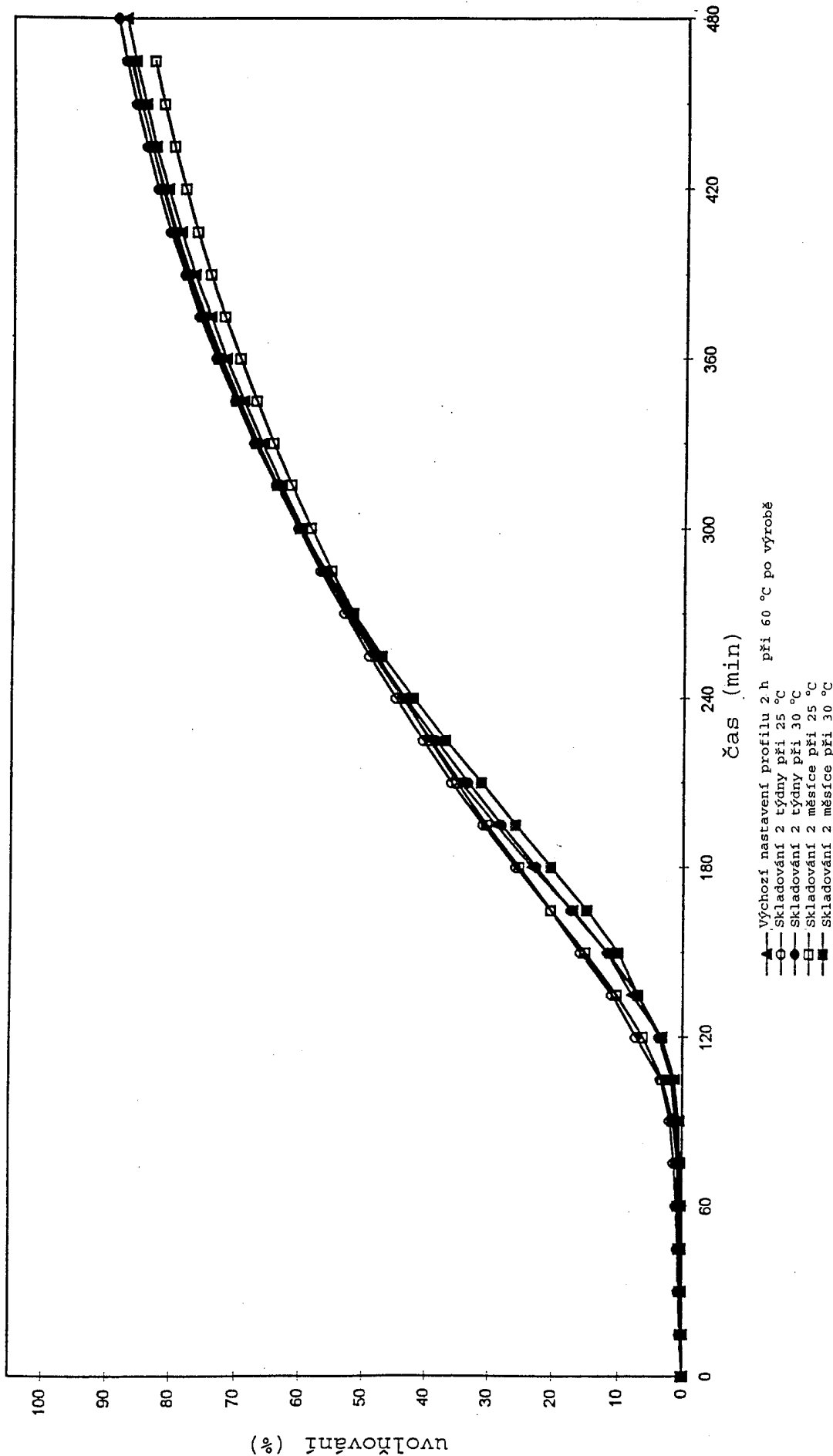
11. Způsob podle nároku 10 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že částice mají
průměrnou velikost 0,3 až 2,5 mm .
12. Orální retardovaný přípravek z tramadolu nebo jeho
fyziologicky přijatelné soli s při skladování stabilním
profilem uvolňování účinné látky,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že přípravek účinné
látky je opatřen koalescentním potahem ethylcelulosity, který
pouze potažením přípravku účinné látky vodnou dispersí
ethylcelulosity, obsahující jako změkčovaadlo alespoň jeden
fyziologicky přijatelný lipofilní diester z alifatické nebo
aromatické dikarboxylové kyseliny se 6 až 40 uhlíkovými
atomy a alifatického alkoholu s 1 až 6 uhlíkovými atomy
a sušením při obvyklých teplotách již zaručuje při sklado-
vání stabilní profil uvolňování účinné látky, který je zvý-
šitelný následujícím temperováním při teplotě vyšší než
35 °C bez ovlivnění stability při skladování.
13. Přípravek podle nároku 12 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že přípravek je mul-
tipartikulární a výhodně se vyskytuje ve formě mikrotablet,
granulátů, pelet nebo krystalů.



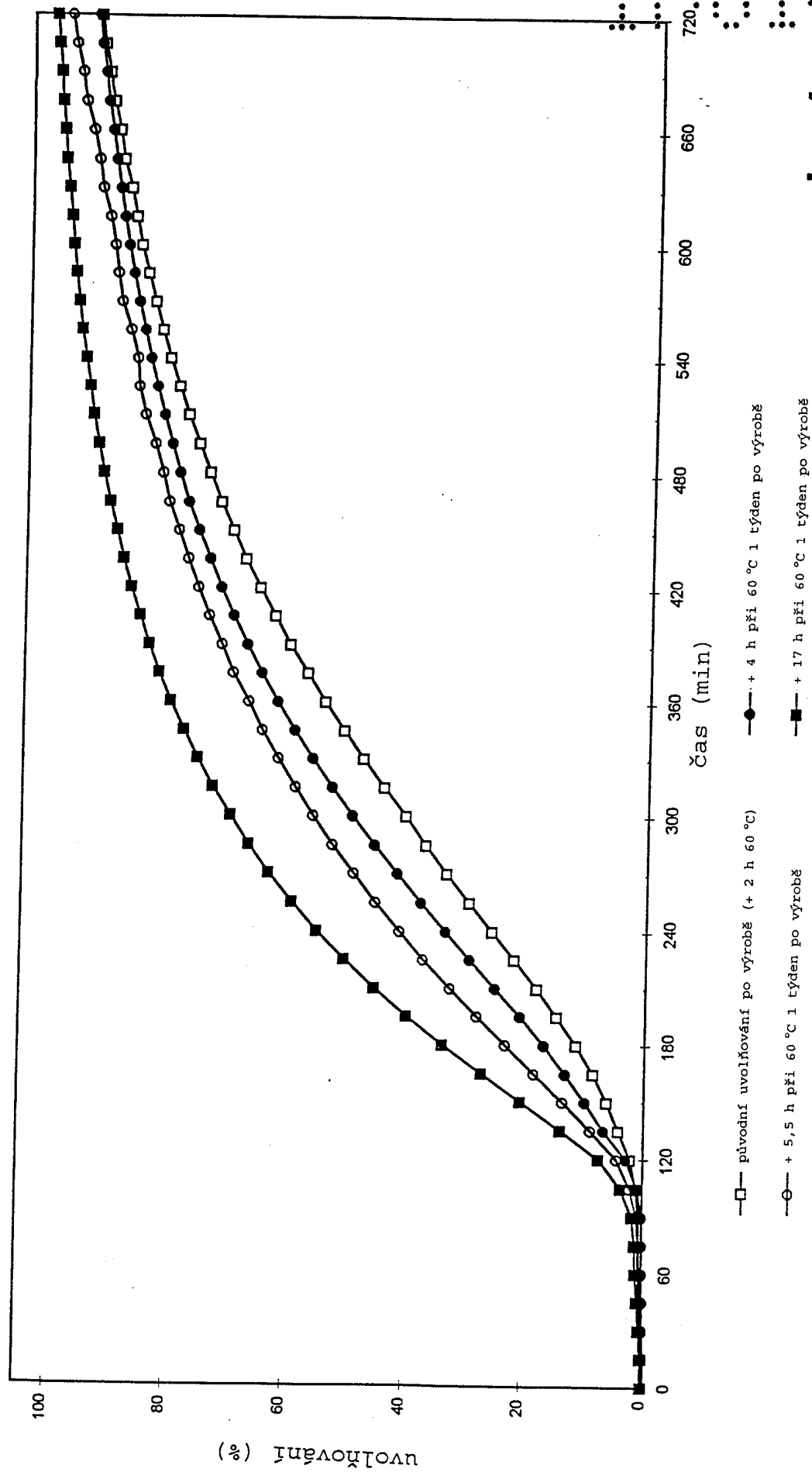
obr. 1

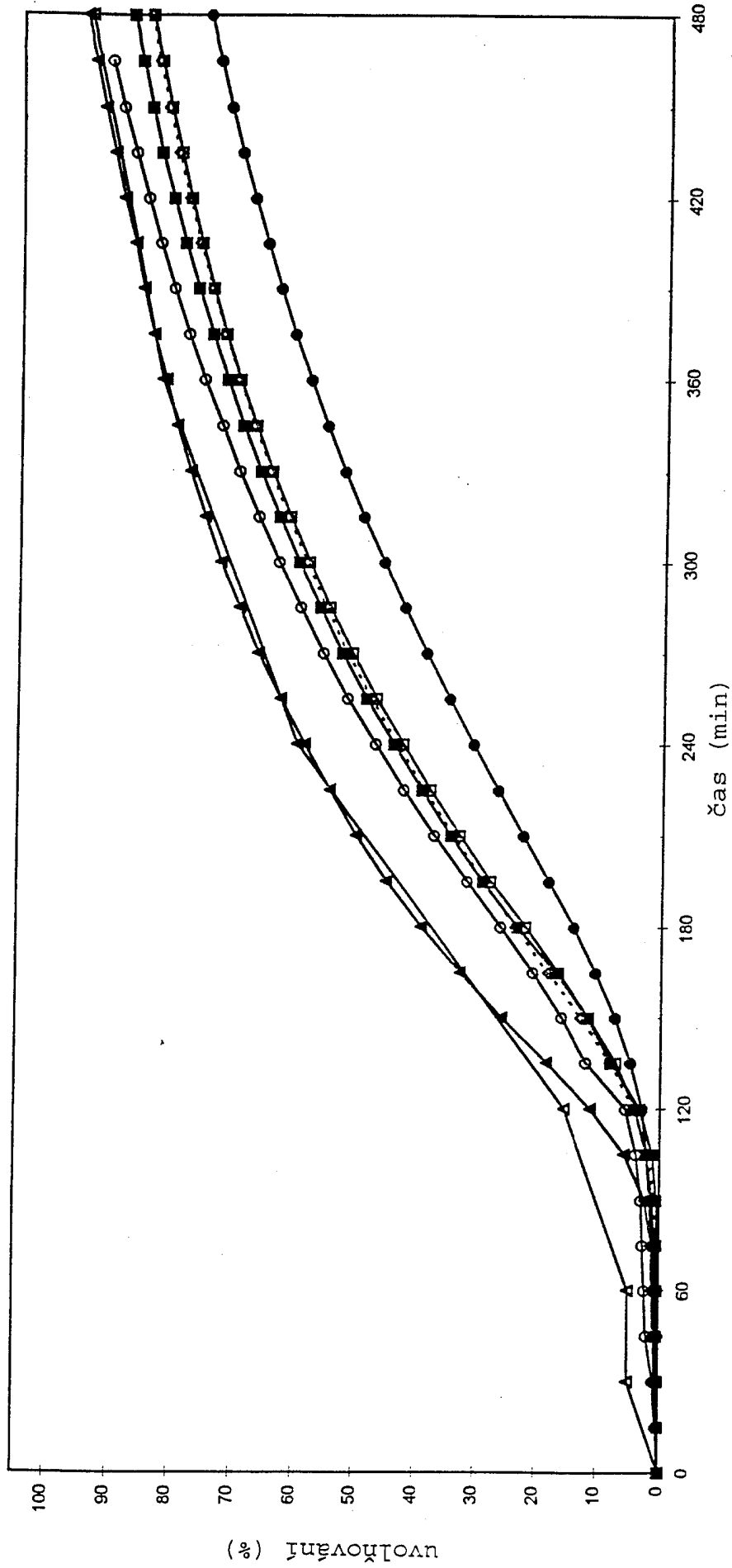


obr. 2

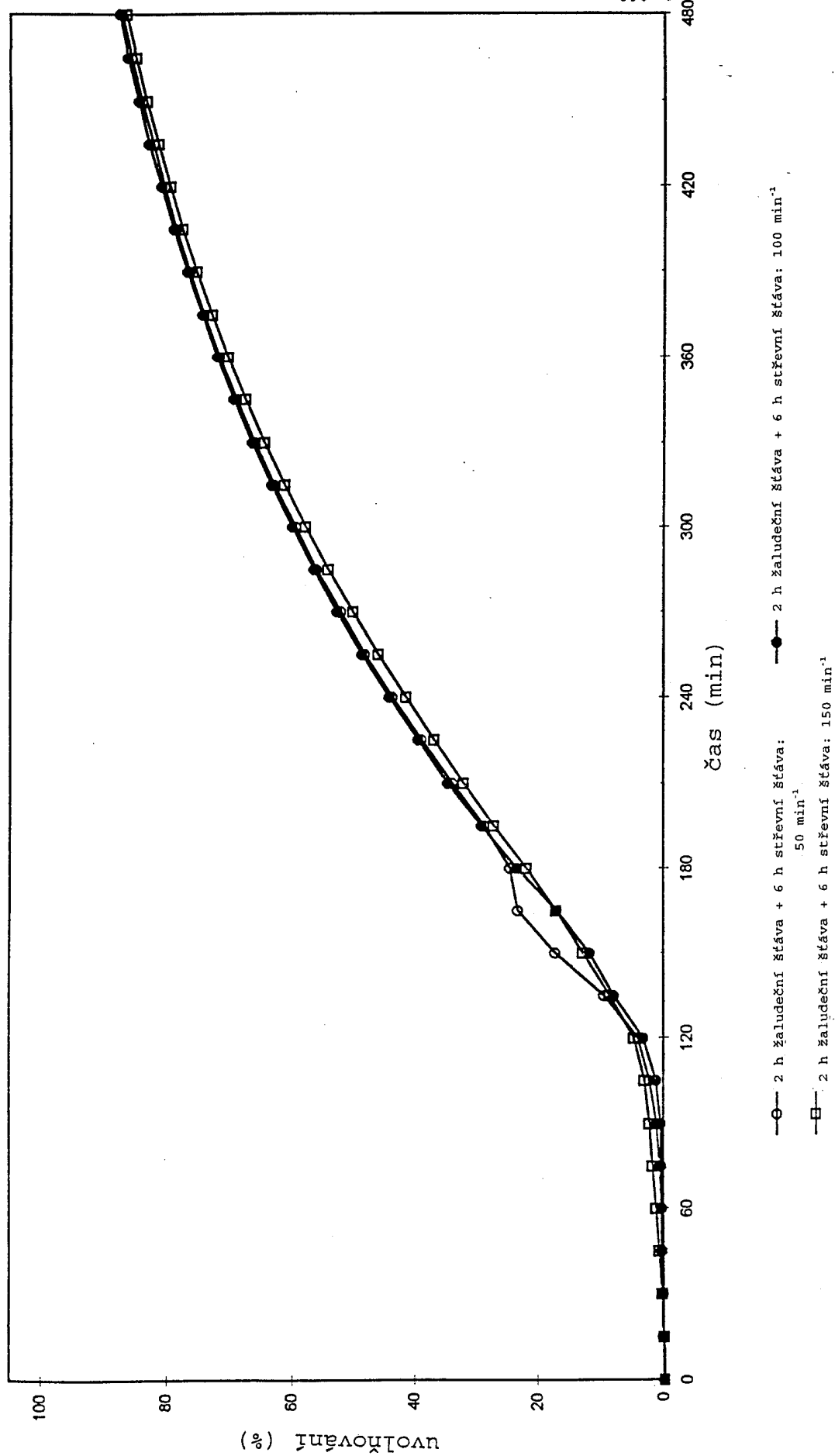


obr. 3

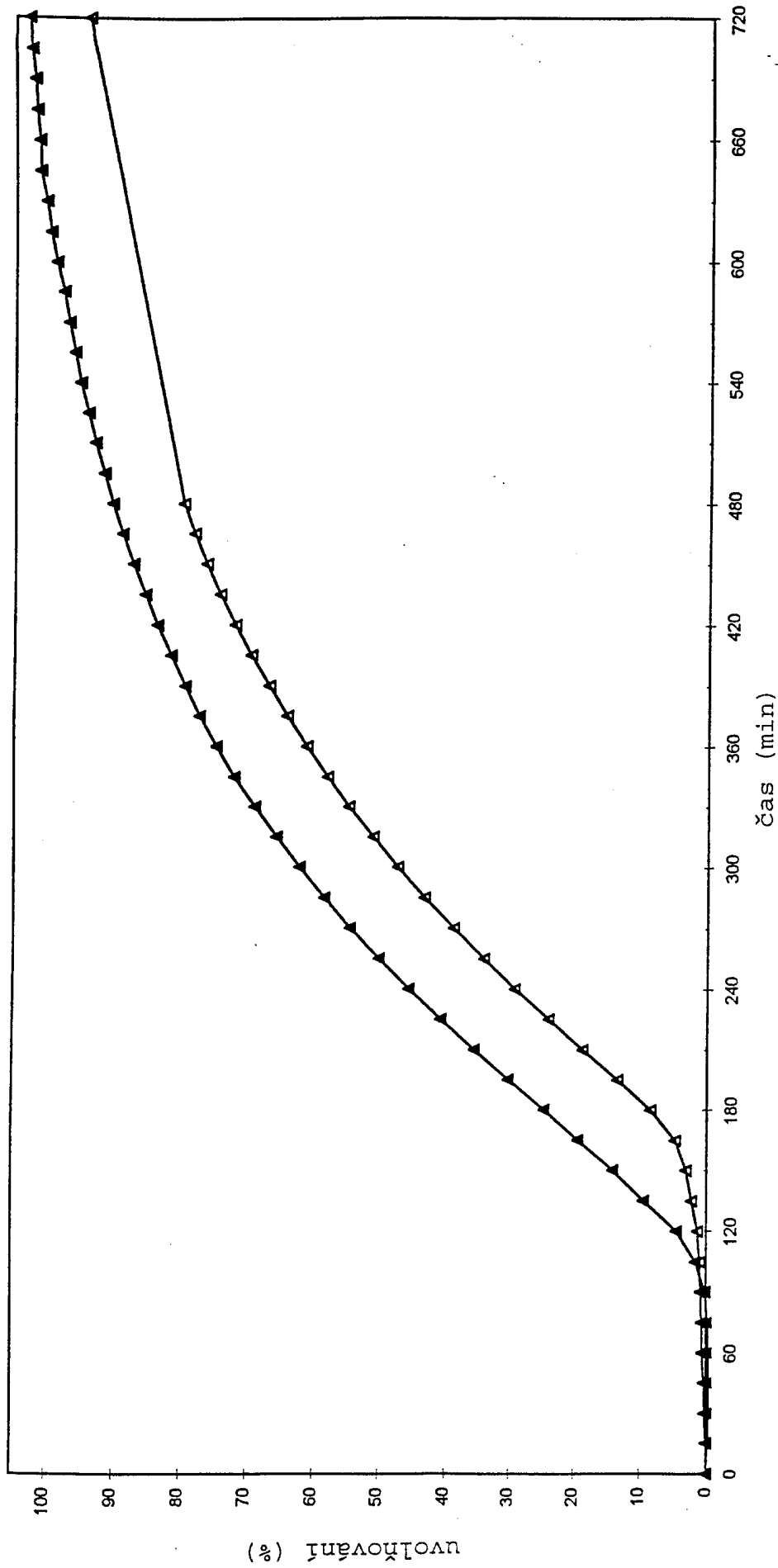




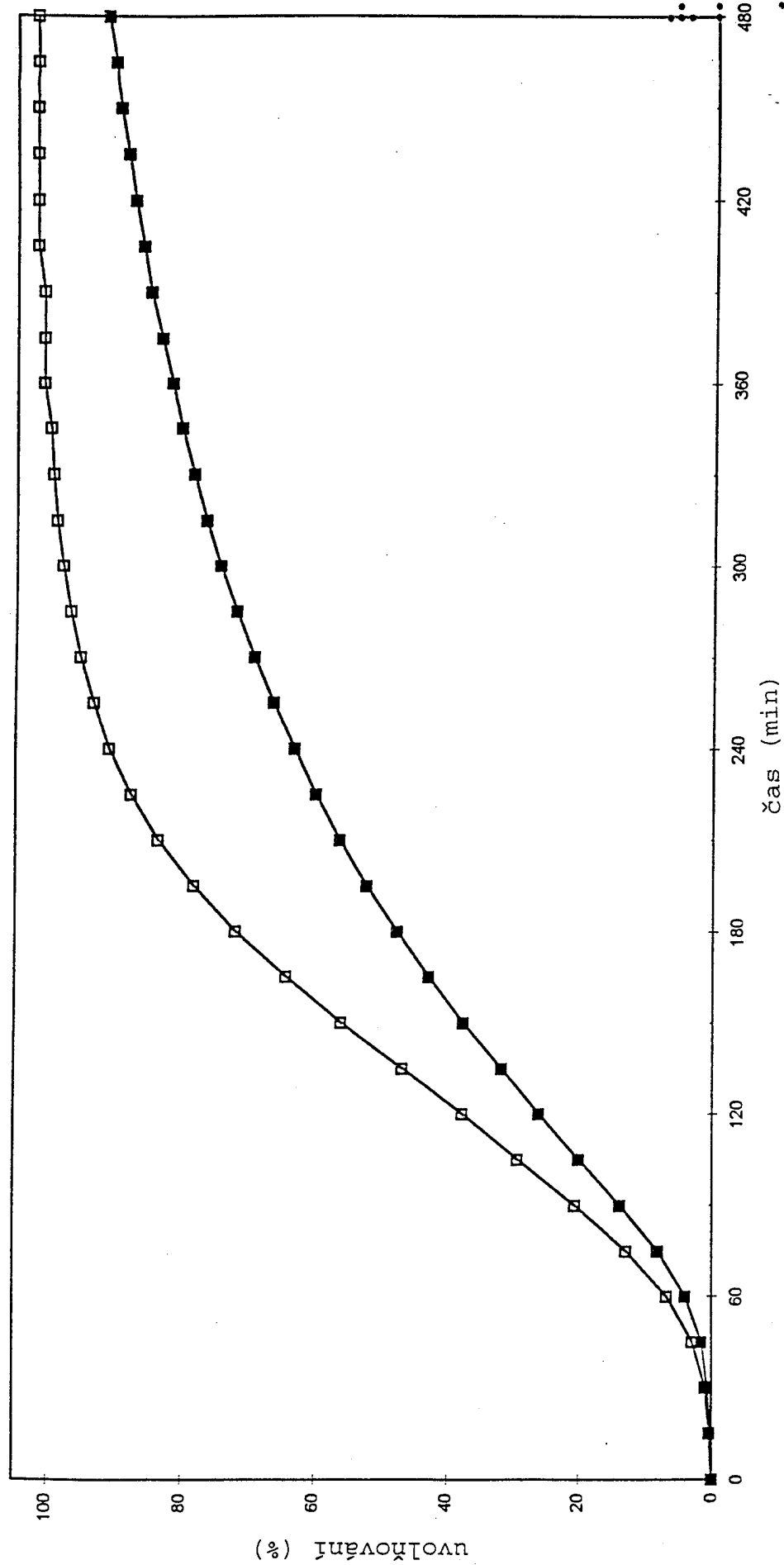
obr. 5



obr. 6



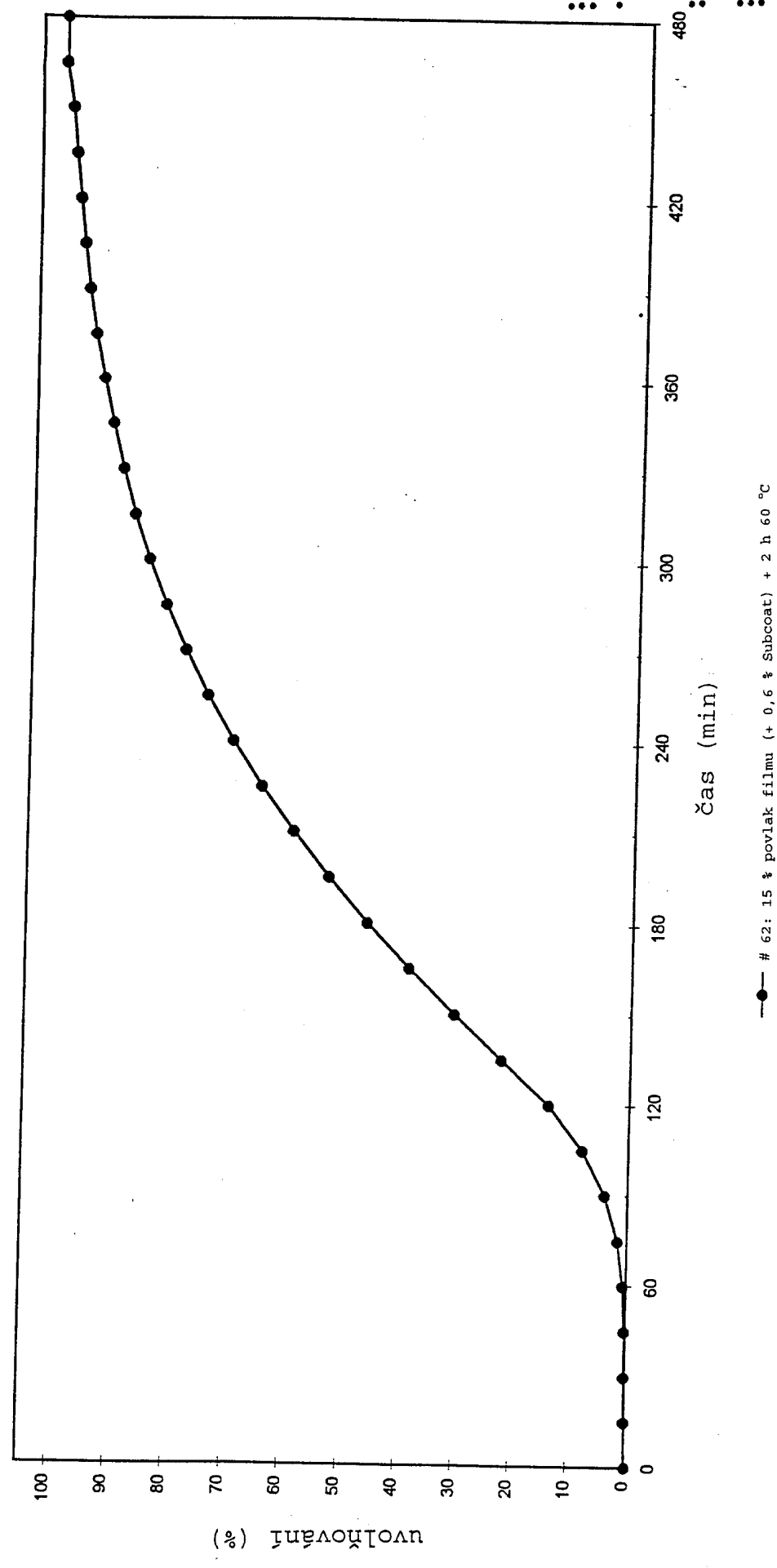
obr. 7



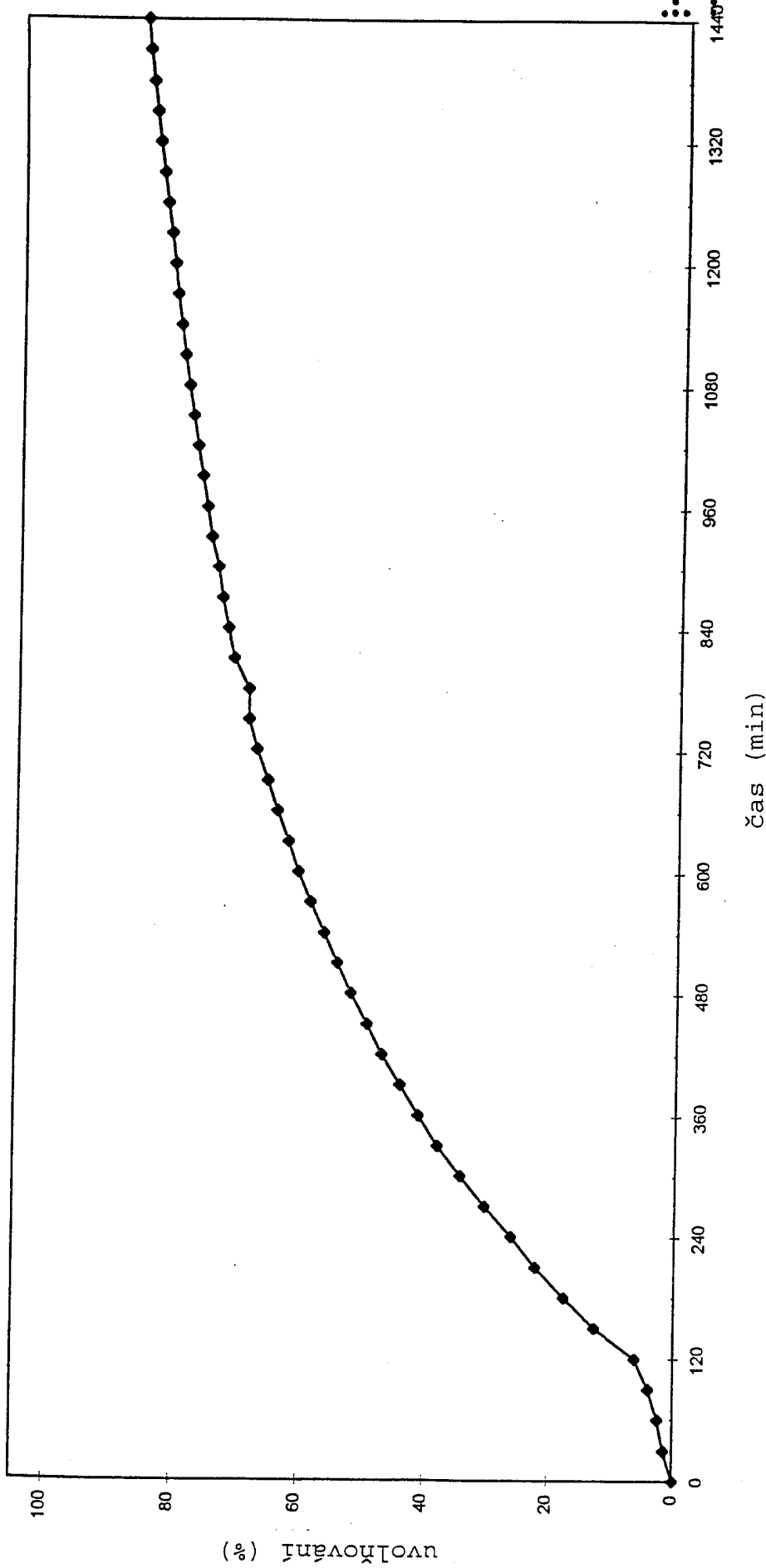
obr. 8

2020-168

obr. 9



15.01.00



—●— # 07/2: 6 % povlak filmu + 2 h 60 °C

obr. 10

obr. 11

