



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

247079
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 9/22

- (22) Přihlášeno 18 04 84
(21) (PV 2913-84)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 18 04 83
(P 33 14 003.0)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 13 03 86
(45) Vydáno 15 08 88

(72)
Autor vynálezu ZIERENBERG BERND dr., GUPTE ARUN RAJARAM dr. ing.,
INGELHEIM/R. (NSR)

(73)
Majitel patentu BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM/R. (NSR)

(54) Způsob výroby dělitelné tablety se zpomaleným uvolňováním účinné látky

1

2

Způsob výroby dělitelné tablety se zpomaleným uvolňováním účinné látky spočívá v tom, že se účinná látka, a to organická látka s molekulovou hmotností až 500, s difúzním koeficientem 10^{-5} až 10^{-7} $\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$ v dávce až 50 mg při účelné velikosti částic 10 až 500 μm spolu s polyakrylátem, a to kopolymerem methylesteru a/nebo methylesteru kyseliny akrylové a/nebo methakrylové s průměrnou molekulovou hmotností 800 000 a střední velikostí částic 140 nm rozpustí v organickém rozpouštědle, rozpouštědlo se odpaří, pevný polyakrylát s obsahem účinné látky se po předchozím zchlazení mele při teplotě pod teplotou tání, práškovaný polyakrylát s obsahem účinné látky se zpracuje s přísadou pomocných látek na materiál vhodný pro tabletování a vzniklý granulát se lisuje na tablety.

Vynález se týká způsobu výroby dělitelné tablety se zpomaleným uvolňováním účinné látky na bázi polyakrylátu.

Je známa výroba pevných lékových forem, které uvolňují účinnou látku v průběhu delšího časového období v průběhu celé zažívací soustavy a tak zajišťují stálou koncentraci účinné látky v těle. Účelem těchto forem je snížit počet dávek léku, které je zapotřebí podat v průběhu dne a tím podstatně zjednodušit léčebný postup. Obvykle se postupuje tak, že se užívají tablety nebo kapsle, které jsou opatřeny povlakem, který řídí rychlost uvolňování účinné látky. Bylo však také navrhováno získat formy se zpomaleným uvolňováním účinné látky z granulátu, jehož jednotlivé části uvolňují účinnou látku s různou rychlostí.

Jsou tedy známy tablety, opatřené dělicími rýhami, které umožňují dělit tablety na jednotlivé nižší dávky a tím zajistit stálý přísun účinné látky. Tyto tablety musí splňovat požadavek snadného a přesného dělení tak, aby zlomky tablety zajišťovaly podání přesně určené dávky.

Tablety, opatřené povlakem, mají tu nevýhodu, že při jejich dělení se celkový povrch tablety mění, zvětšuje se a odpadá část povrchu, který zajišťuje zpomalené uvolňování účinné látky. Tímto způsobem se mění uvolňování účinné látky podstatně tak, že v mnoha případech části tablety již nemají vlastnosti celé tablety, pokud jde o zpomalené uvolňování nebo tyto vlastnosti mají jen v malé míře.

Aby bylo možno alespoň částečně překonat tento nedostatek, je podle DE—A 30 30 622 navrhována tableta podlouhlého tvaru se zpomaleným uvolňováním účinné látky. Jde o lisované podlouhlé jádro, které je opatřené povlakem a obsahuje alespoň jednu účinnou látku, lisovanou společně s pomocnými látkami. Vzhledem ke geometrickým rozměrům je možno zajistit zpomalené uvolňování účinné látky i po rozdělení tablety.

Uvedený prostředek má však následující nevýhody:

1. U této retardované formy závisí rychlost uvolňování účinné látky na velikosti a povaze celkového povrchu a při rozdělení tablety se velikost i povrch mění, takže rozdělení tablety přece jen mění i rychlost uvolňování účinné látky, i když snížení retardovaného účinku je o mnoho menší než u běžných tablet.

2. Retardovaná forma je vázána na určitý tvar a zejména na určité poměry geometrických rozměrů. Kulaté depotní tablety s dělicími rýhami není možno za uvedených podmínek vyrobit.

3. Při technologii lisovaných tablet je známo, že zejména tablety s hlubokými rýhami je možno přesným způsobem zlomit, záleží však také na tloušťce tablety v blízkosti dělicí rýhy. To znamená, že v případě svrchu uvedené tablety je nutno počítat

s malou přesností rozdělení na jednotlivé díly.

Jsou také známy perorálně použitelné lékové formy, v nichž je účinná látka vzata do polymeru. Tyto formy se obvykle vyrábí tak, že se účinná látka rozpustí spolu s polymerem v rozpouštědle, rozpouštědlo se odpaří a pevná směs se granuluje. Obvykle se odstraněním rozpouštědla a granulace provádí v jednom pracovním stupni sušením za rozstříkovaní roztoku.

Lékové formy tohoto typu obsahují účinnou látku jemně dispergovanou na polymeru a zvětšují tak povrch, takže dochází k příznivějšímu uvolňování účinné látky z výsledné lékové formy.

Vynález si klade za úkol navrhnout dělitelnou tabletu se zpomaleným uvolňováním účinné látky, u níž by toto uvolňování nebylo vázáno na geometrických rozměrech ani na velikosti a povaze celkového povrchu tablety. Tableta by při rozdělování na jednotlivé úlomky měla splňovat požadavek stejné rychlosti uvolňování z úlomků jak z celé tablety.

Vynález navrhuje způsob výroby dělitelné tablety se zpomaleným uvolňováním účinné látky na bázi polyakrylátu. Jde o vylišované jádro z jemně rozptýleného polyakrylátu, přičemž v tomto polymeru je jemně rozptýlena účinná látka a obvyklé pomocné látky.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby dělitelné tablety se zpomaleným uvolňováním účinné látky, vyznačující se tím, že se účinná látka, a to organická látka s molekulovou hmotností až 500, s duřivým koeficientem 10^{-5} až 10^{-7} cm² · h⁻¹ v dávce až 50 mg při účelné velikosti částic 10 až 500 μm spolu s polyakrylátem, a to kopolymerem methylesteru a/nebo ethylesteru kyseliny akrylové a/nebo methakrylové s průměrnou molekulovou hmotností 800 000 a střední velikostí částic 140 nm rozpustí v organickém rozpouštědle, rozpouštědlo se odpaří, pevný polyakrylát s obsahem účinné látky se po předchozím zchlazení mele při teplotě pod teplotou tání, práškovaný polyakrylát s obsahem účinné látky se zpracuje s přísadou pomocných látek na materiál vhodný pro tabletování a vzniklý granulát se lisuje na tablety.

Jako polyakrylát se tedy užije kopolymer methylesteru a/nebo ethylesteru kyseliny akrylové a/nebo methakrylové. Průměrná molekulová hmotnost tohoto kopolymeru má být přibližně 800 000.

Je výhodné užít určitým způsobem polymerovaný akrylátový materiál. Jde zejména o materiál, získaný polymerací v emulsi, který má velikost částic přibližně 140 nm. Polyakryláty, získané jiným způsobem, například polymerací v roztoku nebo blokovou polymerací, nejsou pro účely vynálezu vhodné. Získání pevné látky z emulze je možno dosáhnout lyofilizací nebo jiným su-

šicím postupem. Při těchto postupech si mají částice polymeru uchovat svůj tvar a velikost.

Vhodným výchozím materiálem je běžně dodávaný produkt Eudragit E 30 D (Röhm GmbH, Darmstadt). Je možno také užít jiné polymerní latexy, které odpovídají uvedeným produktům svou molekulovou hmotností o velikosti částic a nejsou toxické.

K dosažení rozdílů v uvolňování účinné látky může kopolymer obsahovat kyselé nebo alkalické skupiny, například neesterifikované karboxylované skupiny nebo N,N-dimethylaminoethylesterové skupiny. Je dále možno užít směsi polymerů, které kromě neutrálních poly(meth)akrylesterů obsahují ethylenové polymery s kyselými nebo zásaditými skupinami, např. kyseliny poly(meth)-akrylové nebo N,N-dimethylaminoethylesteru kyselin poly(meth)akrylových nebo polyvinylpyrrolidon, tyto látky mohou být přítomny také ve formě kopolymerů. Polymerem, který obsahuje kyselé skupiny, je například Eudragit L 100, kopolymer kyseliny methakrylové a methylesteru kyseliny methakrylové s molekulovou hmotností přibližně 250 000. Materiálem s obsahem zásaditých skupin je například Eudragit E 100 (Röhm GmbH).

Z farmaceuticky účinných látek je možno užít kyselé, zásadité a neutrální látky s molekulovou hmotností až 500. Účinné látky mají vykazovat účinek již v nižších dávkách. Jde zejména o léčiva, která se obvykle podávají v dávkách až 50 mg v jedné tabletě. Hmotnost jednotlivé tablety není kritická, obvykle však nemá být vyšší než 1 000 mg.

Aby bylo možno dosáhnout zpomaleného uvolňování účinné látky, mají mít účinné látky, smíšené s polyakrylátem, difúzní koeficient 10^{-5} až 10^{-7} $\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$.

Kromě difúzního koeficientu je rychlost uvolňování ovlivňována také velikostí částic účinné látky a velikostí částic polyakrylátu a rozdělením velikostí částic mezi oběma součástmi tablety. Účelná velikost částic je 10 a 500 mikrometrů. Menší částice obvykle uvolňují účinnou látku příliš rychle, takže při frakcionaci může dojít k různé rychlosti uvolňování. Je však také možno mísit částice s různou velikostí, aby se dosáhlo určité rychlosti uvolňování.

Rychlost uvolňování je možno řídit také použitím kyselých nebo zásaditých léčiv tak, že se užije polyakrylát, který rovněž obsahuje kyselé nebo zásadité skupiny. Tvorbou solí mezi zásaditým léčivem a kyselým akrylátem nebo kyselým léčivem a zásaditými skupinami polyakrylátu je možno dále zpomalit rychlost uvolňování účinné látky.

Rychlost uvolňování účinné látky je dále možno měnit ještě sloučeninami, které ovlivňují difúzi, například polyvinylpyrrolidonom a estery celulózy.

Předmětem vynálezu je tedy způsob vý-

roby dělitelné tablety se zpomaleným uvolňováním účinné látky.

Výroba jemně rozptýleného polyakrylátu s molekulárně dispergovanou účinnou látkou, kterého je zapotřebí pro výrobu tablety, se provádí obvykle v jediném stupni. Bylo však prokázáno, že pokus rozpustit léčivo a polyakrylát přímo v jediném organickém rozpouštědle spolu s nosičem s následnou granulací nebyl úspěšný. Rychlost uvolňování účinné látky z tablet, vyrobených z tohoto granulátu, byla 90 % účinné látky za 15 min.

Je tedy zřejmé, že při běžné granulaci účinné látky s polymerním nosičem a pomocnými látkami probíhá uvolňování příliš rychle a je zřejmé, že při tomto postupu není účinná látka žádným způsobem včleněna ani vázána do polymeru.

Tabletu se zpomaleným uvolňováním účinné látky je možno vyrobit tak, že se účinná látka rozpustí spolu s polyakrylátem v organickém rozpouštědle, rozpouštědlo se odpaří, polyakrylát s obsahem účinné látky se mele při teplotě nižší než teplotě tání, polyakrylátový prášek s obsahem účinné látky se zpracuje s běžnými pomocnými látkami a výsledný granulát se lisuje na tablety, které jsou popřípadě opatřeny dělicí rýhou.

Z rozpouštědel pro účinnou látku a polyakrylát připadají v úvahu zejména těkavá rozpouštědla, například:

methanol,
ethanol,
aceton,
methylenchlorid,
methylester a
ethylester kyseliny octové,
methylester a
ethylester kyseliny acetoctové
nebo ethery, například:
tetrahydrofuran nebo
dioxan nebo
dimethylsulfoxid,
popřípadě směsi těchto rozpouštědel.

Aby bylo možno zajistit rychlé odpaření při pokud možno nízké teplotě, je možno roztok účinné látky a polyakrylátu nalít na nádoby s větší plochou, například do misek, aby vznikla vrstva o poměrně malé tloušťce. Po usušení vznikne film, jehož délkové rozměry a jehož tloušťka závisí na tvaru použité nádoby.

Tímto způsobem získaný polyakrylát se včleněnou molekulární disperzí účinné látky má určité vlastnosti, například lepivost a houževnatost, které nedovolí jeho mletí. K rozdrčení tohoto polymeru je nutno užít zchlazení, které je možno zajistit například pomocí pevného nebo kapalného kyslíčnicku uhlíčitého, kapalného vzduchu nebo dusíku nebo zkapalněného inertního plynu. Polymer se za těchto podmínek stává křehkým

a je možno jej rozdrtit. Mletý materiál má sklon při zvýšení teploty na teplotu místnosti znovu vytvářet shluky. Je tedy účelné při mletí přidávat inertní plnivo, například mléčný cukr, jemně rozptýlenou kyselinu křemičitou, stearan hořečnatý nebo jiné jemně rozptýlené kluzné činidlo. Poměr polyakrylátu k této látce se může pohybovat v širokém rozmezí, například v poměru 10 : 1 až 1 : 4.

Tímto způsobem je možno získat volně sypný prášek, který se pak zpracovává v dalším stupni za použití běžných pomocných látek na běžném tabletovacím lisu na tablety, opatřené dělicí rýhou. Jako pomocné látky je možno užít například pojiva, inertní plniva, kluzné látky a zahušťovadla.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady:

Příklad 1

Do vhodné nádoby se uloží 40 g prostředku Eudragit E 30 D (po lyofilizaci), 5 g klonidinu ve volné formě a 455 g acetonu, a roztok se míchá až do úplného vyčerpání. Pak se roztok vlije do ploché misky, z níž se rozpouštědlo odpařuje při teplotě místnosti. Získaný film s obsahem účinné látky se zchladí suchým ledem na -40°C a pak se mele spolu s laktózou v poměru 9 : 1 v mlýnu s rotačním nožem za stálého ochlazení. Získá se volně sypný prášek, v němž se nachází polyakrylát s obsahem účinné látky o velikosti částic 10 až 500 μm .

Svrchu získaná směs polyakrylátových částic s molekulárně dispergovaným klonidinem a mléčným cukrem se v následujícím stupni mísí s dalším podílem mléčného cukru a polyvinylpyrrolidonem a za použití vody jako granulační kapaliny se granuluje a pak se při použití kukuřičného škrobu, koloidního kysličníku křemičitého a stearanu hořečnatého se lisuje ve výstředníkovém lisu na tablety, opatřené dělicí rýhou o celkové hmotnosti 180,0 mg. Toto zpracování nečiní žádné obtíže. Přesné složení je uvedeno v následující tabulce:

Tabulka 1

složka	mg/tableta
polyakrylát jako nosič*)	2,50
mléčný cukr	158,75
polyvinylpyrrolidon	3,75
kukuřičný škrob	13,50
koloidní kysličník křemičitý	1,00
stearát hořečnatý	0,50
	180,00

*) polyakrylátový nosič složka	mg/2,50 mg nosiče
volný klonidin	0,25
polyakrylát	2,00
mléčný cukr	0,25

Pevnost v tlaku: 2,16 N/mm²
Doba rozpadu: 61 sek.

Rychlost uvolňování účinné látky z tablet byla měřena zařízením podle USP při teplotě 37°C , přičemž v jedné nádobě byly zkoumány vždy čtyři tablety najednou. Náhrada žaludeční šťávy za střevní šťávu byla prováděna po 1 hodině, analogické stanovení uvolněného volného klonidinu bylo prováděno vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Po rozpadu tablety získávají kromě ve vodě nerozpustných pomocných látek ještě polyakrylátová jádérka s obsahem účinné látky, z nichž se ještě dále uvolňuje difúzí volný klonidin.

uvolňování účinné látky doba v hodinách	množství klonidinu v %
0,25	29,1
1	39,5
2	54,9
4	60,8
6	68,3

Příklad 2

Do vhodné nádoby se vloží 38 g prostředku Eudragit E 30 D (po lyofilizaci) ve 430 mililitrech acetonu a roztok účinné látky, sestávající z 2 g prostředku Effortil ve volné formě a 80 ml methanolu. Získaný čirý roztok se vlije do ploché nádoby, z níž se odpaří při teplotě místnosti. Vznikne průhledný film, v němž je obsažena účinná látka. Tento film se zchladí suchým ledem na teplotu -40°C a pak se mele s mléčným cukrem v poměru 10 : 1 v mlýnu a výsledná směs se lisuje na tablety.

Rychlost uvolňování

doba v hodinách	množství v %
0,25	10,9
1	22,9
2	37,0
4	46,0
6	51,5

Stejně jako v příkladu 1 bylo zařízením podle USP sledováno uvolňování účinné látky. Analytické stanovení uvolněné účinné

látky bylo prováděno měřením v ultrafialovém světle.

Příklad 3

Do vhodné nádoby bylo vloženo 100 g prostředku Eudragit E 30 D (po lyofilizaci), 2,5 g klonidinu ve volné formě a 800 g acetonu a směs byla míchána tak dlouho, až vznikl čirý roztok. Do druhé nádoby bylo vloženo 25 g prostředku Eudragit L 100 v 500 g ethanolu ve formě roztoku a oba roztoky byly smíseny za stálého míchání, čímž byl získán mléčný bílý roztok. Po vlití do ploché misky a odpaření směsi rozpouštědla byl získán mléčně zbarvený film, který byl zchlazen suchým ledem na teplotu -40 stupňů Celsia a po mletí byl zpracován běžným způsobem na tablety.

Stanovení rychlosti uvolňování účinné látky bylo provedeno stejně jako v příkladu 1. Rychlost uvolňování je uvedena v následující tabulce:

doba v hodinách	množství klonidinu v %
0,25	
1	11,1
2	17,1
4	37,2
6	41,5
	43,5

Příklad 4

Do vhodné nádoby se uloží 50 g prostředku Eudragit E 30 D (po lyofilizaci), 2,33 g klonidinu ve volné formě a 5,82 g polyvinylpyrrolidonu, přidá se 1 000 ml acetonu a směs se za míchání rozpustí. Pak se rozpouštědlo odpaří v ploché misce, získaný film se mele za přidání suchého ledu při teplotě -40 °C a pak se zpracovává na tablety.

Rychlost uvolňování účinné látky je uvedena v následující tabulce:

doba v hodinách	množství klonidinu v %
0,25	12,6
1	24,7
2	33,3
4	44,2
6	52,5

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby dělitelné tablety se zpomaleným uvolňováním účinné látky, vyznačující se tím, že se účinná látka, a to organická látka s molekulovou hmotností až 500, s difúzním koeficientem 10^{-5} až 10^{-7} $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ v dávce až 50 mg při účelné velikosti částic 10 až 500 μm spolu s polyakrylátem, a to kopolymerem methylesteru a/nebo ethylesteru kyseliny akrylové a/nebo methakrylové s průměrnou molekulovou hmotností 800 000 a střední velikostí částic 140 nm rozpustí v organickém rozpouštědle, rozpouštědlo se odpaří, pevný polyakrylát s obsahem činné látky se po předchozím zchlazení mele při teplotě pod teplotou tání, práškovaný polyakrylát s obsahem ú-

činné látky se zpracuje s přísadou pomocných látek na materiál vhodný pro tabletování a vzniklý granulát se lisuje na tablety.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se materiál před mletím chladí pevným nebo kapalným kysličníkem uhličitým, kapalným vzduchem, kapalným dusíkem nebo jiným zkapalněným inertním plynem.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se k materiálu přidává inertní plnivo.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako plnivo užije mléčný cukr, jemně rozptýlený kysličník křemičitý, stearan hořečnatý nebo jiné jemně rozptýlené kluzné činidlo.