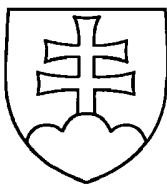


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

66-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

A 61K 31/135

- (22) Dátum podania: 17.01.2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 199 01 686.0
(32) Dátum priority: 18.01.1999
(33) Krajina priority: DE
(40) Dátum zverejnenia: 14.08.2000
(86) Číslo PCT:

(71) Prihlasovateľ: GRÜNENTHAL GmbH, Aachen, DE;

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

(74) Zástupca: Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Retardované prípravky tramadolu so stabilným profilom uvoľňovania pri skladovaní a spôsob ich výroby**

(57) Anotácia:

Opisuje sa spôsob výroby retardovaného prípravku z tramadolu alebo jeho fyziologicky prijateľnej soli so stabilným profilom uvoľňovania účinnej látky pri skladovaní, pri ktorom sa prípravok účinnej látky potiahne pomocou vodnej disperzie etylcelulózy, ktorá obsahuje aspoň jeden fyziologicky prijateľný lipofilný diester alifatickej alebo aromatickej dikarboxylovej kyseliny so 6 až 40 uhlíkovým atómami a alifatického alkoholu s 1 až 8 uhlíkovými atómami ako zmäkčovadlo a povlak sa pri poťahovaní usuší pri obvyklých teplotách, pričom sa bez nasledujúceho temperovania získa pri skladovaní stabilný profil uvoľňovania účinnej látky a prípadne sa na zvýšenie profilu uvoľňovania účinnej látky bez ovplyvnenia jeho stability pri skladovaní pri teplote vyššej než 35 °C tak dlho temperuje, až sa získa zvolený zvýšený profil uvoľňovania účinnej látky. Ďalej sa týka tohto orálneho retardovaného prípravku z tramadolu alebo jeho fyziologicky prijateľnej soli s pri skladovaní stabilným profilom uvoľňovania účinnej látky.

RETARDOVANÉ PRÍPRAVKY TRAMADOLU SO STABILNÝM PROFILOM UVOLŇOVANIA PRI SKLADOVANÍ A SPÔSOB ICH VÝROBY

Oblasť techniky

Vynález sa týka výhodne multipartikulárnych orálnych prípravkov tramadolu, ktorých retardujúci profil uvoľňovania účinnej látky je nastavený na formu stabilnú pri skladovaní už bez temperovania pomocou povlaku etylcelulózy obsahujúceho zmäkčovadlo.

Doterajší stav techniky

Zo stavu techniky sú už známe multipartikulárne retardované prípravky tramadolu s retardujúcim povlakom z etylcelulózy.

Tak sú napríklad v DE-A-196 30 035 popísané multipartikulárne prípravky tramadolu vo forme peliet, ktoré sú vybavené retardujúcim povlakom z etylcelulózy. Na to sa stavba peliet poťahuje raz alebo viacerými membránovými vrstvami z etylcelulózy, ktorá sa nanáša z roztokov v organických rozpúšťadlách. Táto výroba má nevýhodu v tom, že sa organické rozpúšťadlá z dôvodu ochrany životného prostredia musí získavať späť, čo tento spôsob výroby robí dosť nákladným. Okrem toho je použitie organických rozpúšťadiel na produkciu liečiv nevýhodné.

Pokiaľ sa retardujúce povlaky na substrát nanášajú z vodných disperzií etylcelulózy, je uznávanou odbornou mienkou, že takéto povlaky po svojej výrobe väčšinou nezaručujú pri skladovaní stabilný profil uvoľňovania účinnej látky. Takéto etylcelulóзовé povlaky sú totiž známe tým, že majú sklon k takzvanému dodatočnému sfilmovateniu, to znamená k pribúdajúcemu spomaľovaniu uvoľňovania účinnej látky počas skladovania. Aby sa tento problém odstránil a dosiahlo sa pri skladovaní stabilné uvoľňovanie účinnej látky, doporučujú sa podľa stavu techniky nákladné temperačné procesy pri zvýšenej teplote a prípadne definované vlhkosti vzduchu, aby sa tak dosiahlo.

počas dní namiesto viacmesačného skladovania pri skladovaní stabilného profilu uvoľňovania (EP-A-0 548 448, EP-A-0 630 646).

V US-A-5 645 858 bolo tiež navrhnuté vybaviť multipartikulárny tramadolový prípravok nabaľovaných peliet viac retardujúcimi povlakmi z etylcelulózy a takto získané potiahnuté nabaľované pelety účinnej látky podrobiť temperačnému procesu po dobu jedného dňa pri zvýšenej teplote, aby sa dosiahol stabilný profil uvoľňovania.

Známe metódy výroby retardujúcich povlakov z vodných disperzií etylcelulózy majú preto nevýhodu v tom, že sa až teraz nákladnými temperačnými procesmi alebo až teraz viacvrstvovým nanosením v kombinácii s temperačným procesom dosiahne pri skladovaní stabilného profilu uvoľňovania účinnej látky tramadolu alebo tramadol-hydrochloridu.

Úlohou predloženého vynálezu teda je dať k dispozícii tramadolové prípravky, ktorých retardujúci etylcelulóзовý povlak by mal napriek nanoseniu vodnej etylcelulóзовej disperzie bezprostredne po svojej výrobe pri skladovaní veľmi stabilný profil uvoľňovania účinnej látky, ktorý sa prípadne podľa požiadaviek môže ešte zvýšiť bez toho, že by bola ovplyvnená stabilita pri skladovaní.

Podstata vynálezu

Podľa predloženého vynálezu sa toto podarilo vypracovaním spôsobu podľa predloženého vynálezu, podľa ktorého sa vyrobí výhodne multipartikulárny, orálny, retardovaný tramadolový prípravok z fyziologicky prijateľnej soli tramadolu so stabilným profilom uvoľňovania účinnej látky pri skladovaní. Pri tom sa výhodne multipartikulárny prípravok účinnej látky potiahne pomocou vodnej disperzie etylcelulózy, ktorá obsahuje aspoň jeden fyziologicky prijateľný lipofilný diester alifatickej alebo aromatickej dikarboxylovej kyseliny so 6 až 40 uhlíkovými atómami a alifatického alkoholu s 1 až 8 uhlíkovými atómami ako zmäkčovadlo a povlak sa usuší pri obvyklých teplotách.

Prekvapivo vykazujú takto vyrobené retardované tramadolové prípravky,

už bezprostredne po svojej výrobe pri skladovaní stabilný profil uvoľňovania účinnej látky bez toho, že by bolo potrebné temperovanie, nasledujúce po obvyklom sušení. Retardované tramadolové prípravky, vyrobené podľa predloženého vynálezu, vykazujú takzvaný koalescentný etylcelulózový povlak, pri ktorom sú diskkrétne etylcelulózové častice spojené do jedného poťahu.

Retardované prípravky účinnej látky podľa predloženého vynálezu majú ďalej neočakávanú výhodu v tom, že sa podľa potreby môže zvýšiť profil uvoľňovania účinnej látky bez toho, že by došlo k ovplyvneniu stability pri skladovaní zvýšeného profilu uvoľňovania účinnej látky. Toto je umožnené tým, že sa retardované prípravky účinnej látky po svojej výrobe tak dlho temperujú pri teplote vyššej než 35 °C, dokiaľ sa nedosiahne zvolený zvýšený profil uvoľňovania.

Tramadol alebo výhodne jeho fyziologicky prijateľná soľ, ako je tramadol-hydrochlorid, sa používa pre spôsob podľa predloženého vynálezu vo forme tabletiiek, mikrotabletiiek, granulátov, kryštálov alebo peliet, ako sú extrúzne pelety alebo nabaľované pelety, výhodne s veľkosťou 0,3 až 2,5 mm. Výroba takýchto multipartikulárnych substrátov je pre odborníkov známa.

Na výrobu retardujúcich povlakov sa používajú vodné disperzie etylcelulózy, majúce koncentráciu 3 až 35 % hmotnostných, výhodne 10 až 25 % hmotnostných vo vode nerozpustnej celulózy. Vodné disperzie etylcelulózy, ktoré prichádzajú do úvahy ako poťahový materiál, obsahujú aspoň jeden fyziologicky prijateľný lipofilný diester alifatickej alebo aromatickej dikarboxylovej kyseliny so 6 až 40 uhlíkovými atómami, výhodne so 6 až 30 uhlíkovými atómami, obzvlášť výhodne 10 až 16 uhlíkovými atómami a alifatického alkoholu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne 2 až 6 uhlíkovými atómami a obzvlášť výhodne s 2 až 5 uhlíkovými atómami, ako zmäkčovadlo. Výhodne sa ako zmäkčovadlo použije dibutylftalát, dietylftalát, dibutylsebakát alebo dietylsebakát, obzvlášť výhodne dibutylsebakát. Množstvo zmäkčovadla je 5 až 50 % hmotnostných, výhodne 10 až 40 % hmotnostných a obzvlášť výhodne 10 až 30 % hmotnostných, vzťahujúc na etylcelulózu. Celkom obzvlášť výhodné sú retardujúce povlaky z etylcelulózy, ktoré obsahujú 10 až 30 % hmotnostných dibutylsebakátu, vzťahujúc na etylcelulózu.

Vodné disperzie etylcelulózy, prichádzajúce do úvahy, môžu byť komerčné produkty, ako je napríklad AquacoatTM alebo SureleaseTM. Pri tom môžu tieto, ako napríklad Surelease, už obsahovať potrebné zmäkčovadlo. Je ale tiež možné zapracovať zmäkčovadlo do vodnej disperzie etylcelulózy, výhodne pomocou tenzidov alebo emulgátorov, ako je napríklad polysorbát 80 (Tween 80®). Celkom obzvlášť výhodne sa ako vodná disperzia etylcelulózy použije disperzia, ktorá už obsahuje zmäkčovadlo ako komponent počas výroby tejto disperzie, ako je napríklad komerčný produkt Surelease E-7-7050TM.

Profil uvoľňovania, získaný bezprostredne po výrobe, je možno upraviť pomocou metód pre odborníkov známych, ako napríklad hrúbkou povlaku alebo prísadou ďalších pomocných látok, ako sú oxidy železa a oxid titaničitý, klzné prostriedky, ako je mastenec, aerosil a glycerolmonostearát, hydrofilné pórotvorné látky, ako je laktóza, polyetylén glykol a manitol a/alebo vo vode rozpustné polyméry, ako je hydroxypropylmetylcelulóza a polyvidón. Je tiež možné riadiť uvoľňovanie účinnej látky zmiešaním s inými poťahovacími disperziami, ako je napríklad EudragitTM, RS 30D, RL 30D, NE 30D a s disperziami filmotvorných látok, rezistentných voči žalúdočným šťavam tak, že sa dosiahne retardácia v oblasti aspoň 4 hodiny až 24 hodín.

Retardujúci povlak na báze etylcelulózy sa vyrobí tak, že sa substrát účinnej látky po svojej výrobe potiahne vodnou disperziou nastriekaním, výhodne pomocou postupu s vírivou vrstvou a súčasne sa pri obvyklých teplotách suší. Výhodne sa pri tom udržiava teplota produktu aspoň 35 °C, výhodne 35 °C až 80 °C, obzvlášť výhodne 40 °C až 45 °C, ktorá sa nastaví pomocou privádzaného vzduchu s teplotou aspoň 50 °C, výhodne 55 °C až 70 °C.

Pokiaľ sa má stabilný profil uvoľňovania účinnej látky pri skladovaní, dosiahnutý bezprostredne po výrobe, neskôr ešte meniť, je možné retardované prípravky účinnej látky po sušení vystaviť temperovaniu pri teplote vyššej než 35 °C tak dlho, dokiaľ sa nedosiahne požadované zvýšenie uvoľňovania účinnej látky. Meraním zodpovedajúceho profilu uvoľňovania účinnej látky v závislosti od doby procesu temperovania pri určitej teplote je pre odborníkov umožnené pomocou jednoduchých pokusov zistiť koreláciu medzi profilom uvoľňovania a

podmienkami teploty. Tým je možné bez ťažkostí pre každú dobu nastaviť potrebný profil uvoľňovania účinnej látky.

Ďalším predmetom predloženého vynálezu sú teda tiež orálne, výhodne multipartikulárne, retardované prípravky z tramadolu, prípadne z fyziologicky prijateľnej soli tramadolu, so stabilným profilom uvoľňovania účinnej látky pri skladovaní, ktoré sa vyznačujú tým, že prípravky účinnej látky sú opatrené koalescentným povlakom etylcelulózy, ktorý sa získa potiahnutím výhodne multipartikulárneho prípravku účinnej látky vodnou disperziou etylcelulózy, obsahujúcou lipofilný diester alifatickej alebo aromatickej dikarboxylovej kyseliny so 6 až 40 uhlíkovými atómami a alifatického alkoholu s 1 až 8 uhlíkovými atómami ako zmäkčovadlo a iba sušením povlaku pri obvyklých teplotách sa už zaručí pri skladovaní stabilný profil uvoľňovania účinnej látky, ktorý je možné ešte zvýšiť nasledujúcim temperovaním pri teplote vyššej než 35 °C bez ovplyvnenia stability pri skladovaní.

Aby sa veľmi dobre vo vode rozpustný tramadol, prípadne jeho soľ, ako je tramadol-hydrochlorid, chránil pri poťahovaní vodnou disperziou etylcelulózy, môže byť výhodné cez substrát účinnej látky cez nanášaním retardujúceho povlaku naniesť ochranný povlak. Výhodne sa ochranný povlak pre izoláciu nanáša v množstve 1 až 10 % hmotnostných, výhodne 2,5 až 5 % hmotnostných, vzťahujúc na množstvo poťahovaného substrátu účinnej látky.

Toto nevedie k žiadnej podstatnej redukcii povlaku, potrebného pre retardáciu, vylučuje to ale rozpúšťanie vo vode rozpustnej účinnej látky počas poťahovania etylcelulórou a potlačuje to prenikanie účinnej látky do retardujúceho filmu.

Vodné roztoky vo vode rozpustných polymérov, ako je napríklad hydroxypropylmetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza alebo polyvidón, s ďalšími pomocnými látkami, ako je napríklad mastenec, alebo bez nich, alebo tavným poťahovaním s organickými roztokmi alebo z nich nanášanej lipofilnej látky, ako sú napríklad mastné alkoholy, mastné kyseliny, tuky, vosky, glycerolnonostearát alebo glycerolbehenát, sa môžu použiť ako ochranné poťahové materiály.

Vonkajšie povlaky na retardované substráty sa spravidla nanášajú preto,

aby sa zabránilo zlepovaniu substrátu počas skladovania. Vonkajšie povlaky môžu byť tiež funkčné povlaky, ktoré zaisťujú dodatočnú ochranu napríklad pred zvýšenou vzdušnou vlhkosťou alebo zabraňujú vnikaniu žalúdočných kyselín do substrátu. Množstvo vonkajšieho povlaku sa pri tom riadi svojou funkciou a predstavuje ≤ 1 % hmotnostné ako ochrana pred zlepovaním až 30 % hmotnostných na zvýšenie rezistencie proti žalúdočným šťavam.

Prehľad obrázkov na výkresoch

- Obr. 1 znázorňuje stabilitu uvoľňovania tramadolu z peliet pri skladovaní s povlakom podľa predloženého vynálezu, pri 11 % naneseného filmu bez úpravy profilu uvoľňovania po nanesení.
- Obr. 2 znázorňuje stabilitu uvoľňovania tramadolu z peliet pri skladovaní s povlakom podľa predloženého vynálezu, pri 11 % naneseného filmu s úpravou profilu uvoľňovania po nanesení počas 24 hodín pri teplote 60 °C.
- Obr. 3 znázorňuje stabilitu uvoľňovania tramadolu z peliet pri skladovaní s povlakom podľa predloženého vynálezu, pri 11 % naneseného filmu s úpravou profilu uvoľňovania po nanesení počas 2 hodín pri teplote 60 °C.
- Obr. 4 znázorňuje úpravu uvoľňovania tramadolu z peliet s povlakom podľa predloženého vynálezu následnou úpravou profilu uvoľňovania pri teplote 60 °C.
- Obr. 5 znázorňuje vplyv zloženia rozpúšťacieho média na uvoľňovanie tramadolu z peliet s povlakom podľa predloženého vynálezu.
- Obr. 6 znázorňuje vplyv rýchlosti rotácie košíčka poťahovacieho zariadenia na uvoľňovanie tramadolu z peliet s povlakom podľa predloženého vynálezu.
- Obr. 7 znázorňuje uvoľňovanie tramadolu z peliet s povlakom podľa predloženého vynálezu = 11 % Surelease E-7-7050 s 3 % Subcoat
- Obr. 8 znázorňuje uvoľňovanie tramadolu z peliet s povlakom podľa

predloženého vynálezu = Aquacoat ECD 30 + dibutylsebakát (30 %) + mastenec (20 %).

- Obr. 9 znázorňuje uvoľňovanie tramadolu s peliet s povlakom podľa predloženého vynálezu, zlisovaných na tablety = Aquacoat ECD 30 + Opadry OY-29020 clear (9+1 diel) + dibutylsebakát (25 %) + mastenec (25 %) s 0,6 % Subcoat.
- Obr. 10 znázorňuje uvoľňovanie tramadou z peliet s povlakom podľa predloženého vynálezu = Aquacoat ECD 30 + dibutylsebakát (20 %).
- Obr. 11 znázorňuje uvoľňovanie tramadolu z peliet s povlakom podľa predloženého vynálezu – 5 % Surelease E-7-7050 s 1 % Subcoat.

Ako ukazujú obr. 1 až 3, zostávajú všetky tri profily uvoľňovania pre tramadol-hydrochlorid pri obvyklých podmienkach skladovania 25 °C až 30 °C po celú dobu skladovania a pri oboch teplotách skladovania nezmenené.

Stabilita pri skladovaní sa meria podľa USP 23, str. 1959 a ďalší „[1196] the Stability Testing of new drug substances and products – The Tripartite Guideline“.

Pri tom vykazujú napriek identickej hrúbke vrstvy a zloženiu filmu v kombinovanom rozkladačom teste pri 2 h v žalúdočných šťavách pH 2 a 8 h v črevnej šťave pH 7,2 navzájom úplne rôzne východiskové uvoľňovanie. Zatiaľ čo film bez dodatočného spracovania po výrobe vykazuje silnejšiu retardáciu s uvoľňovaním asi 75 % za 8 h, je uvoľnené pri rovnakom filme po dvadsaťštyrihodinovom temperovaní pri teplote 60 °C už 100 % uvoľnenia po 5 hodinách. Po temperovaní počas 8 hodín pri teplote 60 °C dochádza k uvoľňovaniu tramadolu z asi 90 % za 8 hodín. Tieto rôzne profily uvoľňovania ukazujú, že poťahovaním z koalescentnej etylcelulózy so zodpovedajúcimi zmäkčovadlami je možné podľa potreby stabilné uvoľňovanie tramadolu pri skladovaní, ktoré môže prebiehať vždy podľa potreby ako bezprostredne po výrobe, taktiež až po medziskladovaní tramadolových prípravkov, potiahnutých povlakom podľa predloženého vynálezu. Tým je daná veľká výhoda pre veľkoprevádzkovú produkciu prípravkov v každom čase možného spracovania.

šarží s príliš pomalým profilom uvoľňovania. Cieľovým dodatočným spracovaním napríklad pri teplote 60 °C sa môže profil uvoľňovania tiež dodatočne prispôbiť potrebnému profilu uvoľňovania bez toho, aby sa pri tom negatívne ovplyvnila stabilita prípravku pri skladovaní.

Obr. 4 ukazuje, ako sa môže zmeniť profil uvoľňovania peliet tramadol-hydrochloridu s povlakom podľa predloženého vynálezu a s bezprostredne po výrobe relatívne pomalým uvoľňovaním nižším než 45 % po 300 minútach, dodatočným zahriatím postupne v smere rýchlejšieho uvoľňovania až na 70 % po 300 minútach.

Retardované prípravky tramadol-hydrochloridu podľa predloženého vynálezu sa popri štandardnom rozkladovom teste (2 hodiny žalúdočnej šťavy + 6 hodín črevnej šťavy) dodatočne tiež skúšajú počas 8 hodín pri gradiente pH 1,2 až 7,2 počas 8 hodín v umelej črevnej šťave pH 7,2 so 100 mM NaCl (250 mM KH_2PO_4 + 100 mM NaCl), počas 8 hodín v umelej žalúdočnej šťave pH 6,8 (220 mM KCl + 30 mM KH_2PO_4), počas 8 hodín v umelej žalúdočnej šťave pH 1,2, počas 8 hodín v pufrí pH 4,6 (100 mM $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2$ + 50 mM NaCl) a počas 8 hodín v umelej črevnej šťave pH 6,8 s 5 mM taurocholátu sodného (220 mM KCl + 30 mM KH_2PO_4). Pokiaľ nie je uvedené inak, skúša sa uvoľňovanie v košíkoch pri rýchlosti rotácie 100 min^{-1} . Skúšajú sa ale tiež alternatívne iné rýchlosti rotácie, aby bol vidieť vplyv mechanického namáhania na uvoľňovanie.

Ako je zrejmé z obr. 5 a 6, nevykazuje ani zloženie uvoľňovacieho média so zreteľom na molaritu, hodnotu pH alebo druh iónov, ani miera mechanického namáhania peliet, veľký vplyv na uvoľňovanie tramadolu z peliet, potiahnutých povlakom podľa predloženého vynálezu. Tým sa potvrdzuje značná schopnosť uvoľňovania prípravkov podľa predloženého vynálezu so zreteľom na testovanie in-vitro, takže je možné očakávať tiež spoľahlivé uvoľňovanie in-vivo.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Uvoľňovanie tramadolu in-vivo sa uskutočňuje v rozkladovom teste podľa Ph. Eur. pomocou košíčkovej metódy pri rýchlosti rotácie 100 min^{-1} . Keď nie je popísané inak, skúša sa prípravok najprv počas 2 hodín v umelej žalúdočnej

šťave pH 1,2 a potom počas 6 hodín v umelej črevnej šťave pH 7,2. V zodpovedajúcom časovému okamihu merania sa zisťuje spektrofotometricky v roztoku sa nachádzajúce množstvo tramadolu a udáva sa v percentách celkovej dávky tramadol-hydrochloridu. Uvedené hodnoty uvoľňovania a krivky, zodpovedajú strednej hodnote z troch meraní.

Príklad 1

Pelety tramadol-hydrochloridu s obsahom účinnej látky 70 % hmotnostných sa vyrabia vodnou granuláciou s mikrokryštalickou celulórou a nízkosubstituovanou hydroxypropylcelulórou, vytlačovaním a nasledujúcou sféronizáciou. Usušené pelety s veľkosťou po preosiatí 800 až 1250 μm sa potom postupom vo vírvej vrstve pri teplote privádzaného vzduchu 60 ° C potiahnu najskôr 3 % hmotnostnými ochranným povlakom z hydroxypropylmetylcelulózy, PEG 400 a masťenca a potom sa opatria 11 % hmotnostnými retardujúceho povlakom., vzťahujúc na hmotnosť peliet, vybavených ochranným povlakom.

Zloženie vodnej disperzie na výrobu ochranného povlaku na 5 kg peliet je nasledujúce :

Hydroxypropylmetylcelulóza (Pharmacoat 603/ShinEtsu)	104,0 g
PEG 400	12,0 g
masťenec (mikronizovaný)	35,0 g
čistená voda	2160,0 g
Celkom :	2311,0 g

Zloženie vodnej potahovej disperzie na potiahnutie 5 kg peliet, vybavených ochranným povlakom je nasledujúce :

Surelease E-7-7050 (vodná disperzia etylcelulózy :Colorcon)	2115,0 g
čistená voda	1323,0 g
Celkom :	3438,0 g

Obsah pevnej látky v disperzii = 16 % hmotnostných

Po potiahnutí peliet sa buď neuskutočňuje žiadne temperovanie alebo sa uskutoční nastavenie uvoľňovania účinnej látky počas 2 hodín pri teplote 60 °C.

163 mg peliet, zodpovedajúce dávke 100 mg tramadol-hydrochloridu, sa naplní do kapsulí veľkosti 1 a zisťuje sa uvoľňovanie účinnej látky ako je uvedené vyššie.

Uvedené hodnoty uvoľňovania zodpovedajú strednej hodnote zo šiestich meraní (obr. 7).

Čas v min	uvoľnený podiel v %	uvoľnený podiel v % po 6 mesiacoch skladovania pri 25 °C	uvoľnený podiel v % po 6 mesiacoch skladovania pri 30 °C	uvoľnený podiel v % po spracovaní počas 2h pri 60 °C	uvoľnený podiel v % po 6 mesiacoch skladovania pri 25 °C	uvoľnený podiel v % po 6 mesiacoch skladovania pri 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

Príklad 2

Pelety tramadol-hydrochloridu s obsahom účinnej látky 55 % hmotnostných sa vyrobia vodnou granuláciou s mikrokryštalickou celulórou a nízkosubstituovanou hydroxypropylcelulórou, extrúziou a nasledujúcou sféronizáciou. Vysušené pelety s veľkosťou po preosiatí 800 až 1250 μm sa potom postupom s vírivou vrstvou pri teplote privádzaného vzduchu 60 °C potiahnu 8 % hmotnostnými celkového povlaku, vzťahujúc na východiskovú hmotnosť peliet.

Zloženie vodnej poťahovacej disperzie na potiahnutie 300 g peliet je nasledujúce :

Aquacoat ECD 30 (vodná disperzia etylcelulózy)	53,0 g
dibutylsebakát	4,8 g
mastenec (mikronizovaný)	3,2 g
polysorbát 80	0,02 g
kremíková emulzia	0,02 g
čistená voda	65,0 g
Celkom :	126,0 g

Obsah pevnej látky v disperzii = 19 % hmotnostných.

Po potiahnutí peliet a usušení povlaku sa uskutočňuje nastavenie uvoľňovania účinnej látky pri teplote 60 °C počas 2, prípadne 27 hodín.

196 mg týchto peliet, čo zodpovedá dávke 100 mg tramadol-hydrochloridu, sa naplní do kapsulí veľkosti 1 a zisťuje sa uvoľňovanie účinnej látky ako je uvedené vyššie.

Uvedené hodnoty uvoľňovania zodpovedajú strednej hodnote z troch meraní (obr. 8).

Čas v minútach	uvoľnený podiel v % spracovania 2 h pri 60 °C	uvoľnený podiel v % spracovania 27 h pri 60 °C
120	26	38
240	63	91
360	82	101
480	92	101

Príklad 3

Pelety tramadol-hydrochloridu s obsahom účinnej látky 55 % hmotnostných sa vyrabia vodnou granuláciou s mikrokryštalickou celulórou a nízkosubstituovanou hydroxypropylcelulórou, extrúziou a nasledujúcou sféronizáciou. Vysušené pelety s veľkosťou po preosiatí 800 až 1250 μm sa potom postupom s vírivou vrstvou pri teplote privádzaného vzduchu 60 °C potiahnu najprv 0,6 % hmotnostnými ochranného povlaku a potom 15 % hmotnostnými celkového povlaku, vzťahujúc na pelety, vybavené ochranným povlakom.

Zloženie vodnej potahovacej disperzie na výrobu ochranného povlaku na 350 g peliet je nasledujúce :

Opardy OY-29020 clear (hydroxypropylmetylcelulóza a PEG 400: Colorcon)	1,60 g
mastenec (mikronizovaný)	0,50 g
čistená voda	27,9 g
Celkom :	30,0 g

Zloženie vodnej potahovacej disperzie na potiahnutie 300 g peliet, potiahnutých ochranným povlakom, je nasledujúce :

Aquacoat ECD 30 (vodná disperzia etylcelulózy: Colorcon FMC)	89,0 g
Opardy OY-29020 clear	3,0 g
dibutylsebakát	7,6 g
mastenec (mikronizovaný)	7,7 g
polysorbát 80	0,03 g
kremíková emulzia	0,03 g
čistená voda	129,6 g
Celkom :	237,0 g

Obsah pevnej látky vodnej disperzie = 19 % hmotnostných.

Po výrobe retardujúcim povlakom opatrených peliet sa uskutoční nastavenie profilu uvoľňovania účinnej látky temperovaním pri teplote 60 °C počas 2 hodín. 210 mg peliet, čo zodpovedá dávke 100 mg tramadol-hydrochloridu sa vylisuje so 192,1 mg celactózy, 16,8 mg Kolidónu CL[®] (= crospovidone) a 1,1 mg stearátu horečnatého na tablety s priemerom 12 mm a hmotnosťou 420 mg. Tieto sa rozkladajú vo vode v priebehu 1 až 2 minút opäť na jednotlivé pelety. Stanovenie uvoľňovania účinnej látky sa uskutočňuje ako je uvedené vyššie.

Ďalej uvádzané hodnoty uvoľňovania zodpovedajú strednej hodnote z troch meraní (obr. 9).

Čas v minútach	uvoľnený podiel v % (spracovanie pri 60 °C 2 h)
120	14
240	70
360	94
480	101

Príklad 4

Pelety tramadol-hydrochloridu s obsahom účinnej látky 33 %

hmotnostných sa vyrobia vodnou granuláciou s mikrokryštalickou celulórou a nízkosubstituovanou hydroxypropylcelulórou, extrúziou a nasledujúcou sféronizáciou. Vysušené pelety s veľkosťou po preosiatí 800 až 1250 μm sa potom postupom s vírivou vrstvou pri teplote privádzaného vzduchu 60 °C potiahnu 6 % hmotnostnými celkového povlaku, vzťahujúc na východiskovú hmotnosť nepotiahnutých peliet.

Zloženie vodnej poťahovacej disperzie na potiahnutie 350 g peliet je nasledujúce :

Aquacoat ECD 30 (vodná disperzia etylcelulózy: Colorcon)	58,3 g
dibutylsebakát	3,5 g
polysorbát 80 (Tween 80)	0,01 g
vodná silikónová emulzia	0,01 g
čistená voda	78,2 g
Celkom :	140,0 g

Ako protipeniaci regulátor sa vo všetkých prípadoch používa vodná silikónová emulzia.

Obsah pevnej látky disperzie = 15 % hmotnostných.

Po potiahnutí a usušení sa pelety ponechajú pri teplote 120 °C počas 60 minút. 321 mg peliet, čo zodpovedá dávke 100 mg tramadol-hydrochloridu, sa naplní do kapsulí s veľkosťou 0 a stanovuje sa uvoľňovanie účinnej látky (obr. 10).

čas v minútach	uvoľnený podiel v %
120	23
360	36
600	55
990	72
1440	83

Príklad 5

Na tabletovacom lise sa vyrobia tabletky s priemerom 10 mm s nasledujúcim zložením :

Tramadol-hydrochlorid	100,0 mg
mikrokryštalická celulóza (Avicel PH 101)	180,0 mg
Polyvidón K30	16,0 mg
stearát horečnatý	4,0 mg
Celkom :	300,0 mg

Tramadol-hydrochlorid a mikrokryštalická celulóza sa granulujú s vodným roztokom polyvidónu K30, usušia, preosejú a po pridaní stearátu horečnatého sa lisujú na tabletky s hmotnosťou 300 mg.

Tabletky sa v bubnovom poťahovacom prístroji pri teplote privádzaného vzduchu 60 °C potiahnu 5 % hmotnostnými etylcelulózového retardujúceho filmu, vzťahujúc na hmotnosť tabletiiek, takže sa dosiahne hmotnosť tabletiiek 315 mg.

Zloženie poťahovacej disperzie na potiahnutie 600 g tabletiiek je nasledujúce :

Surelease E-7-7050 (vodná disperzia etylcelulózy : Colorcon)	115,4 g
čistená voda	72,1 g
Celkom :	187,5 g

Obsah pevnej látky disperzie = 16 % hmotnostných.

Po potiahnutí tabletiiek sa neuskutočňuje temperovanie. Uvoľňovanie účinnej látky sa stanovuje ako je uvedené vyššie, pričom uvádzané hodnoty uvoľňovania zodpovedajú strednej hodnote z dvoch meraní (obr. 11).

Čas v minútach	uvoľnený podiel v %
120	40
240	76
360	91
480	97

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob výroby retardovaného prípravku z tramadolu alebo jeho fyziologicky prijateľnej soli s profilom uvoľňovania účinnej látky stabilným pri skladovaní, **vyznačujúci sa tým**, že sa prípravok účinnej látky potiahne pomocou vodnej disperzie etylcelulózy, ktorá obsahuje aspoň jeden fyziologicky prijateľný lipofilný diester alifatickej alebo aromatickej dikarboxylovej kyseliny s 6 až 40 uhlíkovými atómami a alifatického alkoholu s 1 až 8 uhlíkovými atómami ako zmäkčovadlo a povlak sa pri poťahovaní usuší pri obvyklých teplotách, pričom sa bez nasledujúceho temperovania získa pri skladovaní stabilný profil uvoľňovania účinnej látky a prípadne sa na zvýšenie profilu uvoľňovania účinnej látky bez ovplyvňovania jeho stability pri skladovaní pri teplote vyššej než 35 °C tak dlho temperuje, až sa získa zvolený, zvýšený profil uvoľňovania účinnej látky.

2. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa ako zmäkčovadlo použije diester alifatickej alebo aromatickej dikarboxylovej kyseliny s 6 až 30 uhlíkovými atómami, výhodne s 10 až 15 uhlíkovými atómami a alifatického alkoholu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, výhodne 2 až 5 uhlíkovými atómami.

3. Spôsob podľa nároku 2, **vyznačujúci sa tým**, že sa ako zmäkčovadlo použije dibutylftalát, dietylftalát, dibutylsebakát alebo dietylsebakát, výhodne dibutylsebakát.

4. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 3, **vyznačujúci sa tým**, že sa zmäkčovadlo použije v množstve 5 % hmotnostných až 50 % hmotnostných, výhodne 10 % hmotnostných až 30 % hmotnostných, vzťahujúc na etylcelulózu.

5. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 4, **vyznačujúci sa tým**, že

koncentrácia etylcelulózy v disperzii 3 % hmotnostné až 35 % hmotnostných, výhodne 10 % hmotnostných až 30 % hmotnostných.

6. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 5, **vyznačujúci sa tým**, že sa sušenie retardujúceho povlaku uskutočňuje pri teplote v rozmedzí 40 °C až 80 °C výhodne 50 °C až 70 °C.

7. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 6, **vyznačujúci sa tým**, že sa pod retardujúci povlak naniesie ochranný povlak z vo vode rozpustných polymérov, výhodne hydroxypropylmetylcelulózy alebo hydroxypropylcelulózy a mastenca.

8. Spôsob podľa nároku 7, **vyznačujúci sa tým**, že prírastok hmotnosti ochranným povlakom je 1 % hmotnostné až 10 % hmotnostných, výhodne 2,5 % hmotnostných až 5 % hmotnostných.

9. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 8, **vyznačujúci sa tým**, že fyziologicky prijateľná soľ tramadolu je tramadol-hydrochlorid.

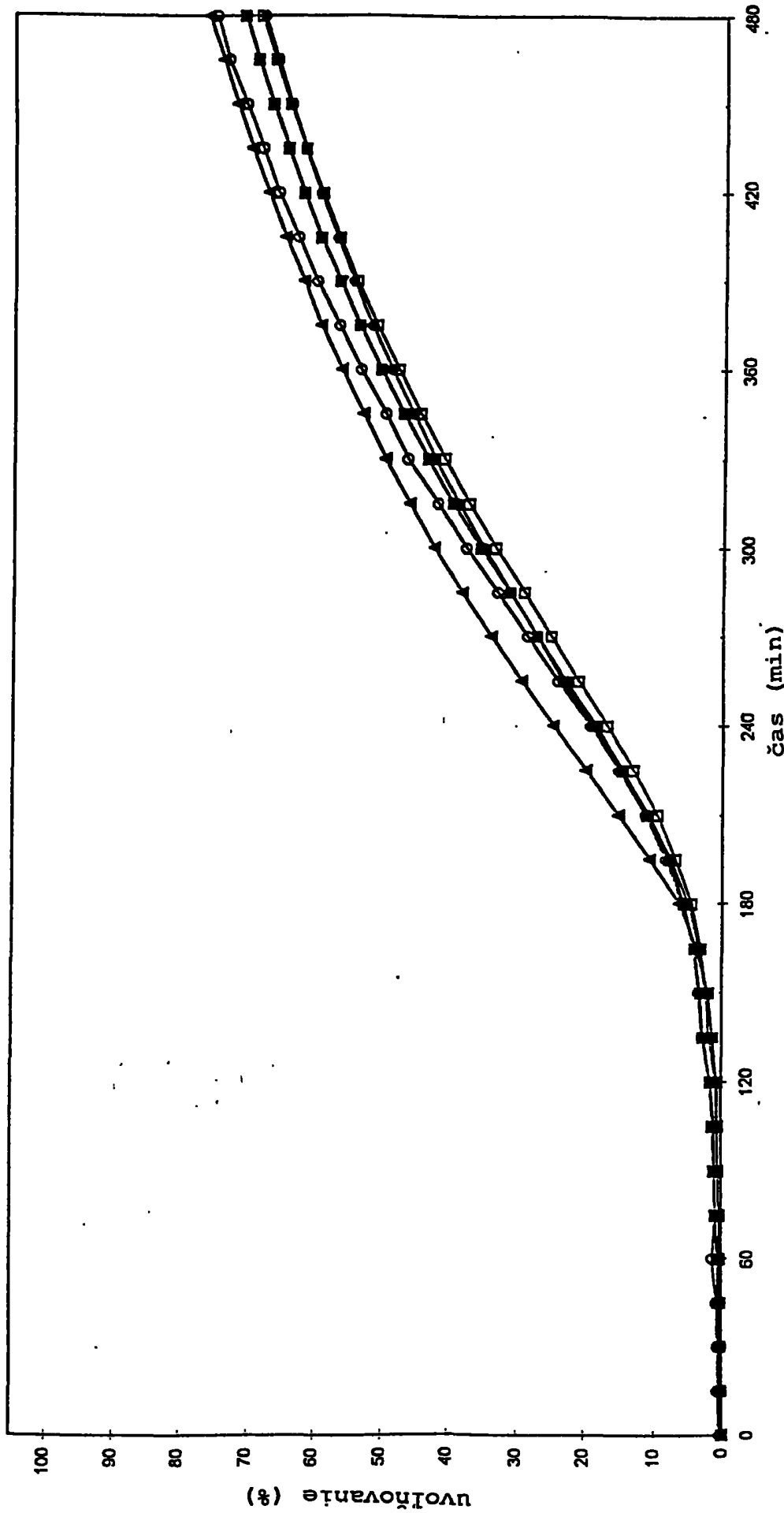
10. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 9, **vyznačujúci sa tým**, že sa prípravok účinnej látky použije ako multipartikulárny prípravok, výhodne ako mikrotabletky, granuláty, pelety alebo kryštály.

11. Spôsob podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že častice majú priemernú veľkosť 0,3 až 2,5 mm.

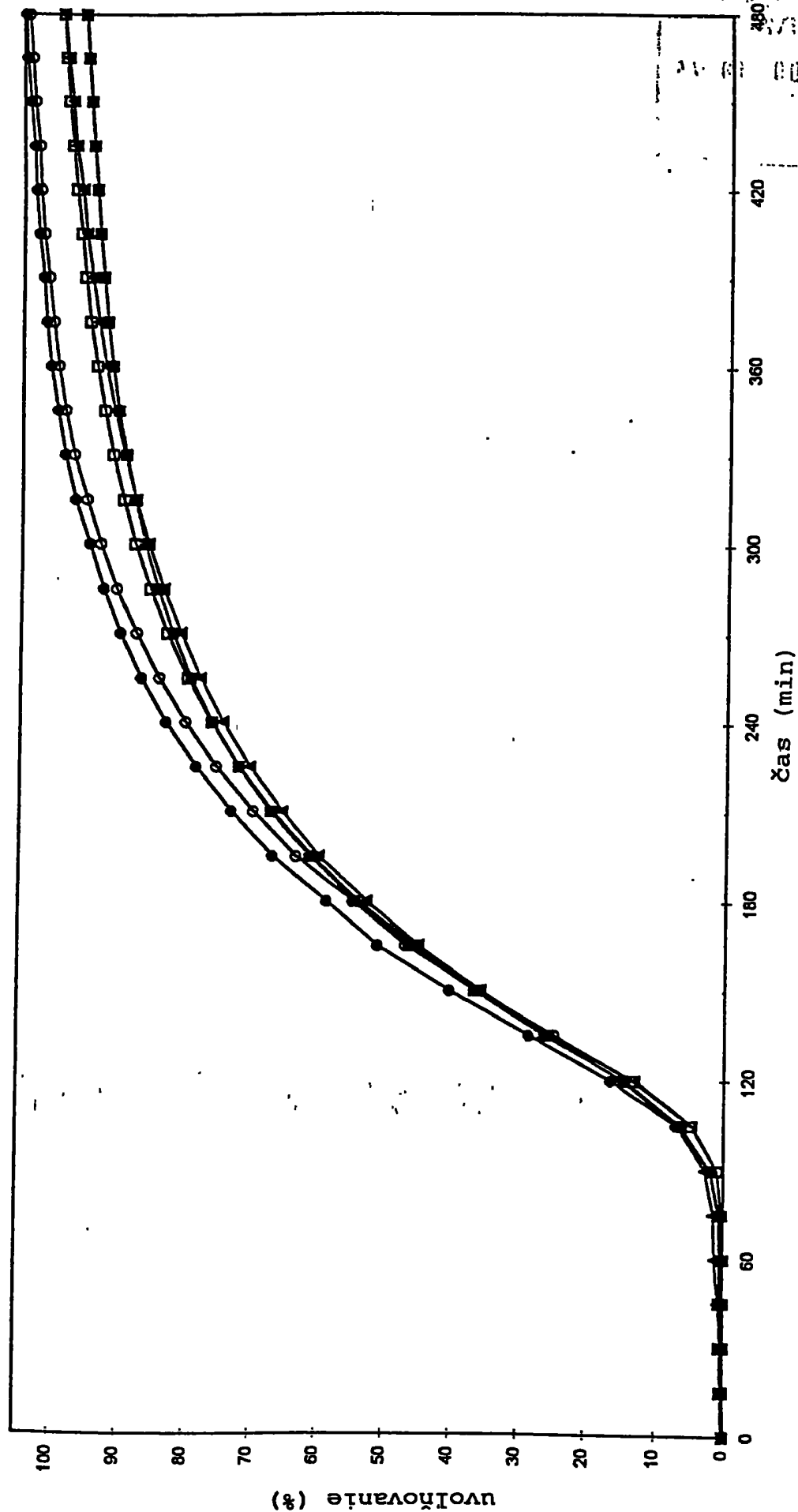
12. Orálny retardovaný prípravok z tramadolu alebo jeho fyziologicky prijateľnej soli so stabilným profilom uvoľňovania účinnej látky pri skladovaní, **vyznačujúci sa tým**, že prípravok účinnej látky je opatrený koalescentným poťahom etylcelulózy, ktorý iba potiahnutím prípravku účinnej látky vodnou disperziou etylcelulózy, obsahujúcej ako zmäkčovadlo aspoň jeden fyziologicky prijateľný lipofilný diester z alifatickej alebo aromatickej dikarboxylovej kyseliny.

so 6 až 40 uhlíkovými atómami a alifatického alkoholu s 1 až 6 uhlíkovými atómami a sušením pri obvyklých teplotách už zaručuje pri skladovaní stabilný profil uvoľňovania účinnej látky, ktorý je zvýšiteľný nasledujúcim temperovaním pri teplote vyššej než 35 °C bez ovplyvnenia stability pri skladovaní.

13. **Prípravok podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že prípravok je multipartikulárny a výhodne sa vyskytuje vo forme mikrotabletiiek, granulátov, peliet alebo kryštálov.**

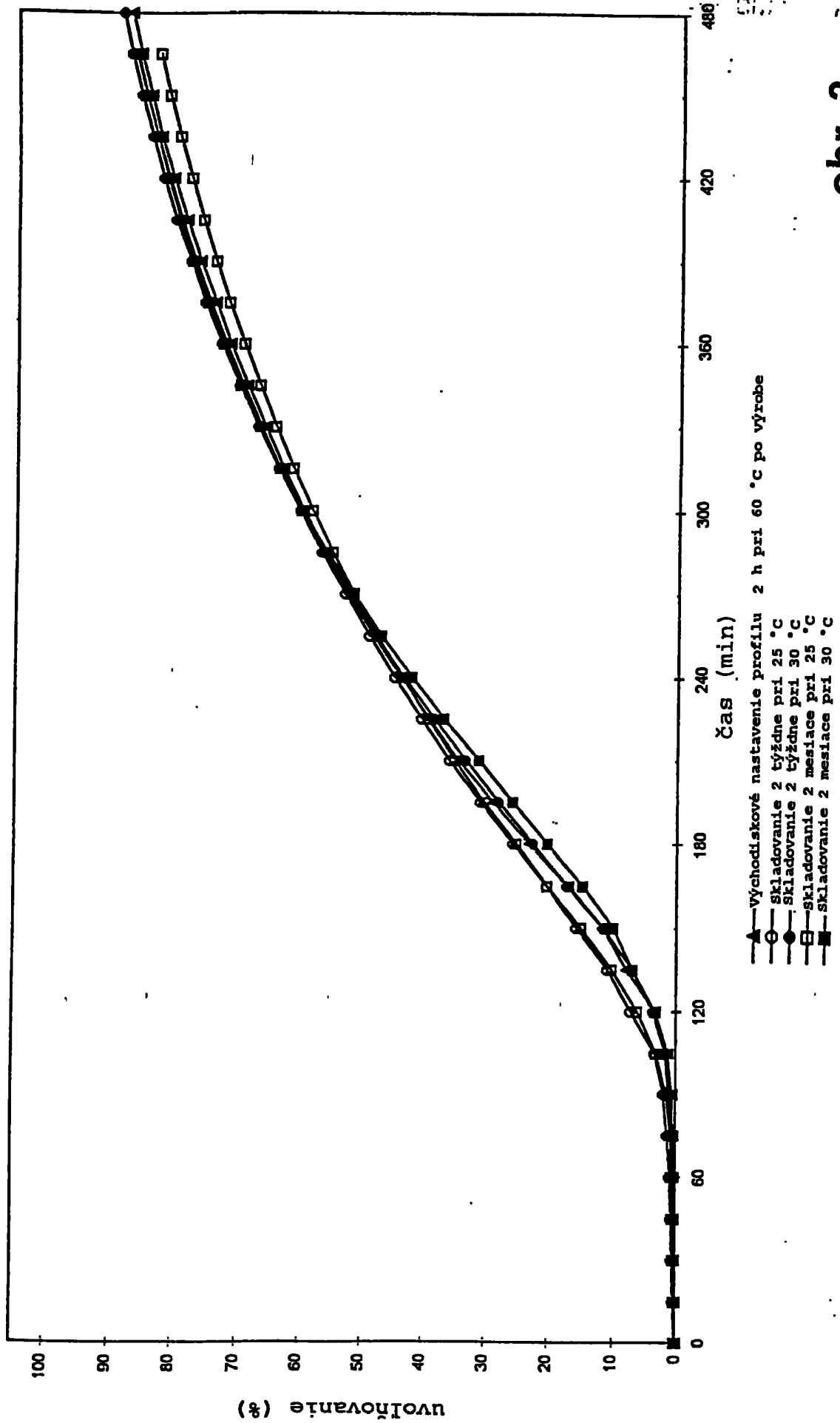


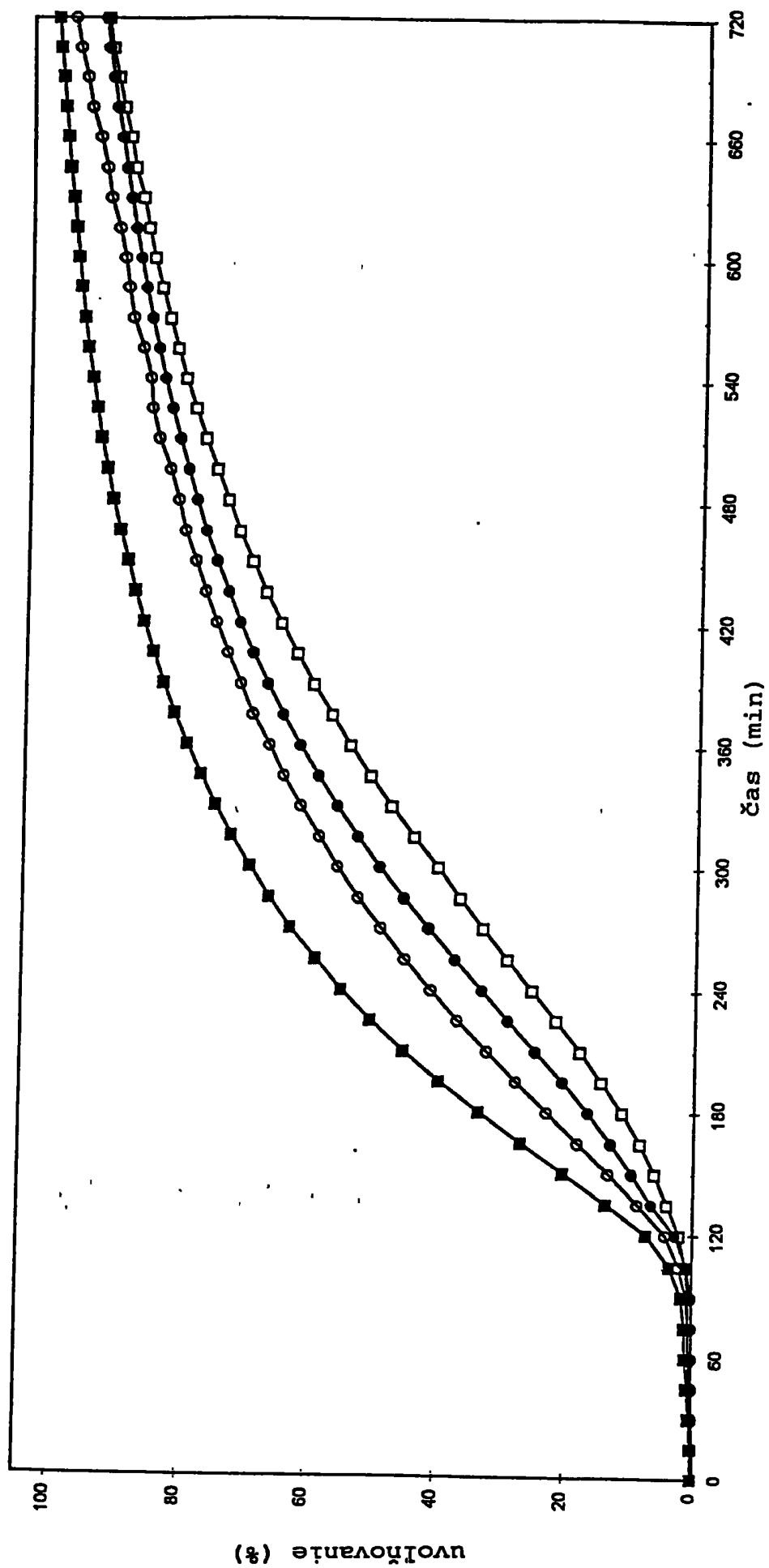
obr. 1



obr. 2

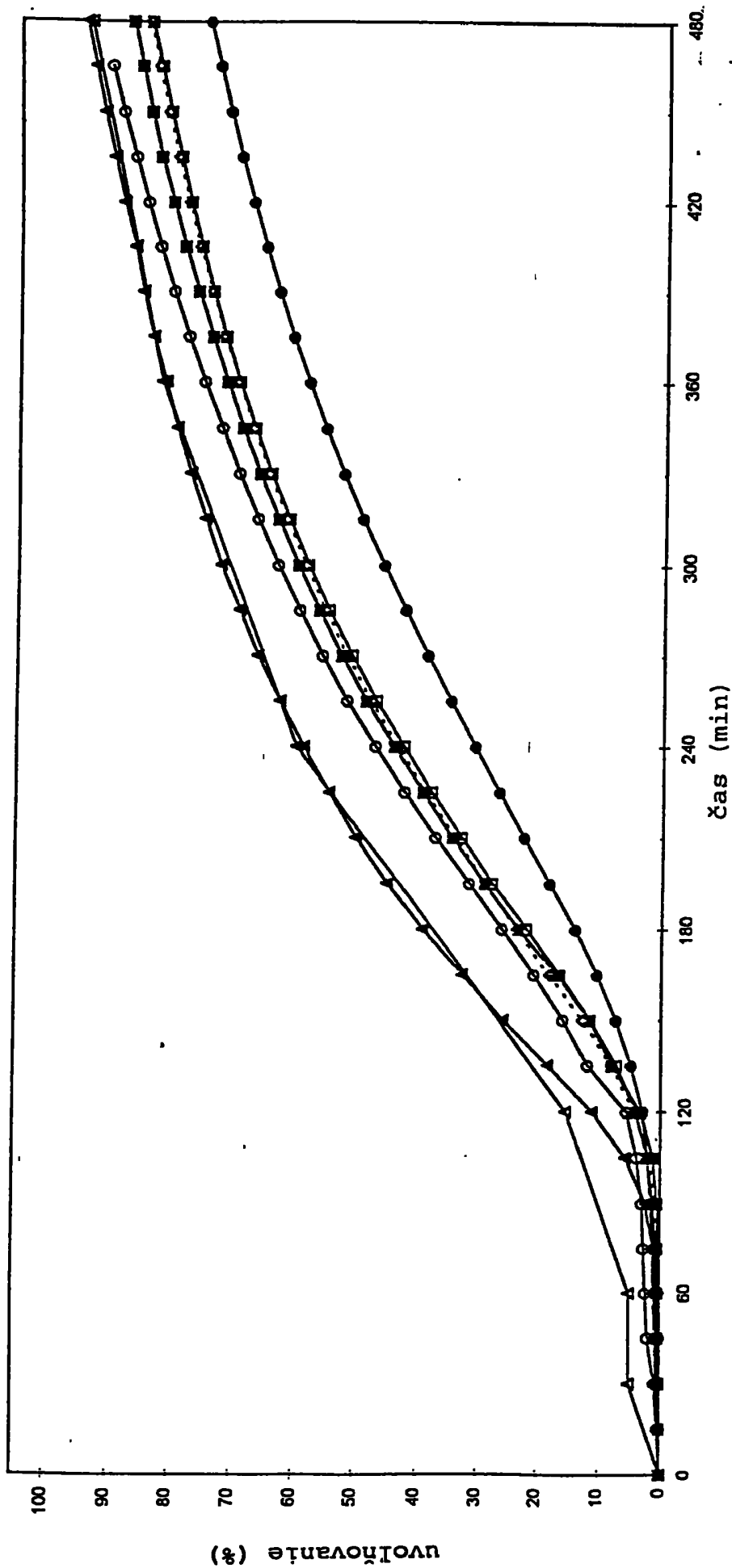
obr. 3





□ — pôvodné uvoľňovanie po výrobe (+ 2 h 60 °C) —●— + 4h pri 60 °C 1 týždeň po výrobe
 ○ — + 5,5 h pri 60 °C 1 týždeň po výrobe —■— + 17 h pri 60 °C 1 týždeň po výrobe

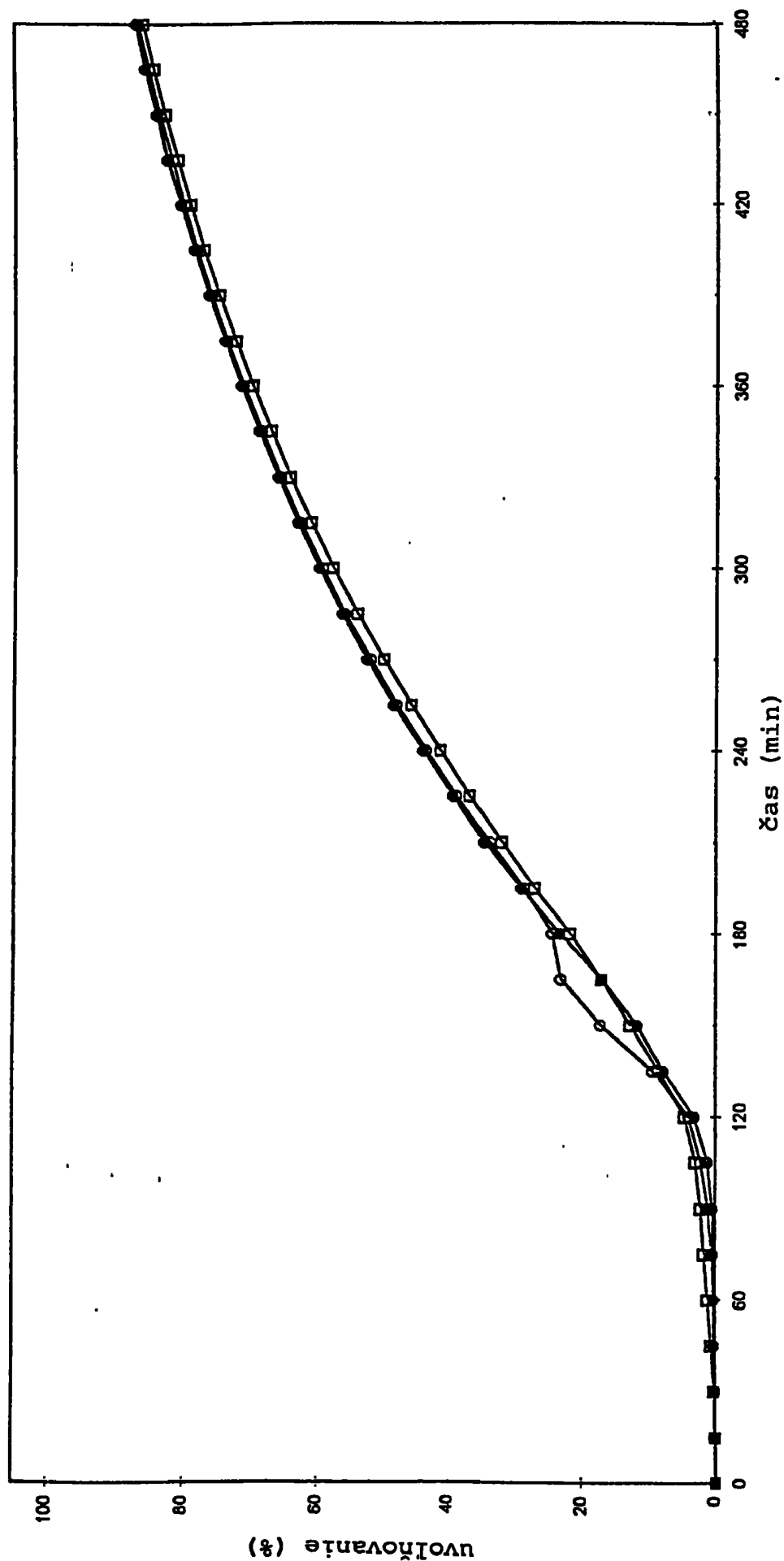
obr. 4



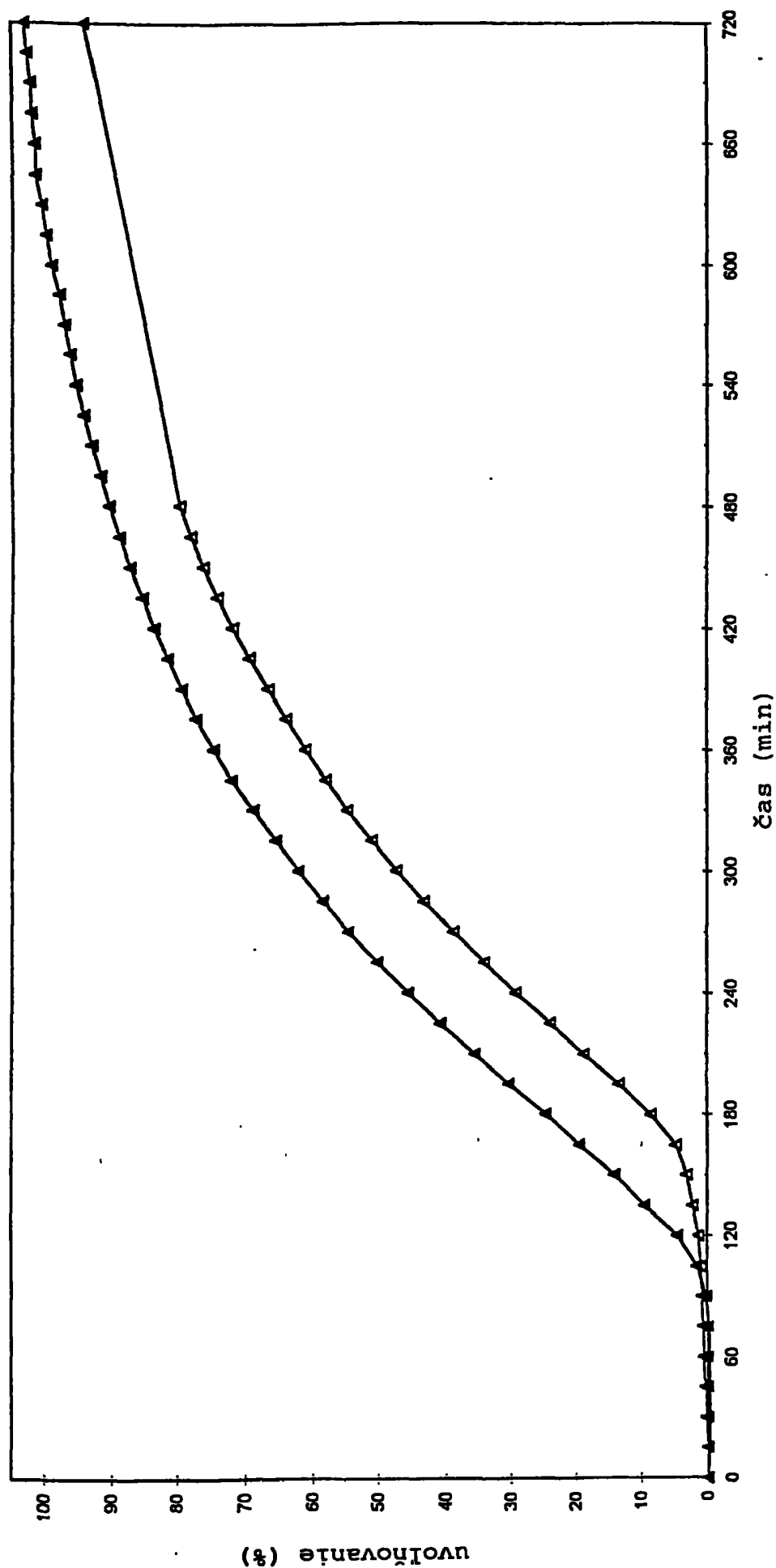
- 2h žalúdočná šťava ph 1,2 + 6 h črevná šťava ph 7,2
- 8h ph-gradient
- ▲— 8h črevná šťava ph 7,2 + 100mM NaCl
- △— 8h pufof ph 6,8 + 5mM Na-Taurocholát
- 8 h žalúdočná šťava ph 1,2
- 8 h acetátový pufof ph 4,6 + 50 mM NaCl
- ◇— 8 h pufof ph 6,8 bez Na-Taurocholát

obr. 5

0002-99 11



obr. 6

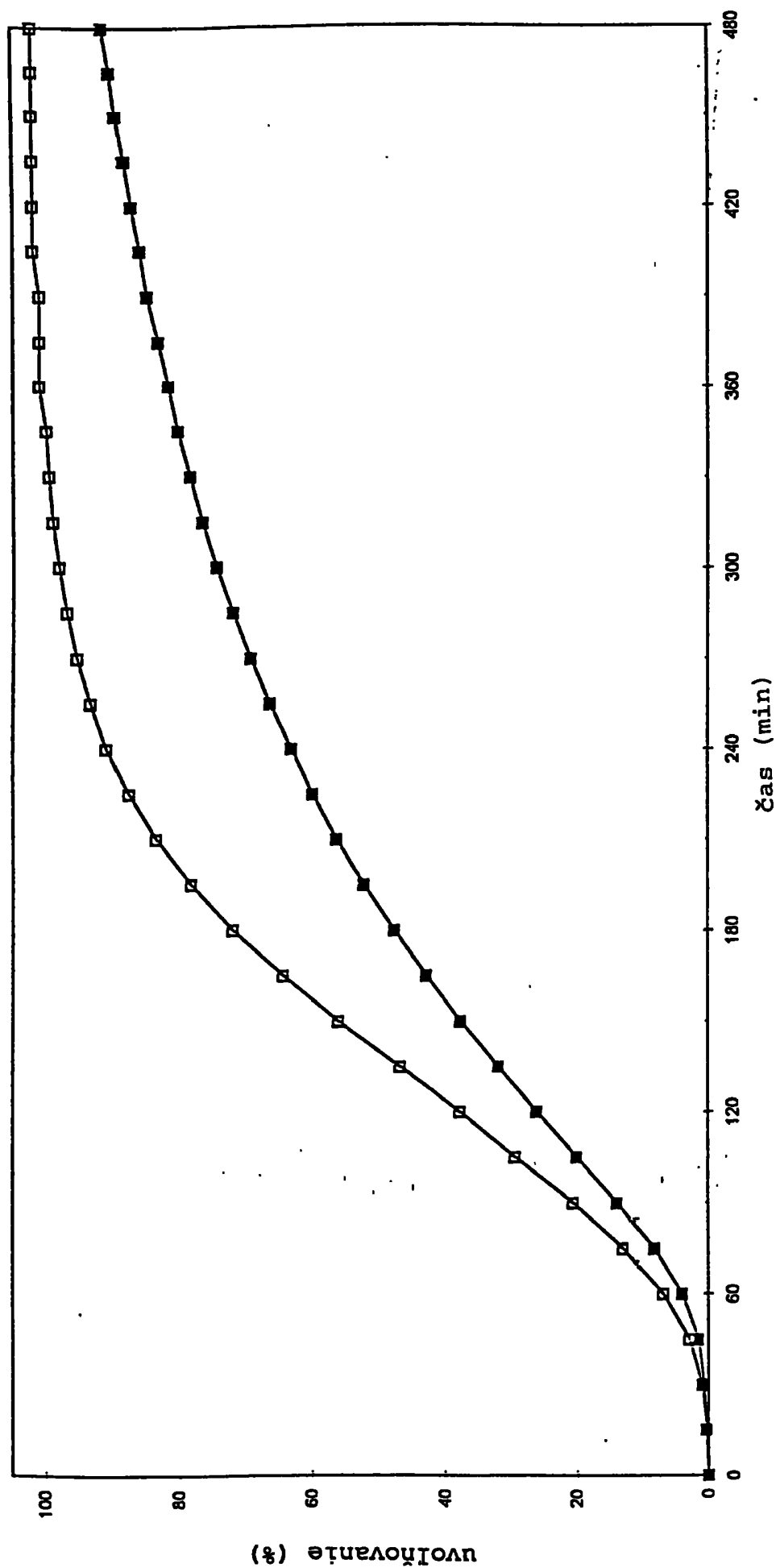


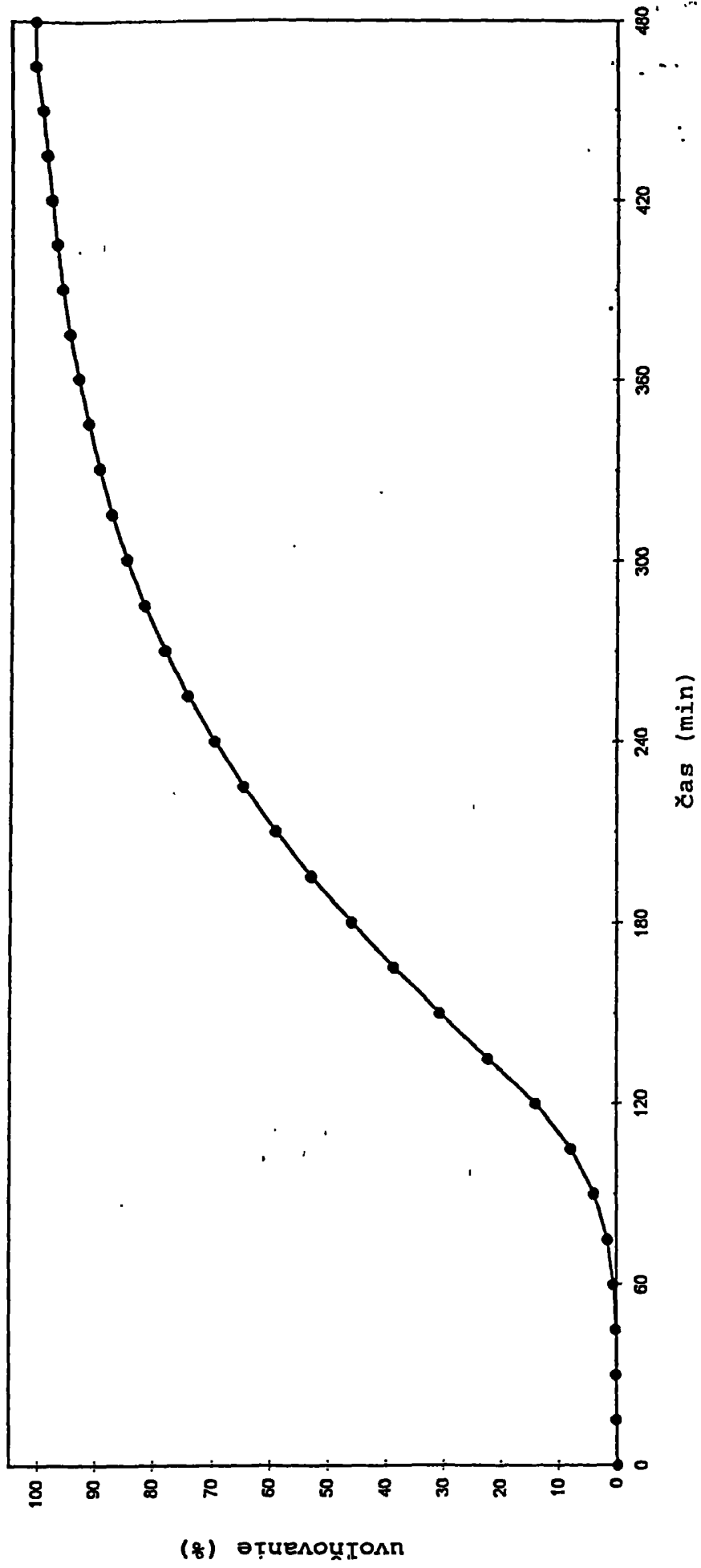
—△— # 79: 11 % povlak filmu (+ 3 % Subcoat),
bez nastavenia profilu

—▲— # 98: 11 % povlak filmu (+ 3 % Subcoat) + 2 h 60 °C

obr. 7

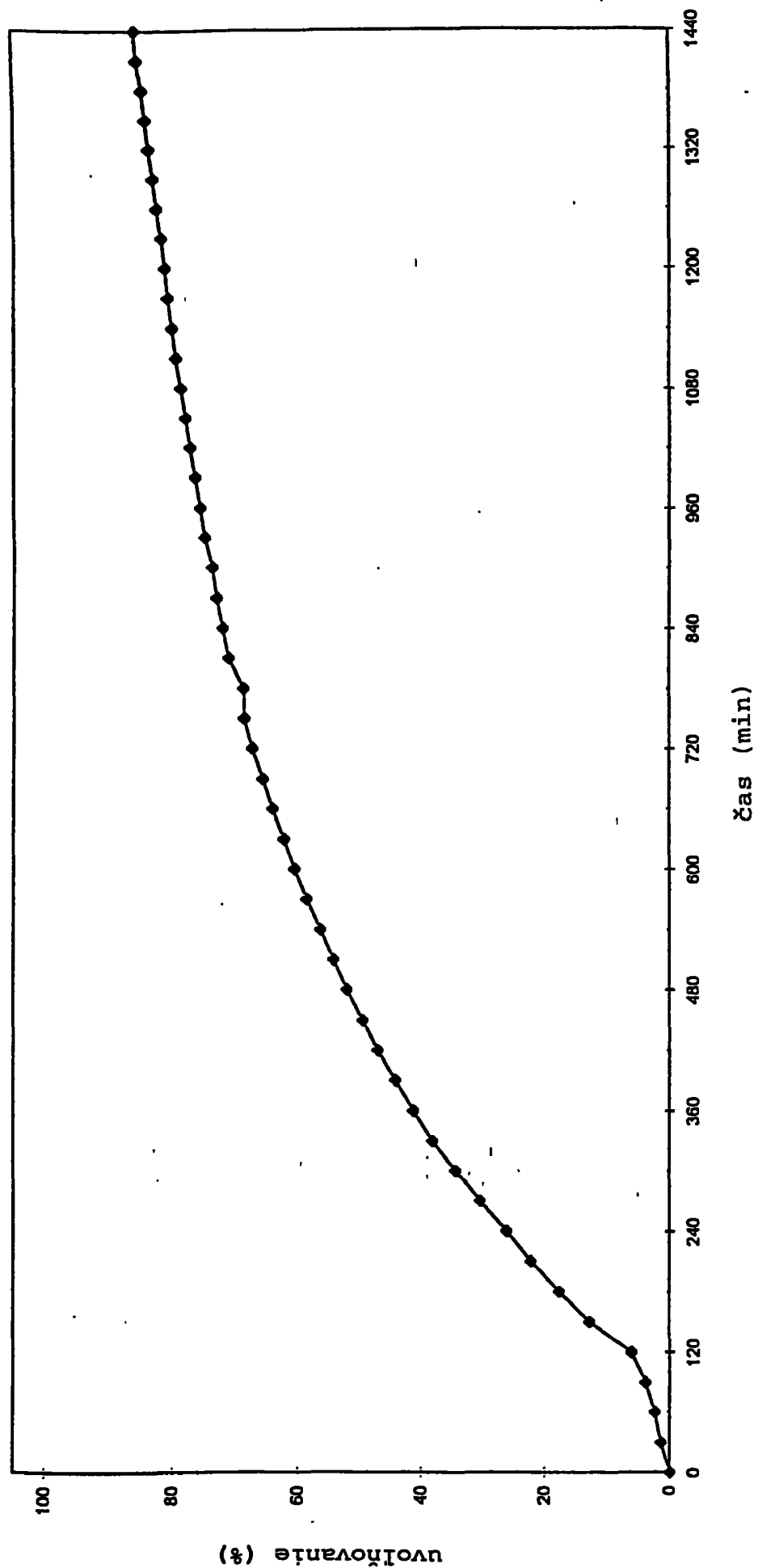
obr. 8





—●— # 62: 15 % povlak filmu (+ 0,6 % Subcoat) + 2 h 60 °C

obr. 9



—●— # 07/2; 6 t povlak filmu + 2 h 60 °C

obr. 10

obr. 11

