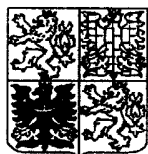


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288 129

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 3892

(22) Přihlášeno: 06.06.1996

(30) Právo přednosti:
06.06.1995 US 1995/472693

(40) Zveřejněno: 17.06.1998
(Věstník č. 6/1998)

(47) Uděleno: 26.02.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.04.2001
(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: PCT/US96/09016

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/39127

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 9/22

A 61 K 33/10

A 61 P 9/00

A 61 P 19/10

(73) Majitel patentu:

CHURCH & DWIGHT CO., INC., Princeton, NJ,
US;

(72) Původce vynálezu:

Marder Herman, Princeton, NJ, US;
Gross Marc S., New York, NY, US;
Kirschner Lawrence, Flanders, NJ, US;
Steinke John J., Doylestown, PA, US;
Kurtz Andrew D., Beile Mead, NJ, US;
Bertelsen Poul, Frederiksberg, DK;
Hansen Nils Gjerlov, Frederiksberg, DK;
Hjorth Thyge Borup, Farum, DK;

(74) Zástupce:

Smola Josef Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický přípravek s kontrolovaným
uvolňováním obsahující alkalizující draselnou
sůl**

(57) Anotace:

Řešení se týká farmaceutických přípravků s kontrolovaným uvolňováním obsahujících alkalizující draselné soli jako aktivní složky, které jsou vhodné pro přípravu farmaceutických dávkových forem pro orální podávání. Takové dávkové formy jsou užitečné pro přidávání draslíku a pro léčení jistých chronických chorob stárnutí, jako jsou degenerativní kostní choroby, například osteoporóza, nebo kardiovaskulární choroby, například hypertenze.

CZ 288129 B6

Farmaceutický přípravek s kontrolovaným uvolňováním obsahující alkalizující draselnou sůl

5 Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických přípravků s kontrolovaným uvolňováním alkalizující draselné soli jako aktivní složky, které jsou vhodné pro přípravu farmaceutických dávkových forem pro orální podávání. Takové dávkové formy jsou užitečné pro dodávání draslíku a pro léčení určitých chronických chorob stárnutí, jako jsou degenerativní choroby kostí, například osteoporóza, nebo kardiovaskulární choroby, například hypertenze.

Dosavadní stav techniky

15 Bylo navrženo použití alkalizujícího uhličitanu draselného jako aktivní složky pro léčení osteoporózy a hypertenze. Viz Morris aj. US patent 5 171 583 udělený 15. prosince 1992, US patentovou přihlášku pořadové číslo 08/186 257, podanou 10. ledna 1994, nyní patent číslo 5 498 428 udělený 12. března 1996 a PCT publikovanou přihlášku číslo PCT/US89/04 771.

20 Takové soli zahrnují hydrogenuhličitan draselný a jiné alkalizující draselné soli, které se metabolizují na hydrogenuhličitan draselný *in vivo* nebo jinak produkují hydrogenuhličitan *in vivo*, například citran ($K_3C_6H_5O_7 \cdot H_2O$) draselný a glukonát draselný ($KC_6H_{11}O_7$). Dávkové formy obsahující alkalizující draselné soli podle vynálezu jsou zvláště vhodné pro orální podávání pro léčení výše zmíněných indikací. Dříve bylo navrženo podávat různé draselné soli, například

25 chlorid draselný, pro léčení hypokalemie. Je však známo, že draselné soli mají hořkou chuť a dráždí gastrointestinální sliznici. Takové soli musí být pokryty povlakem s kontrolovaným uvolňováním, aby se jak maskovala jejich chuť, tak se usnadnilo jejich trvalé uvolňování v gastrointestinálním traktu během prodlouženého časového období. Je známa řada orálních dávkových forem obsahující draselné soli, včetně jak kapalných a opouzdrěných nebo

30 tabletovaných, tak dávkových forem pokrytých filmem a zahrnujících jádro z voskové matrice a podobně.

Kapalné dávkové formy jsou méně chutné, nepohodlně se používají a nedává se jim všeobecně přednost, když jsou dostupné pevné formy. Zejména při léčení dlouhodobých chronických stavů kapalně dávkové formy vyvolávají řadu potíží. Draselné soli mají snahu se uvolňovat z kapalně formulace ve velkém množství, například jako bolus. Mimoto pacientova compliance je docela nízká kvůli velkému množství kapaliny a hořké chuti spojené s uvolňováním draselné soli.

Opouzdrěné mnohočástečkové dávkové želatinové tobolky jsou popsány v Lippman a kol., US patentu číslo 4 259 315. Takové dávkové formy želatinových tobolek se nesnadno plní vysokými dávkami alkalizujících draselných solí.

Dávkové formy s jádrem z voskové matrice, například ty, které jsou popsány v Gallian, US patentu číslo 4 140 756 jsou nevýhodné, protože nejsou schopné zajistit širokou disperzi kontrolovaně uvolňovaných dávek v gastrointestinálním traktu. Pevné dávkové formy s voskovou

45 matricí například mohou zanechávat shluky voskovaných krystalů draselných solí na střevní sliznici a vytvářet riziko možné tvorby vředů.

Použití mnohočástečkových pevných přípravků bylo specificky doporučeno pro orální podávání chloridu draselného. Dávkové formy obsahující takové přípravky zajišťují větší rozptýlení chloridu draselného v gastrointestinálním traktu po podání a tak snižují riziko lokalizovaného dráždění nebo tvorby vředů. Příklad takové mnohočástečkové dávkové formy se najde v Eichel aj., US patent číslo 4 822 619, který popisuje přípravu mikronizovaného dráždidla gastrointestinálního traktu, jako je chlorid draselný, v ochranném balzámu obsahující vosk. Taková

50

směs se může tvarovat do mikrotobolek a použít jako jádro větších mikrotobolek, nebo se může alternativně tabletovat nebo plnit do tobolek.

5 Další příklady farmaceutických přípravků pokrytých krystalů chloridu draselného byly popsány v patentové literatuře. Například pokrytí materiály nerozpustnými ve vodě tvořícími film samotnými nebo v kombinaci s jinými materiály nerozpustnými nebo rozpustnými ve vodě tvořícími film, aby se jak zpozdilo uvolňování léku snížením rychlosti rozpouštění a aby se chránil gastrointestinální trakt bylo popsáno v Lippman aj., US patent číslo 4 259 315, Kopf, US patent číslo 4 666 703, Kjornaes US patenty číslo 4 713 248 a 4 716 041, Ventouras US patenty
10 číslo 4 728 513 a 4 882 169, Hsiao US patent číslo 4 863 743 a Chang aj. US patent číslo 5 035 898.

Povlečení krystalů chloridu draselného materiály tvořícími film a hydrofobními vosky, například parafinovým voskem, aby se jak zpozdilo uvolňování léku, a tak se chránil gastrointestinální trakt, také bylo popsáno v patentové literatuře. Viz Pedersen aj. US patent číslo 4 572 833 a
15 Roswall aj. US patent číslo 4 574 080.

Zjistilo se, že účinná orální dávka alkalizující draselné soli pro léčení degenerativních kostních nebo kardiovaskulárních chorob, jako jsou osteoporóza a hypertenze, je asi 15 až 200 miliekvivalentů (MEQ), s výhodou asi 45 až 180 MEQ na 70 kg hmotnosti pacienta za den. Termín „miliekvivalenty“ znamená tisícinu „ekvivalentní hmotnosti“. „Ekvivalentní hmotnost“ je počet částí hmotnosti sloučeniny, která se spojí nebo nahradí přímo nebo nepřímo 1,008 částí hmotnosti vodíku, viz McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms (5. vydání) (1994).
20 Například pokud alkalizující draselnou solí je hydrogenuhličitan draselný v dávkové hustotě alespoň 11,18 miliekvivalentů (MEQ) na cm^3 , pak by hustota odpovídala hodnotě asi 1,118 g/cm^3 . Vypočteno podle vzorce
25
$$11,18 \text{ MEQ/cm}^3 = 11,18 * 0,001 * \text{Mr draselné soli/R} * 1/\text{cm}^3 =$$
$$11,18 * 0,001 * 100 \text{ g/mol/1mol} * 1/\text{cm}^3 = 1,118 \text{ g/cm}^3$$

30 kde R je počet vodíkových atomů, které se spojí s 1 molem alkalizující draselné soli. R = 1, protože náboj hydrogenuhličitanového iontu je 1. Termín „Mr draselné soli“ odpovídá molekulové hmotnosti draselné soli, která činí pro hydrogenuhličitan 100 g/mol.

Dává se přednost použití hydrogenuhličitanu draselného pro takové účely, protože dovoluje produkci dávkových forem s relativně vysokou hustotou (a v důsledku toho s relativně malým objemem). Ve zvlášť výhodném provedení se hydrogenuhličitan draselný může podávat v dávce 6 gramů (60 MEQ) za den. Když se tak například hydrogenuhličitan draselný podává ve formě čtyř tablet denně, každá taková výhodná dávková forma by měla obsahovat 1,5 gramů hydrogenuhličitanu draselného.
35

40 Pro snadné polknutí a dobrou pacientovu komplianci by pevné dávky léku, určené k podávání při chronických stavech, neměly mít větší objem než asi jeden mililitr. Tablety většího rozměru se považují za těžko polykatelné. Aby se získaly tabletované dávkové formy obsahující asi 1,5 gramů hydrogenuhličitanu draselného v celkovém objemu asi jeden mililitr, musí se použít
45 krystaly hydrogenuhličitanu draselného mající výrazně větší velikost částic a výrazně snížený specifický povrch ve srovnání s nyní dostupnými produkty hydrogenuhličitanu draselného. Takové krystaly a způsoby jejich přípravy jsou popsány v US patentové přihlášce pořadové číslo 08/058 579, podané 6. května 1993, nyní patent číslo 5 445 805 udělený 29. srpna 1995, jehož obsah je zde zahrnut odkazem.

50 Aby se dostaly takové dávkové formy pro orální podávání obsahující alkalizující draselnou sůl, je též důležité použití extrémně tenkých povlaků pro kontrolované uvolňování, například povlaky obsahující méně než 10 % hmotnostních dávkové formy konzistentní s předešlými omezeními objemu pro pacientovu komplianci. Takové povlaky musí maskovat hořkou chuť alkalizující draselné soli, avšak zabezpečovat kontrolované uvolňování, aby se napodobila pomalá rychlost
55

uvolňování, ke které dochází přirozeně v potravinách (a tak se zabránilo dráždění gastrointestinálního traktu) a musí mít dostatečnou pevnost a trvanlivost, aby obstály proti lisovacím silám používaným při konvenčních tabletovacích operacích.

- 5 Hlavním cílem vynálezu zajištění pevných přípravků s kontrolovaným uvolňováním alkalizující draselné soli a dávkových forem pro orální podávání, které je obsahují a které vyhovují výše uvedeným kritériím.

10 Podstata vynálezu

Výše uvedené nedostatky, tedy maskování hořké chuti draselných solí, jejich zpožděné uvolňování sníženou rychlostí rozpouštění, ochrana gastrointestinálního traktu během prodlouženého časového období, nižší objem dávky atd. řeší farmaceutický přípravek s kontrolovaným uvolňováním obsahující alkalizující draselnou sůl jako aktivní složku, vhodný pro přípravu farmaceutické dávkové formy pro orální podávání, jehož podstatou je, že obsahuje jednotlivé krystaly alkalizující draselné soli, jejichž poměry stran jsou menší než 3:1, velikost větší než 500 μm , střední hmotnostní velikost větší než 700 μm a specifický povrch menší než 0,015 m^2/gram a jsou opatřeny propustným povlakem tvořeným alespoň jednou vrstvou obsahující směs hydrofobního vosku a film tvořícího kompatibilního materiálu vybraného ze skupiny sestávající z etherů celulózy a polymerů na bázi kyseliny akrylové, přičemž hydrofobní vosk a film tvořící kompatibilní materiál jsou ve vodě nerozpustné, zatímco jsou rozpustné a mísitelné ve stejném rozpouštědle za vzniku povlakového laku pro vytvoření propustného povlaku.

25 Výhodným provedením přípravku podle vynálezu je, že je ve formě tablety, která obsahuje farmaceuticky přijatelná vehikula smíchaná a zhutněná s jednotlivými krystaly alkalizující draselné soli opatřené propustným povlakem, přičemž alkalizující draselná sůl je přítomná v dávkové hustotě alespoň 11,18 miliekvivalentů na cm^3 .

30 Dále je výhodné, když jednotlivé krystaly alkalizující draselné soli opatřené propustným povlakem tvoří alespoň 75 % hmotnosti tablety.

35 Dále je také výhodné, když farmaceuticky přijatelné vehikulum přípravku podle vynálezu obsahuje pojivo v množství 1 až 10 % hmotnosti tablety, dále hydrofobní vosk, který je stejný nebo kompatibilní s hydrofobním voskem v povlaku jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli přítomný v množství 0,30 až 3,0 % hmotnosti tablety a látku podporující rozklad v množství nejvýše 10 % hmotnosti tablety.

40 Zjistilo se, že povlečením jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli směsí film tvořícího kompatibilního materiálu a hydrofobního vosku se dostane pevná, ale tenká propustná membrána, která maskuje chuť alkalizující draselné soli a zabezpečuje přesné kontrolované uvolňování soli membránou (tak chrání gastrointestinální sliznici před drážděním) a dovoluje použití tenkých povlaků (a tedy vyšší hustotu aktivní složky a potenciálně menšího objemu tabletované dávkové formy), než bylo dosud možné.

45 V jednom zvláště významném ohledu se zjistilo o přípravku s kontrolovaným uvolňováním podle vynálezu, že jeho propustná membrána je dostatečně pevná a ohebná tak, že i po slisování pro tabletování s minimálním množstvím vehikula si podstatně zachovává původní charakteristiky uvolňování. Tedy bylo ukázáno, že % rozpouštění alkalizující draselné soli z tabletované dávkové formy obsahující povlečené, jednotlivé krystaly alkalizující draselné soli (dále jen povlečené krystaly) není znatelně větší než % rozpouštění soli z povlečených krystalů před lisováním tabletováním (poměry rychlosti uvolňování tabletovaných forem povlečených krystalů k rychlosti uvolňování samotných povlečených krystalů se blíže jedné – viz tabulky 2, 4 a 6 a obrázky 1A a 1B). Na druhé straně povlečené krystaly připravené z nemísitelného hydrofobního

vosku dosavadního stavu techniky ukázaly rychlosti uvolňování po tabletování blíží se desetinásobku hodnot před tabletováním (viz obr. 2A, 2B a 2C). Tyto variace ukazují zřetelně zlepšenou pevnost a charakteristiky kontrolovaného uvolňování přípravků podle vynálezu.

5 Zajištěním takových povlaků jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli a jejich smíchání s vhodným vehikulem, jak bude dále podrobněji popsáno, se ukázalo možným získat dávkové formy pro orální podávání, které vykazují charakteristiky podstatně převyšující standardní farmaceutické požadavky, například mají lomivost menší než 2 %, často tak nízké jako 0,1 až 1 %, dobu rozpadu menší než 30 minut, často tak nízkou jako 5 až 15 minut, a % rozpouštění 10 menší než 65 %, často 25 až 50 % po dvou hodinách. Takové dávkové formy jsou zcela vhodné pro chronické podávání alkalizující draselné soli při léčení například osteoporózy a hypertenze, nedráždí gastrointestinální sliznici a jsou zcela přijatelné s ohledem na pacientovu kompliance, tedy jak na chuť, tak na objem jednotkové dávkové formy.

15 Výhodným provedením podle vynálezu je, že povlak jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli je tvořen jednou vrstvou obsahující směs hydrofobního vosku, film tvořícího materiálu a změkčovač. Takové směsi vytvářejí po vyschnutí propustné povlaky. Výhodněji povlak jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli obsahuje hydrofobní vosk v množství 0,25 až 3,0 % hmotnosti tablety, film tvořící materiál v množství 1 až 8 % hmotnosti tablety a dále 20 změkčovač v množství nejvýše 1 % hmotnosti tablety.

Výhodné přípravky s kontrolovaným uvolňováním podle vynálezu obsahující povlak se dvěma vrstvami zahrnující prvou vnitřní vrstvou obsahující film tvořící materiál a změkčovač nebo hydrofobní vosk a druhou vnější vrstvou obsahující směs hydrofobního vosku, film tvořícího 25 materiálu a změkčovač. Prvá vnitřní vrstva zabezpečuje větší ochranu krystalů a snížené % rozpouštění během doby, zatímco vnější vrstva jednak kontroluje rychlost % rozpouštění a chrání povlečené krystaly, když jsou podrobeny tlaku při tabletování. Zvláště je výhodné zahrnutí materiálu tvořícího film a změkčovač do první vnitřní vrstvy, aby se získalo zvýšené spojení povlaku k substrátu alkalizující draselné soli.

30 Výhodněji vnitřní vrstva povlaku se dvěma vrstvami obsahuje film tvořící materiál v množství 1 až 5 % hmotnosti tablety a změkčovač v množství nejvýše 1 % hmotnosti tablety, nebo hydrofobní vosk v množství 0,1 až 2,0 % hmotnosti tablety a vnější vrstva film tvořící materiál v množství 1 až 5 % hmotnosti tablety, změkčovač v množství nejvýše 1 % hmotnosti tablety a 35 hydrofobní vosk v množství 0,1 až 2,0 % hmotnosti tablety.

Výhodné přípravky s kontrolovaným uvolňováním podle vynálezu obsahují povlak se třemi vrstvami zahrnující prvou vnitřní vrstvou obsahující film tvořící materiál a změkčovač, druhou 40 mezivrstvou obsahující hydrofobní vosk a třetí vnější vrstvou obsahující směs hydrofobního vosku, film tvořícího materiálu a změkčovač. Je výhodné použití film tvořícího materiálu a změkčovač v první vnitřní vrstvě a směsi hydrofobního vosku, film tvořícího materiálu a změkčovač v třetí vnější vrstvě. Použití hydrofobního vosku v druhé mezivrstvě zabezpečuje sníženou rychlost rozpouštění přes v podstatě homogenní hydrofobní vrstvou, větší ochranu 45 gastrointestinálního traktu a zlepšenou klouzavou a ochrannou funkci povlaků, když jsou povlečené jednotlivé krystaly alkalizující draselné soli spojovány do tabletované dávkové formy.

Výhodněji vnitřní vrstva povlaku se třemi vrstvami obsahuje film tvořící materiál v množství 1 až 5 % hmotnosti tablety a změkčovač v množství nejvýše 1 % hmotnosti tablety, mezivrstva hydrofobní vosk v množství 0,1 až 2,0 % hmotnosti tablety a vnější vrstva film tvořící materiál 50 v množství 1 až 5 % hmotnosti tablety, změkčovač v množství nejvýše 1 % hmotnosti tablety a hydrofobní vosk v množství 0,1 až 2,0 % hmotnosti tablety.

S výhodou je hydrofobní vosk v povlaku jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli hydrogenovaný ricinový olej a film tvořící materiál je ethylcelulóza.

Alkalizující draselné soli jsou draselné soli, které po orálním podání vyvolávají lehkou systemickou alkalizaci *in vivo*. Po požití takových alkalizujících draselných solí se metabolizují, nebo se jinak přemění na hydrogenuhličitan. Alkalizující draselné soli, které se mohou použít v dávkových formách podle vynálezu, jsou netoxické v podávaných dávkách a jsou s výhodou
 5 vybrány ze skupiny tvořené hydrogenuhličitanem draselným a netoxickými solemi karboxylových kyselin, například citranem draselným a glukonátem draselným.

V dávkových formách podle vynálezu se dává zvláště přednost hydrogenuhličitanu draselnému, jak je ukázáno v následujícím popisu jeho výhodných provedení. Hydrogenuhličitanu se dává
 10 přednost, protože to je forma, ve které se alkalizující draselné soli často vyskytují v potravinách, to je forma, na kterou se jiné alkalizující soli přemění *in vivo* a ne bezvýznamně, protože jeho nižší molekulovou hmotnost, daný počet miliekvivalentů hydrogenuhličitanu draselného vyžaduje menší objem než jiné alkalizující draselné soli. Mělo by však být zřejmé, že jiné netoxické alkalizující draselné soli se mohou zpracovat do farmaceutických přípravků
 15 s kontrolovaným uvolňováním a jejich farmaceutických dávkových forem v souladu s vynálezem.

Jako aktivní složka přípravku podle vynálezu se s výhodou použijí jednotlivé krystaly hydrogenuhličitanu draselného, jejichž poměry stran jsou menší než 3:1, velikost větší než
 20 500 μm , střední hmotnostní velikost větší než 700 μm , specifický povrch menší než 0,015 m^2/gram a jsou opatřeny propustným povlakem tvořeným alespoň jednou vrstvou obsahující směs hydrofobního vosku a film tvořícího kompatibilního materiálu vybraného ze skupiny sestávající z etherů celulózy a polymerů na bázi kyseliny akrylové, přičemž hydrofobní vosk a film tvořící kompatibilní materiál jsou ve vodě nerozpustné, zatímco jsou rozpustné a
 25 mísitelné ve stejném rozpouštědle za vzniku povlakového laku pro vytvoření propustného povlaku.

S výhodou je přípravek, obsahující jako aktivní složku hydrogenuhličitan draselný, ve formě tablety a obsahuje farmaceuticky přijatelná vehikula smíchaná a zhutněná s jednotlivými krystaly
 30 hydrogenuhličitanu draselného, opatřenými propustným povlakem, přičemž hydrogenuhličitan draselný je přítomný v dávkové hustotě alespoň 11,18 miliekvivalentů na cm^3 . Střední hmotnostní velikost výše uvedených krystalů je s výhodou 800 až 900 μm , specifický povrch 0,004 až 0,010 m^2/gram , distribuci částic takovou, že přes 90 % hmotnosti krystalů má střední velikost částic v rozmezí 700 až 1000 μm a dávkovou hustotu alespoň 13,0 miliekvivalentů na
 35 cm^3 .

Příprava, izolace a čištění alkalizujících draselných solí je odborníkům dobře známá, protože takové soli se běžně užívají v terapeutickém prostředí pro řadu jiných použití, než jsou zde popsány. Specifické návody pro přípravu takových solí jsou obecně popsány v Remington
 40 s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Eastern, Pensylvania, 16. vydání, 1982, která je sem zahrnuta odkazem. Podle zamýšleného účelu farmaceutické přípravky s kontrolovaným uvolňováním a farmaceutické dávkové formy pro orální podávání podle vynálezu mohou být ve formě například tablet, tobolek, prášků, granulí a podobně, výhodně v tabletách vhodných pro podávání přesných dávek. Pokud je to žádoucí, orální dávkové formy
 45 mohou také obsahovat jiné farmaceutické látky.

Jednotlivé krystaly alkalizující draselné soli farmaceutického přípravku s kontrolovaným uvolňováním podle vynálezu mají poměry stran částic menší než asi 3:1. Jak se zde užívá, poměr stran se týká poměru nejdelšího rozměru krystalu k nejkratšímu rozměru krystalu. Takovéto
 50 krystaly mají tvar jako pravidelná tělesa mající podstatné rozměry ve všech třech rozměrech, což je odlišuje od zřetelně jehličkových, vláknitých nebo destičkových tvarů. Výhodné jednotlivé krystaly alkalizující draselné soli jsou nenahromaděné kubické krystaly mající relativně hladký povrch. Takové nenahromaděné kubické krystaly se dobře balí a mají mezi sebou relativně malé prázdné prostory, když se provede povlečení nánosem s kontrolovaným uvolňováním, nebo se
 55 smíchají s farmaceuticky přijatelnými vehikuly do tablet podle vynálezu.

Počet jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli, jako je hydrogenuhličitan draselný, obsažených ve výhodné tabletované dávkové formě není kritický, a bude ovšem závislý na rozměrech jednotlivých krystalů a žádané jednotkové dávce. Obecně lze do jednotkové dávky obsahující 1,5 gramů (15 miliekvivalentů) hydrogenuhličitanu draselného umístit asi 100 až 5000 krystalů. Taková jednotková dávka je přijatelná, když se hydrogenuhličitan draselný podává v celkové dávce 60 MEQ (6 gramů) za den ve čtyřech tabletách. Když se upraví počet tablet denně podávaných nebo žádaná dávka, počet krystalů hydrogenuhličitanu draselného v jednotkové dávce se může měnit.

V souladu s vynálezem každý z krystalů alkalizujícího hydrogenuhličitanu draselného je povlečen povlakem vyschlé membrány propustné pro vodu, obsahující film tvořící materiál, který je nerozpustný ve vodném prostředí a hydrofobní vosk, které jsou kompatibilní vzájemně (například jsou rozpustné v stejném rozpouštědle a mísitelné v roztoku použitém k vytvoření membránového povlaku). Kompatibilita film tvořícího materiálu a hydrofobního vosku v povlaku dává pevné, souvislé, propustné membrány na krystalech podle vynálezu. Propustné membrány tvoří pevný, ale tenký povlak schopný zabezpečit kontrolované uvolňování soli do vodného prostředí.

Takové povlaky omezují rychlosti rozpouštění jednotlivých krystalů alkalizujícího hydrogenuhličitanu draselného prodloužením délky doby potřebné k tomu, aby se sůl rozpustila a prošla membránou. Mimoto pevné, souvislé, propustné membrány dovolují při tabletování slisování povlečených krystalů po smíchání s vehikulem do dávkové formy s vysokou hustotou, kompatibilní složky účinkují jako ochrana pro povlak takovýchto krystalů a zabezpečující podobnou charakteristiku uvolňování jak z povlečených krystalů, tak ze zpevněných tablet je obsahujících.

Hydrofobní vosk zapracovaný do povlaku krystalů podle vynálezu působí v souladu s film tvořícím materiálem na zpomalení difúze alkalizující draselné soli a chrání celistvost povlaku při zpevnění jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli s vehikulem. Hydrofobní vosk může být jakýkoliv farmaceuticky přijatelný hydrofobní voskovitý materiál, který je po rozpuštění ve vhodném rozpouštědle spolu s film tvořícím materiálem schopný tvořit kontinuální fázi, včetně syntetických vosků, jako jsou hydrogenované oleje, například hydrogenovaný ricinový olej a hydrogenované jedlé oleje. Hydrofobní vosky užitečné ve formulacích podle vynálezu obecně mají teplotu tání asi 50 až 125 °C.

Film tvořící materiály zapracované do povlaku krystalů podle vynálezu jsou značně nerozpustné ve vodě, avšak dovolují difúzi vody přes ně, když se vysuší. Takové film tvořící materiály vytvářejí kontinuální povlaky propustné pro vodu, když se použijí samotné nebo když jsou smíchány s hydrofobními vosky v povlacích krystalů podle vynálezu. Příklady vhodných substancí tvořících film jsou ethery, celulózy, například ethylcelulóza, acetát ftalátcelulóza a polymery na bázi kyseliny akrylové, například kopolymery amoniomethakrylátu nerozpustné ve vodě. Na druhé straně značně ve vodě rozpustné ethery celulózy, například hydroxypropylcelulóza, karboxymethylcelulóza, methylcelulóza, propylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, karboxyethylcelulóza, karboxymethylhydroxyethylcelulóza, hydroxymethylcelulóza, karboxymethylethylcelulóza, methylhydroxypropylcelulóza nebo hydroxypropylmethylcelulóza nejsou samotné vhodné pro použití v přípravcích podle vynálezu, jenom jako modifikátory.

Zvláště výhodný povlak krystalů podle vynálezu zde užitečný obsahuje jako hydrofobní vosk hydrogenovaný ricinový olej a jako film tvořícím materiál nerozpustný ve vodě ethylcelulózu. Hydrogenovaný ricinový olej a ethylcelulóza jsou vzájemně vysoce kompatibilní a tvoří po vyschnutí propustné povlaky.

Povlaky jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli se mohou aplikovat v jediné nebo mnoha vrstvách. Když se použije povlak s jedinou vrstvou, může obsahovat směs hydrofobního vosku a

5 film tvořícího materiálu. Když se použije povlak s mnoha vrstvami, vrstvy mohou jednotlivě obsahovat hydrofobní vosk, film tvořící materiál nebo směs hydrofobního vosku a film tvořícího materiálu. Ty vrstvy, které obsahují film tvořící materiál mohou též obsahovat změkčovadlo, například acetyltributylcitrát, triethylcitrát, diethylftalát, dibutylftalát, glycerol triacetát, dibutylsebakát a podobně.

10 Při vytváření povlaků se nejprve řada složek rozpustí v organickém rozpouštědle, aby vznikl vhodný povlakový lak. Příklady vhodných rozpouštědel jsou alkoholy, například isopropanol, ethanol a methanol, toluen a směsi toluenu s alkoholy, ketony, například aceton a chlorované uhlovodíky, například dichlormethan.

15 Povlaky jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli se mohou připravit jakoukoliv obvyklou operací tvořící povlaky, vhodnou povlakovou technikou ve souproutém fluidním loži. Když se takto aplikují, složky povlakového laku se nejprve smíchají při teplotách dostatečných k úplnému rozpuštění v rozpouštědle. Když se složky důkladně rozpustí, směs se vyjasní na čirou. Povlakový lak se udržuje při teplotě vhodné k udržování složek laku v rozpuštěném stavu a pak se rozpráší do fluidního lože obsahujícího fluidizované jednotlivé krystaly alkalizující draselné soli. Krystaly se podrobí řadě povlakových cyklů po dobu asi 1 až 3 hodin. Teplota produktu se udržuje během procesu na méně než 60 °C. Rozpouštědlo se z krystalů podle vynálezu mžikově
20 odpaří ve fluidním loži, což nechá souvislou propustnou membránu ve vysušeném povlaku. S výhodou při povlakových operacích by se mělo použít bezvodé rozpouštědlo a technika fluidního lože by se měla provádět ve velmi suchém procesním vzduchu zbaveném vlhkosti.

25 Ve výhodném provedení podle vynálezu se povlečené krystaly smíchají a zpevní s farmaceuticky přijatelným vehikulem, aby se získala tableťovaná dávková forma, kde alkalizující draselná sůl je přítomná v dávkové hustotě alespoň asi 11,18, s výhodou asi 13,0 až 17,0 MEQ/cm³. Alkalizující draselné soli se zapracují do takové dávkové formy v množství alespoň asi 75 hmotn. %, s výhodou asi 80 až 90 hmotn. % celkové hmotnosti tablet. Pro přípravu tableťované dávkové formy se povlečené krystaly smíchají a zpevní s farmaceuticky přijatelnými vehikuly, které
30 mohou zahrnovat konvenční maziva, látky podporující rozklad a pojiva. Vehikulum a povlečené krystaly podle vynálezu se vhodně smíchají pomocí míchačky a tableťují se v tableťovacím lisu s jednou raznicí. Příklady vhodných maziv, které se mohou být zahrnuty do vehikula v dávkových formách podle vynálezu, zahrnují hydrofobní vosky, například hydrogenovaný ricinový olej a hydrogenovaný jedlý olej, soli stearylformarátu, mastek a kyselinu stearovou a její soli. Příklady vhodných látek podporující rozklad, které mohou být zahrnuty do vehikula,
35 zahrnují přírodní škrob, předem želatinový škrob, hydrogenuhlíčitán sodný, síťovaný polyvinylpyrrolidon a sodná sůl síťované karboxymethylcelulózy (croscarmellosa sodná). Příklady vhodných pojiv, které mohou být zahrnuty do vehikula, zahrnují koloidní siliky, mikrokystalickou celulózu, ethylcelulózu nebo jiné ethery celulózy, želatinu, glukózu, akacii,
40 polyvinylpyrrolidon a škrob.

Zvlášť výhodné vehikula užitečné při výrobě tableťovaných dávkových forem zahrnují hydrofobní vosky, které mohou být stejné jako hydrofobní vosky v povlaku jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli, nebo s nimi kompatibilní, například hydrogenovaný ricinový olej
45 samotný, nebo smíchaný s hydrogenovaným jedlým olejem, v množství asi 0,30 až 3,0 hmotn.% dávkové formy, látka podporující rozklad, například kukuřičný škrob, v množství asi 0 až 10 hmotn.% dávkové formy, a pojivo, například směs mikrokystalické celulózy a koloidní siliky, v množství asi 1 až 10 hmotn.% dávkové formy.

50 Výhodná provedení dávkových forem podle vynálezu jsou popsány v následujících příkladech. Jak se v příkladech a jinde v popise používá, % drobitosti dané tableťované dávkové formy je mírou lomivosti tablety. Čím je nižší drobitost, tím je vyšší schopnost takové tableťované dávkové formy odolávat rozbití při manipulaci. Drobitost se stanoví v souladu s Pharmacopoeial Forum, (12/16), březen–duben 1990, strana 299. Z tablet, které se podrobí otáčení, se odebírá
55 prach. Ztráta hmotnosti se vypočte jako procento počáteční hmotnosti. Tato procento nebo

drobivost je definována jako ztráta hmotnosti v % hmotnost/hmotnost. O specifických testovacích postupech viz poznámka 4 v tabulce 2.

- 5 Jak se zde dále používá, doba rozkladu se týká času pro danou tableťovanou dávkovou formu, aby se zcela rozpadla v kontrolovaném testovacím přístroji, a je mírou času uplynulého mezi zavedením tablety do vody a průchodem materiálů sítím. Doba rozkladu se vypočte v souladu s European Pharmacopoeia, druhé vydání, V.5.11. O specifických testovacích postupech viz poznámka 5 v tabulce 2. Analýza doby rozkladu se neprovádí nad 30 minut.
- 10 Konečně, jak se zde dále používá v příkladech a jinde v popise % rozpouštění dané tableťované dávkové formy je funkcí rozpouštění alkalizující draselné soli, například hydrogenuhličitanu draselného, v kontrolovaném testu. % rozpouštění se stanoví v souladu s U.S. Pharmacopoeia XXII, strana 1579 (odstavec 711), 1990, s použitím košíkového způsobu (způsob I) při 100 otáčkách za minutu. Rychlost rozpouštění je ovlivněna jak povlakem na
- 15 jednotlivých krystalech alkalizující draselné soli, tak složkami vehikul.

Přehled obrázků na výkresech

- 20 Obr. 1A a 1B jsou grafy, které ukazují charakteristiky uvolňování (% rozpouštění) povlečených krystalů, přičemž povlak obsahuje film tvořící kompatibilní materiál a hydrofobní vosk v souladu s příklady 10 a 11, ukazující poměr D stupně rozpouštění soli v tableťovaných dávkových formách ve srovnání s povlečenými krystaly před tableťováním.
- 25 Obr. 2A, 2B a 2C jsou grafy ukazující charakteristiky uvolňování povlečených krystalů, kde alkalizující draselnou solí je hydrogenuhličitan draselný, přičemž povlak obsahuje film tvořící kompatibilní materiál a hydrofobní vosk v souladu s příklady E až G, ukazující poměr D stupně rozpouštění soli v tableťovaných dávkových formách ve srovnání s povlečenými krystaly před tableťováním.

30

Příklady provedení vynálezu

Příklady 1 až 3 a srovnávací příklady A a B

35

Dávkové formy, které zahrnují povlečené krystaly hydrogenuhličitanu draselného s jedinou vrstvou.

40

Příklady 1 až 3 níže popisují přípravu dávkových forem farmaceutického přípravku v rozsahu vynálezu, které zahrnují jednotlivé krystaly hydrogenuhličitanu draselného povlečené jedinou vrstvou povlaku, obsahující jako své složky ethylcelulózu jako materiál tvořící film a hydrogenovaný ricinový olej jako hydrofobní vosk.

A. Příprava jednotlivých krystalů hydrogenuhličitanu draselného

45

- Jednotlivé krystaly hydrogenuhličitanu draselného se připravily, jak je popsáno v US patentové přihlášce pořadové číslo 08/058 579, nyní patent číslo 5 445 805. Použité krystaly mají průměrnou velikost částic v rozmezí asi 800 až 900 μm , a B. E. T. specifický povrch 0,004 až 0,010 m^2/gram a takovou distribuci částic, že přes 90 % hmotnosti výše uvedených krystalů bylo
- 50 v rozmezí asi 700 až 1000 μm (alespoň 90 % krystalů se zachytilo na síť 9,8425 ok.cm^{-1} (25 mesh.in⁻¹) (707 μm) a méně než 10 % se zachytilo na síť 7,0866 ok.cm^{-1} (18 mesh.in⁻¹) (1000 μm)). V každé dávce pro povlékání se použilo 3000 g jednotlivých krystalů hydrogenuhličitanu draselného.

B. Příprava a aplikace povlakového laku pro kontrolované uvolňování

5 Hydrogenovaný ricinový olej (CUTINA HR[®], Henkel, USA), ethylcelulóza (ETHOCEL[®] Standard 100 premium, Dow Chemical Co., USA) a acetyltributylcitrát (Croeda Universal, LTD., Anglie) se rozpustily v isopropylalkoholu, aby vznikl povlakový lak pro kontrolované uvolňování. CUTINA HR[®], ETHOCEL[®] a acetyl tributylcitrát se rozpustily v rozpouštědle isopropylalkoholu zahříváním v míchačce vybavené vyhřívacím pláštěm při 60 až 70 °C za intenzivního míchání. Míchání pokračovalo asi jednu hodinu. Po rozpuštění se směs vyjasnila na
10 čirou. Kompozice povlakového laku se udržovala při teplotě 60 až 70 °C.

Povlakové laky se nanesly na částice hydrogenuhličitanu draselného ve fluidním loži se souprůdým tokem, ve kterém se kontroloval obsah vlhkosti. Povlakový lak se rozprašoval z rozprašovací trysky umístěné na dně přístroje s fluidním ložem GLATT GPCG 3 (GLATT GmbH, Německo) vybaveného Wursterovou trubicí. Jednotlivé krystaly hydrogenuhličitanu draselného se fluidizovaly a teplý povlakový lak se rozprašoval na výše uvedené krystaly v řadě povlakových cyklů. Procesní proud vzduchu se upravoval podle potřeby, aby zajistil adekvátní pohyb těchto krystalů ve fluidním loži, jak se pokrývaly.

20 Během povlakového procesu se rozpouštědlo isopropylalkohol mžikově odpařoval z těchto krystalů, jak cyklovaly ve fluidním loži. Po ukončení aplikace povlakového laku na tyto krystaly se odstranily jakékoliv stopy zbytkového rozpouštědla ulpívajícího na povlečených, jednotlivých krystalech hydrogenuhličitanu draselného cyklováním ve fluidním loži bez rozprašování laku po 10 minut. Po odstranění zbytkového rozpouštědla se výše uvedené povlečené krystaly ochladily
25 v loži. Množství povlakového laku aplikovaného na jednotlivé krystaly hydrogenuhličitanu draselného se vypočetlo jako % hmotnost/hmotnost suché látky daného povlaku, relativně k nepovlečeným krystalům hydrogenuhličitanu draselného (povlak/nepovlečené krystaly). Složení povlakových laků použitých v příkladech 1 až 3 a srovnávacích příkladech A a B, podmínky nanášení použité v daných příkladech a teoretické celkové a procentní výtěžky povlečených krystalů jakož i vypočtená % hmotnost/hmotnost povlaků jsou shrnuty v tabulce 1.
30

Tabulka 1

Složení a podmínky použité pro přípravu jednotlivých krystalů hydrogenuhličitanu draselného s jedinou vrstvou povlaku					
	Příklad 1	Příklad 2	Příklad 3	Srovnávací příklad A	Srovnávací příklad B
Složení povlakového laku:					
CUTINA HR [®] [g]	23,45	19,25	15,40	14,85	18,76
ETHOCEL [®] [g]	163,45	163,45	130,76	126,09	130,76
acetyl tributylcitrát	8,75	8,75	7,00	6,75	7,00
Isopropylalkohol [g]	3304,35	3308,55	2646,64	2552,31	2643,48
Celkem [g]	3500,00	3500,00	2800,00	2700,00	2800,00
Podmínky nanášení povlaku:					
Tok vzduchu (m ³ /hod.)	100–171	100–180	99–166	115–127	50–160
Doba rozprašování (min.)	135	145	100	102	114
Teplota rozprašování (°C)	60,1–68,1	61,5–68,1	63,0–63,9	62,7–65,3	63,0–67,6
Tlak rozprašování (kPa)	2,0	2,0	2,0	266	266
Rychlost kapaliny (g/minuta)	26–28	26–27	28–29	26	26–27
Teplota produktu (°C)	46–52	42–45	46–50	45–52	45–47

Tabulka 1 - pokračování

Složení a podmínky použité pro přípravu jednotlivých krystalů hydrogenuhlčitanu draselného s jedinou vrstvou povlaku					
	Příklad 1	Příklad 2	Příklad 3	Srovnávací příklad A	Srovnávací příklad B
Povlečené krystaly:					
Teoretický výtěžek (g)	3191,1	3186,9	3151,2	3134,0	3154,5
Skutečný výtěžek (g)	3141m7	3122,0	3097,0	3087,6	3078,0
% výtěžek	98,5	98,0	98,0	98,5	97,6
% hmotnost/hmotnost suché látky	6,37	6,23	5,04	4,45	5,15

C. Příprava farmaceutického přípravku ve formě tablet

5

Vehikuly pro odpovídající dávkové formy zahrnovaly hydrofobní vosk jako mazivo (CUTINA HR®), směs mikrokrytalické celulózy (AVICEL® PH 102) a koloidní siliky (SYLOID® – W. R. Grace a Co., USA) jako pojivo, kukuřičný škrob jako látku podporující rozklad a hydrogenovaný jedlý olej (LUBRITAB®, Mendell, USA) jako mazivo raznice.

10

Povlečené krystaly se smíchaly s vehikuly v krychlové míchačce Erweka AR 400 (J. Engelsman AG, Německo) v následujících porcích:

Složka	Gramů složky v míchačce dávkové formy	% suché hmotnosti
Povlečené krystaly KHCO ₃	850,00	85,00
CUTINA HR®	15,00	1,50
AVICEL®	76,80	7,68
Kukuřičný škrob	51,20	5,12
SYLOID®	3,00	0,30
Celkem	1000,00	100

15

Vzniklá směs se pak tabletovala ve Fette Hanseaten Exacta I tabletovacím lisu s jednou raznicí (Fette, Německo) vybaveného prostředky pro sledování použité síly na horní a dolní raznice. Každá tableta takto připravená obsahovala 1500 mg hydrogenuhlčitanu draselného.

20

Složení vehikulů, hmotnosti, objemy, tvrdosti a drobivosti tablet, charakteristiky rozpadu a rozpouštění daných tablet příkladů 1 až 3 a srovnávacích příkladů A a B jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Složení, vlastnosti a charakteristiky tablet zahrnujících jednotlivé krystaly hydrogenuhlčitanu draselného s jedinou vrstvou povlaku					
	Příklad 1	Příklad 2	Příklad 3	Srovnávací příklad 4	Srovnávací příklad 5
Složení tablet:					
CUTINA HR® v povlaku (%hmotn./hmotn. dávkové formy)	0,76	0,62	0,50	0,44	0,62
CUTINA HR® (% hmotn./hmotn. dávkové formy)	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Celková CUTINA HR® (%hmotn./hmotn. dávkové formy)	2,26	2,12	2,00	1,94	2,12
ETHOCEL® v povlaku (% hmotnost/hmotnost) dávkové formy)	5,3	5,8	4,3	3,6	4,3

Tabulka 2 - pokračování

Složení, vlastnosti a charakteristiky tablet zahrnujících jednotlivé krystaly hydrogenuhličitanu draselného s jedinou vrstvou povlaku					
	Příklad 1	Příklad 2	Příklad 3	Srovnávací příklad 4	Srovnávací příklad 5
Vlastnosti tablet:					
Průměrná hmotnost tablet (g) ¹⁾	1,894	1,875	1,854	1,843	1,854
Průměrný objem tablet (cm ³) ²⁾	–	1,08	1,05	1,05	–
Průměrná tvrdost tablet (N) ³⁾	108,5	115,5	111	102	134,5
Charakteristiky tablet:					
Drobivost (%) ⁴⁾	0,82	0,6	1,2	3,8	0,18
Doba rozpadu (minut) ⁵⁾	3,23	4,6	3,6	2–6	9–30
Poměr TAB/CC ⁶⁾	1,8	2,0	1,5	1,3	1,1
% rozpouštění (1 hodina) ⁷⁾	20,1	23,8	26,8	29,1	19,7
% rozpouštění (2 hodiny) ⁷⁾	35,6	40,5	42,3	46,1	36,5
% rozpouštění (4 hodiny) ⁷⁾	56,9	62,4	65,6	66,8	56,4
% rozpouštění (6 hodin) ⁷⁾	69,4	76,3	76,6	76,4	69,3

Poznámky k tabulce 2:

- 1) Dvacet tablet se jednotlivě zvážilo pomocí vah Mettler A1000. Pak se stanovila průměrná hmotnost tablet.
- 2) Objem tablet se stanovil vážením pyknometru naplněného rtuť v jednotkách gramy (A) a pak stanovením hmotnosti pyknometru umístěním každé tablety (hmotnost v gramech = (a)) do plného pyknometru a novým vážením naplněného pyknometru. Hustota tablet v gramech na cm³ (y) se vypočetla podle následujícího vzorce:

$$y = (a \times 13,546) / (A - B + a),$$
 kde 13,546 je hustota rtuť.
 Objem tablet v cm³ je potom a/y. Toto stanovení se provedlo dvakrát a stanovil se průměrný objem tablet.
- 3) Tvrdost každé z šesti tablet se měřila pomocí Schleunigerova měřiče tvrdosti typ E/205 (Schleuniger, Německo).
- 4) Drobnost se stanovila v souladu s Pharmacopoeial Forum, (12/16), březen–duben 1990, strana 299. Z tablet se odebral prach na síť číslo 100 (ASTM, 7,0866 ok.cm⁻¹ (18 mesh.in⁻¹)) stlačením vzduchem nebo jemným štětcem a pak zvážily. Tablety se daly do prázdného přístroje a po čtyřech minutách otáčení rychlostí 100 otáček za minutu se z tablet odebral prach jako dříve a vážilo se. Ztráta hmotnosti se vypočetla jako procenta počáteční hmotnosti. Tato procenta nebo drobnost je definována jako ztráta hmotnosti v % hmotnost/hmotnost.
- 5) Doby rozpadu se vypočetly v souladu s European Pharmacopoeia, druhé vydání, V.5.11, v Erweka ZT3–U (J. Engelsman AG, Německo). Doba rozpadu (čas uplynulý mezi zavedením tablety do vody a průchodem materiálů sítím) se zaznamenal pro každou z šesti tablet. Analýza doby rozkladu se neprováděla za 30 minut.
- 6) Poměr rychlostí uvolňování (% rozpouštění) tablet (TAB) k povlečeným krystalům (CC) po 1 hodině.
- 7) Standardní roztoky A a B se připravily zavedením 2,25 g (A) a 22,5 g (B) do 500 ml baněk. Rozpouštějící médium (0,1M HCl) se přidalo do každé baňky, aby rozpustilo chlorid draselný na objem 7,0 ml. 7,0 ml se zředil na 250,0 ml dalším rozpouštějícím médiem. % rozpouštění

se stanovilo v souladu s U.S. Pharmacopoeia XXII, strana 1579 (odstavec 711), 1990, a množství draselné soli rozpuštěné se stanovily periodicky v hodinových úsecích.

Tablety popsané v srovnávacím příkladu A obsahovaly 0,44 % CUTINA HR[®] a 3,6 % ETHOCEL[®] v povlaku krystalů. Tyto tablety nevykazovaly dostatečnou adhezi mezi povlečenými krystaly, aby umožnily vhodnou pevnost tablet, například menší než 2% drobitost po tabletování.

Tablety popsané v srovnávacím příkladu B obsahovaly 2,12 % CUTINA HR[®] a 4,3 % ETHOCEL[®] v povlaku krystalů. Toto množství ETHOCEL[®] nebylo přiměřené, aby posunulo adhezní charakteristiku dodanou krystalům pomocí CUTINA HR[®] a tedy doba rozpadu tablet se zvýšila.

Příklad 2 ukazuje potřebu vyšších hladin ETHOCEL[®], když se použijí vyšší hladiny CUTINA HR[®].

Příklad 4 a srovnávací příklad C

Dávkové formy, které zahrnují povlečené krystaly hydrogenuhličitanu draselného s dvěma vrstvami

Příklad 4 popisuje přípravu dávkových forem zahrnujících jednotlivé krystaly hydrogenuhličitanu draselného povlečené dvěma vrstvami povlaku, obsahující ethylcelulózu jako film tvořící materiál a hydrogenovaný ricinový olej jako hydrofobní vosk.

A. Příprava a aplikace povlakového laku pro kontrolované uvolňování

Použily se stejné krystaly hydrogenuhličitanu draselného a povlakové materiály jako v předešlých příkladech. Tyto krystaly se povlékly dvěma vrstvami povlakového laku. Povlakový lak prvé vnitřní vrstvy obsahoval isopropylalkohol a CUTINA HR[®], povlakový lak druhé vnější vrstvy obsahoval směs isopropylalkoholu, ETHOCEL[®], acetyl tributylcitrátu a CUTINA HR[®].

Složení povlakových laků použitých v každé vrstvě, podmínky nanášení použité v daných příkladech a teoretické, celkové a procentní výtěžky povlečených krystalů jakož i vypočtená % hmotnost/hmotnost povlaků jsou shrnuty v tabulce 3.

Každá směs povlakových laků se připravila jako v příkladě 1 a jednotlivé krystaly se povlékly laky podle způsobů popsaných v příkladě 1. Po nanesení prvé vrstvy se směs povlakového laku druhé vnější vrstvy nanasla na povlečené krystaly ve fluidním loži.

Tabulka 3

Složení a podmínky použité pro přípravu jednotlivých krystalů hydrogenuhličitanu draselného s dvěma vrstvami povlaku		
	Příklad 4 a srovnávací příklad C	
Složení povlakového laku:	Vrstva 1	Vrstva 2
CUTINA HR [®] (g)		25,80
ETHOCEL [®] (g)	51,37	
acetyl tributylcitrát	2,75	
Isopropyl alkohol (g)	1045,88	490,2
Celkem (g)	1100,00	516,00

Tabulka 3 - pokračování

Složení a podmínky použité pro přípravu jednotlivých krystalů hydrogenuhličitanu draselného s dvěma vrstvami povlaku		
	Příklad 4 a srovnávací příklad C	
Podmínky nanášení povlaku:		
Tok vzduchu (m ³ /hodina)	50–73	55–125
Doba rozprašování (minut)	17	66
Teplota rozprašování (°C)	64,0–64,08	61,1–64,4
Tlak rozprašování (Pa)	266	266
Rychlost kapaliny (g/minuta)	26–28	26
Teplota produktu (°C)	42–51	41–45
Povlečené krystaly:		
Teoretický výtěžek (g)		3118,8
Skutečný výtěžek (g)		3049,0
% výtěžek		97,8
% hmotn./hmotn. suché látky		3,96

B. Příprava tablet

5

Vehikulum použité v příkladě 4 byl stejný jako v příkladech 1 až 3 a srovnávacích příkladech A a B. Vehikulum použité ve srovnávacím příkladě C byl stejný, pouze se použilo 7,5 g CUTINA HR® (7,5 % CUTINA HR®) 81,3 g AVICEL® a 54,2 g kukuřičného škrobu.

10

Složení vehikulů a směsi tablet, hmotnosti, objemy, tvrdosti a drobivosti tablet, charakteristiky rozpadu a rozpouštění daných tablet příkladu 4 a srovnávacího příkladu C jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4

15

Složení, vlastnosti a charakteristiky tablet zahrnující jednotlivé krystaly hydrogenuhličitanu draselného s dvěma vrstvami povlaku		
	Příklad 4	Srovnávací příklad C
Složení tablet:		
CUTINA HR® v povlaku (% hmotn./hmotn. dávkové formy)	1,16	1,16
CUTINA HR® (% hmotn./hmotn. dávkové formy)	1,50	0,75
Celková CUTINA HR® (% hmotn./hmotn. dávkové formy)	2,66	1,91
ETHOCEL® v povlaku (% hmotn./hmotn. dávkové formy)	2,65	2,65
Vlastnosti tablet:		
Průměrná hmotnost tablet (g) ¹⁾	1,834	1,834
Průměrný objem tablet (cm ³) ²⁾	1,04	1,04
Průměrná tvrdost tablet (N) ³⁾	125	131
Charakteristiky tablet:		
Drobivost (%) ⁴⁾	0,81	0,1
Doba rozpadu minut) ⁵⁾	7–11	3
Poměr TAB/CC ⁶⁾	2,0	2,5
% rozpouštění (1 hodina) ⁷⁾	43,0	53,9
% rozpouštění (2 hodiny) ⁷⁾	55,8	76,5
% rozpouštění (4 hodiny) ⁷⁾	80,1	78,4
% rozpouštění (6 hodin) ⁷⁾	84,0	91,5

Viz tabulku 2 pro poznámky 1–7.

Tablety popsané ve srovnávacím příkladě C obsahovaly stejné povlečené krystaly jako v příkladě 4. Rozdíl tvořila snížená koncentrace CUTINA HR[®] ve vehikulu ve srovnávacím příkladě C (0,75 %) ve srovnání s příkladem 4 (1,50 %). Zatímco tablety příkladu 4 vykazovaly krajní zpoždění rozpouštění, snížená hladina CUTINA HR[®] v 0,75 % vehikulu ve srovnávacím příkladě C nezabezpečila dostatečnou adhezi mezi povlečenými krystaly, aby umožnily dostatečnou ochranu povlaku krystalů při lisování a tedy rychlost rozpouštění se zvýšila.

Další tabletové dávkové formy s dvěma vrstvami povlaku se připravily z první vnitřní vrstvy obsahující isopropylalkohol, ETHOCEL[®] a acetyl tributylcitrát a druhé vnější vrstvy obsahující směs isopropylalkoholu, ETHOCEL[®], acetyl tributylcitrátu a CUTINA HR[®]. Jednotlivé krystaly hydrogenuhličitanu draselného se povlékly laky, jak je popsáno v předešlých příkladech, a smíchaly se a lisovaly se s vehikulem, jak je popsáno v předešlých příkladech. Toto provedení zahrnuje povlaky krystalů obsahující vnitřní vrstvu ethylcelulóza/ acetyl tributylcitrát a vnější vrstvu ethylcelulóza/ acetyl tributylcitrát/hydrogenovaný ricinový olej.

Příklady 5 až 8 a srovnávací příklady D a E

Dávkové formy, které zahrnují povlečené krystaly hydrogenuhličitanu draselného s třemi vrstvami

Příklady 5 až 8 popisují přípravu dávkových forem zahrnujících krystaly hydrogenuhličitanu draselného povlečené třemi vrstvami povlaku, obsahující jako jeho složky ethylcelulózu jako film tvořící materiál a hydrogenovaný ricinový olej jako hydrofobní vosk.

A. Příprava a aplikace povlakových laků pro kontrolované uvolňování

Použily se stejné krystaly hydrogenuhličitanu draselného a povlakové materiály jako v předešlých příkladech. Krystaly se povlékly třemi vrstvami povlakového laku. Povlakový lak první vnitřní vrstvy obsahoval isopropylalkohol, ETHOCEL[®] a acetyltributylcitrát, povlakový lak druhé mezivrstvy obsahoval isopropylalkohol a CUTINA HR[®] a povlakový lak třetí vnější vrstvy obsahoval směs isopropylalkoholu, ETHOCEL[®], acetyl tributylcitrátu a CUTINA HR[®].

Složení povlakových laků použitých v každé vrstvě v příkladech 5 až 8, podmínky nanášení použité v daných příkladech a teoretické, celkové a procentní výtěžky povlečených krystalů jakož i vypočtená % hmotnost/hmotnost povlaků jsou shrnuty v tabulce 5.

Každá směs povlakových laků se připravila a krystaly se povlékly laky podle způsobů popsaných v předešlých příkladech. Každá vrstva se nanášela postupně ve fluidním loži, jak se popisuje výše.

Vehikulum použité pro takové tabletové dávkové formy byl stejný, jak se popisovalo v předešlých příkladech. Směsi povlečených krystalů a vehikulů se smíchaly a tabletovaly, jak je popsáno v příkladě 1.

Tabulka 5

Složení a podmínky použité pro přípravu krystalů hydrogenuhličitanu draselného s třemi vrstvami povlaku						
	Příklady 5 a 6			Příklad 7 a srovnávací příklad D		
Složení povlakového laku:	Vrstva 1	Vrstva 2	Vrstva 3	Vrstva 1	Vrstva 2	Vrstva 3
CUTINA HR® (g)		25,80	9,90		25,80	9,90
ETHOCEL® (g)	51,37		84,06	84,06		84,06
acetyl tributylcitrát	2,75		4,50	4,50		4,50
isopropylalkohol (g)	1045,88	490,2	1701,54	1711,44	490,20	1701,54
Celkem (g)	1100,00	516,00	1800,00	1100,00	516,00	1800,00
Podmínky nanášení povlaku:						
Tok vzduchu (m³/hodina)	100–150	50–90	95–135	101–164	55–75	63–115
Doba rozprašování (min.)	31	14	57	65	15	55
Teplota rozprašování (°C)	61,4–63,2	60,5–61,4	61,9–67,7	60,4–62,7	60,0–62,6	63,0–65,4
Tlak rozprašování (Pa)	266	266	266	266	266	266
Rychlost kapaliny (g/min.)	27	25–28	26–28	27–30	24–26	26–27
Teplota produktu (°C)	40–50	38–45	40–45	44–54	44	49–45
Povlečené krystaly:						
Teoretický výtěžek (g)		3171,0			3202,5	
Skutečný výtěžek (g)		3098,0			3137,8	
% výtěžek		97,7			98,0	
% hmotn./hmotn. suché látky		5,7			6,75	
	Příklad 8 a srovnávací příklad E					
Složení povlakového laku:	Vrstva 1	Vrstva 2	Vrstva 3			
CUTINA HR® (g)		12,0	9,90			
ETHOCEL® (g)	51,37		84,06			
acetyl tributylcitrát	2,75		4,50			
Isopropyl alkohol (g)	1045,88	504,0	1701,54			
Celkem (g)	1100,00	516,00	1800,00			
Podmínky nanášení povlaku:						
Tok vzduchu (m³/hodina)	128–150	55–110	85–120			
Doba rozprašování (min.)	28	15	62			
Teplota rozprašování (°C)	61,5–63,4	60,0–63,0	61,8–67,5			
Tlak rozprašování (Pa)	266	266	266			
Rychlost kapaliny (g/min.)	26	25	26			
Teplota produktu (°C)	45–50	38–45	37–45			
Povlečené krystaly:						
Teoretický výtěžek (g)		3157,2				
Skutečný výtěžek (g)		3190,0				
% výtěžek		98,5				
% hmotn./hmotn. suché látky		5,24				

B. Příprava tablet obsahující potažené krystaly hydrogenuhličitanu draselného

5

Vehikuly použité v příkladech 5 a 7 byly stejné jako použité v příkladech 1 až 3 (1,50 % CUTINA HR®). Vehikuly použité v příkladech 6 a 10 byly stejné jako použité v příkladě 4 (0,75 % CUTINA HR®). Vehikulum použité v srovnávacím příkladě E byl stejný jako použité v příkladech 1 až 3 (1,50 % CUTINA HR®) a vehikulum použité ve srovnávacím příkladě D byl podobný jako použité v předešlých příkladech, pouze se nepřidala žádná CUTINA HR® (0 % CUTINA HR®) a přidalo se 85,8 g AVICEL® a 57,2 g kukuřičného škrobu. Ve všech případech se povlečené krystaly a vehikuly smíchaly a tabletovaly jako v příkladě 1.

10

Složení vehikulů a směsi tablet, hmotnosti, objemy, tvrdosti a drobivosti tablet, charakteristiky rozpadu a rozpouštění daných tablet příkladů 5 až 8 a srovnávacích příkladů D a E jsou uvedeny v tabulce 6.

5

Tabulka 6

Složení, vlastnosti a charakteristiky tablet zahrnující krystaly hydrogenuhličitanu draselného s třemi vrstvami povlaku						
	Příklad 5	Příklad 6	Příklad 7	S.příklad D	Příklad 8	S. příklad E
Složení tablet:						
CUTINA HR® v povlaku (% hmotn./hmotn. dávkové formy)	1,16	1,16	1,13	1,13	0,70	0,70
CUTINA HR® v nosiči (% hmotn./hmotn. dávkové formy)	1,50	0,75	1,50	0	1,50	0,75
Celková CUTINA HR® (% hmotn./hmotn. dávkové formy)	2,66	1,95	2,63	1,13	2,20	1,45
ETHOCEL® v povlaku (% hmotn./hmotn. dávkové formy)	4,3	4,3	6,3	6,3	4,3	4,3
Vlastnosti tablet:						
Průměrná hmotnost tablet (g) ¹⁾	1,866	1,866	1,860	1,837	1,856	1,856
Průměrný objem tablet (cm ³) ²⁾	1,07	1,07	1,8	1,09	1,05	1,06
Průměrná tvrdost tablet (N) ³⁾	115	121	110,7	152	129	130
Charakteristiky tablet:						
Drobivost (%) ⁴⁾	0,2	0,2	0,35	0,1	0,3	0,25
Doba rozpadu (minut) ⁵⁾	2-7	3-5	4-15	1-2+	5-13	2-7
Poměr TAB/CC ⁶⁾	2,0	2,5	1,6	5,9	1,1	3-4
% rozpouštění (1 hodina) ⁷⁾	14,4	18,0	10,0	33,7	14,8	35,5
% rozpouštění (2 hodiny) ⁷⁾	22,7	28,7	17,6	48,8	26,0	52,5
% rozpouštění (4 hodiny) ⁷⁾	40,3	47,5	29,4	65,6	41,1	69,7
% rozpouštění (6 hodin) ⁷⁾	43,1	56,6	38,7	73,3	54,5	82,7

Viz tabulku 2 pro poznámky 1-7.

- 10 Tablety popsané ve srovnávacích příkladech D a E obsahovaly stejné povlečené krystaly jako v příkladech 7 a 8. Snížená koncentrace CUTINA HR® ve srovnávacích příkladech D a E nezabezpečila dostatečnou ochranu při lisování, což vedlo k podstatnému poškození povlečených krystalů, jak se odráží v jejich relativně vysokých poměrech TAB/CC.

15

Příklady 9 a 10 a srovnávací příklady F až H

Porovnání dávkových forem, které zahrnují různé materiály tvořící film a hydrofobní vosky

- 20 Charakteristiky rozpouštění formulací zahrnujících kompatibilní materiál tvořící film (ethylcelulózu) a hydrofobní vosk (hydrogenovaný ricinový olej), které jsou oba rozpustné v isopropanolu (příklady 9 a 10) se porovnávaly s formulacemi zahrnujícími film tvořící nekompatibilní materiál (ethylcelulózu) a hydrofobní vosk (parafinový vosk), které nejsou rozpustné v stejném rozpouštědle (isopropanolu) a v něm mísitelné.

25

- 30 Dané formulace se lišily primárně v tom, že příklady 9 a 10 obsahovaly CUTINA HR®, zatímco parafinový vosk, tvrdý parafin (jak je definován v British Pharmacopoeia) se dal do povlaků srovnávacích příkladů F až H. Povlaky s jedinou vrstvou se připravily v preparacích příkladů 10 a srovnávacích příkladů F až H a připravily se způsobem popsaným v příkladě 1. Povlaky s třemi vrstvami se připravil na krystalech příkladu 10, připravených jak je popsáno v příkladech 5 až 8. (Srovnávací příklady F a H jsou analogické příkladu 1 jak Pedersen aj. US patent číslo 4 572 833 a Roswall aj. US patent číslo 4 574 080). V každém případě vehikulum mělo stejné složení a

připravil se stejným způsobem, jak je popsáno v příkladě 1. Charakteristiky rozpouštění daných preparátů povlečené krystalů a tabletových dávkových forem jsou uvedeny v tabulce 7 níže:

Tabulka 7

Porovnání charakteristiky rozpouštění hydrogenuhličitanu draselného z formulací zahrnujících různé látky tvořící film hydrofobní vosky							
Příklad	% rozpouštění ⁷⁾ hydrogenuhličitanu draselného po hodinách						TAB/CC ⁶⁾ (po 1 hod.)
	1	2	4	6	10	15	
Příklad 9 Tablety	17,3	31,0	53,6	66,6	82,9	–	1,47
Povlečené krystaly	11,7	23,9	41,6	71,4	88,2	–	
Příklad 10 Tablety	10,0	17,6	29,4	38,7	–	–	1,48
Povlečené krystaly	6,8	13,3	23,4	34,5	–	–	
Příklad F Tablety	32,2	44,2	60,4	71,8	–	–	8,94
Povlečené krystaly	3,6	6,5	13,0	20,4	36,3	58,4	
Příklad G Tablety	27,6	43,3	61,7	74,6	–	–	9,52
Povlečené krystaly	2,0	5,0	10,3	16,5	–	–	
Příklad H Tablety	27,4	41,5	59,6	71,2	–	–	10,96
Povlečené krystaly	–	–	–	13,1	24,4	41,9	

Viz tabulku 2 pro poznámky 6–7.

Jak je ukázáno v tabulce 7 a je zřejmé ze srovnání obrázků 1A a 1B s obrázky 2A, 2B a 2C, poměr % rozpouštění tablet obsahujících povlečené krystaly zahrnující směsi film tvořícího nekompatibilního materiálu a hydrofobního vosku k % rozpouštění povlečených krystalů před tabletováním do dávkové formy dokazuje reakci takových kompatibilních směsí během tabletování. Následné neuspořádané zvýšení rychlosti uvolňování z tabletových dávkových forem připravených z takových směsí je rozdílná od podílů ukázaných dávkovými formami podle vynálezu zobrazenými na obrázcích 1A a 1B. Oba obrázky 1A a 1B zobrazují poměr blízký jedné.

Další testování naznačilo, že poškození povlaku krystalů zobrazené na obrázcích 2A, 2B a 2C také naznačilo stabilitní problémy při skladování za lehce zvýšených teplot a relativně vysoké vlhkosti (30 až 40 °C a 70 % RV).

Zatímco výhodná provedení podle vynálezu byla popisována v předešlých příkladech, odborníci budou chápat, že je možné dělat různé změny a modifikace, aniž by se ustoupilo od ducha a rozsahu vynálezu. Proto předchozí popis by se měl chápat jako osvětlující a nikoliv jako limitující smysl a rozsah vynálezu definovaný v následujících nárocích.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Farmaceutický přípravek s kontrolovaným uvolňováním obsahující alkalizující draselnou sůl jako aktivní složku, vhodný pro přípravu farmaceutické dávkové formy pro orální podávání, **vyznačující se tím**, že obsahuje jednotlivé krystaly alkalizující draselné soli, jejichž poměry stran jsou menší než 3:1, velikost větší než 500 μm , střední hmotnostní velikost větší než
10 700 μm a specifický povrch menší než 0,015 m^2/gram a jsou opatřeny propustným povlakem tvořeným alespoň jednou vrstvou obsahující směs hydrofobního vosku a film tvořícího kompatibilního materiálu vybraného ze skupiny sestávající z etherů celulózy a polymerů na bázi kyseliny akrylové, přičemž hydrofobní vosk a film tvořící kompatibilní materiál jsou ve vodě nerozpustné, zatímco jsou rozpustné a mísitelné ve stejném rozpouštědle za vzniku povlakového
15 laku pro vytvoření propustného povlaku.
2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že je ve formě tablety a obsahuje farmaceuticky přijatelná vehikula smíchaná a zhutněná s jednotlivými krystaly alkalizující draselné soli opatřenými propustným povlakem, přičemž alkalizující draselná sůl je
20 přítomná v dávkové hustotě alespoň 11,18 miliekvivalentů na cm^3 .
3. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že jednotlivé krystaly alkalizující draselné soli opatřené propustným povlakem tvoří alespoň 75 % hmotnosti tablety.
25
4. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že farmaceuticky přijatelné vehikulum obsahuje pojivo v množství 1 až 10 % hmotnosti tablety, dále hydrofobní vosk, který je stejný nebo kompatibilní s hydrofobním voskem v povlaku jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli přítomný v množství 0,30 až 3,0 % hmotnosti tablety a látku podporující
30 rozklad v množství nejvýše 10 % hmotnosti tablety.
5. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že povlak jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli je tvořen jednou vrstvou obsahující hydrofobní vosk v množství 0,25 až 3,0 % hmotnosti tablety, film tvořící materiál v množství 1 až 8 %
35 hmotnosti tablety a dále změkčovadlo v množství nejvýše 1 % hmotnosti tablety.
6. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že povlak jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli je tvořen dvěma vrstvami, přičemž vnitřní vrstva obsahuje film tvořící materiál v množství 1 až 5 % hmotnosti tablety a změkčovadlo v množství
40 nejvýše 1 % hmotnosti tablety, nebo hydrofobní vosk v množství 0,1 až 2,0 % hmotnosti tablety a vnější vrstva obsahuje film tvořící materiál v množství 1 až 5 % hmotnosti tablety, změkčovadlo v množství nejvýše 1 % hmotnosti tablety a hydrofobní vosk v množství 0,1 až 2,0 % hmotnosti tablety.
- 45 7. Farmaceutický přípravek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že propustný povlak jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli je tvořen třemi vrstvami, přičemž vnitřní vrstva obsahuje film tvořící materiál v množství 1 až 5 % hmotnosti tablety a změkčovadlo v množství nejvýše 1 % hmotnosti tablety, mezivrstva obsahuje hydrofobní vosk v množství 0,1 až 2,0 % hmotnosti tablety a vnější vrstva obsahuje film tvořící materiál v množství 1 až 5 %
50 hmotnosti tablety, změkčovadlo v množství nejvýše 1 % hmotnosti tablety a hydrofobní vosk v množství 0,1 až 2,0 % hmotnosti tablety.
8. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že hydrofobní vosk v povlaku jednotlivých krystalů alkalizující draselné soli je hydrogenovaný ricinový olej a film
55 tvořící materiál je ethylcelulóza.

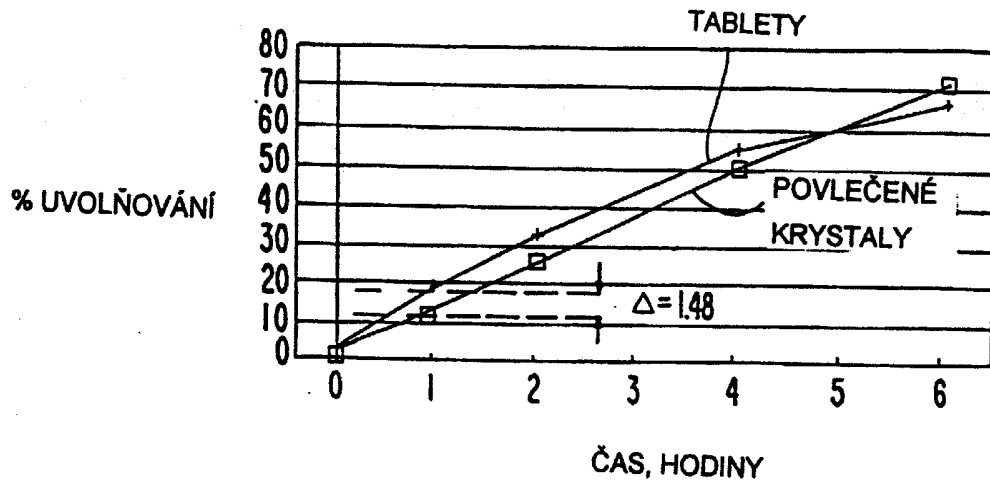
9. Farmaceutický přípravek s kontrolovaným uvolňováním podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jednotlivé krystaly alkalizující draselné soli, jako je hydrogenuhličitan draselný, jejichž poměry stran jsou menší než 3:1, velikost větší než 500 μm , střední hmotnostní velikost větší než 700 μm , specifický povrch menší než 0,015 m^2/gram a jsou opatřeny propustným povlakem tvořeným alespoň jednou vrstvou obsahující směs hydrofobního vosku a film tvořícího kompatibilního materiálu vybraného ze skupiny sestávající z etherů celulózy a polymerů na bázi kyseliny akrylové, přičemž hydrofobní vosk a film tvořící kompatibilní materiál jsou ve vodě nerozpustné, zatímco jsou rozpustné a mísitelné ve stejném rozpouštědle za vzniku povlakového laku pro vytvoření propustného povlaku.

10. Farmaceutický přípravek podle nároku 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě tablety a obsahuje farmaceuticky přijatelná vehikula smíchaná a zhutněná s jednotlivými krystaly alkalizující draselné soli, jako je hydrogenuhličitan draselný, opatřenými propustným povlakem, přičemž hydrogenuhličitan draselný je přítomný v dávkové hustotě alespoň 11,18 miliekvivalentů na cm^3 .

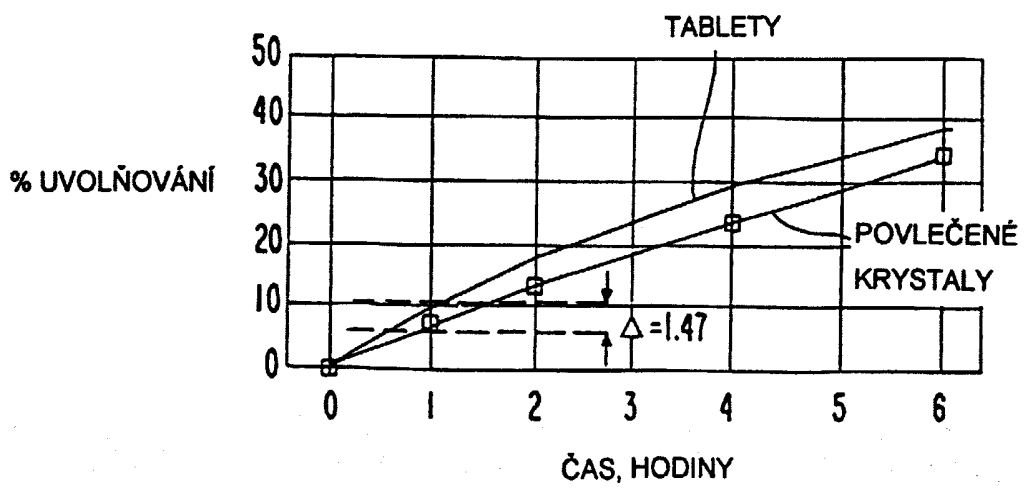
11. Farmaceutický přípravek podle nároku 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě tablety, přičemž jednotlivé krystaly alkalizující draselné soli, jako je hydrogenuhličitan draselný, mají střední hmotnostní velikost částic 800 až 900 μm , specifický povrch 0,004 až 0,010 m^2/gram , distribuci částic takovou, že přes 90 % hmotnosti krystalů má střední velikost částic v rozmezí 700 až 1000 μm a dávkovou hustotu alespoň 13,0 miliekvivalentů na cm^3 .

25

3 výkresy

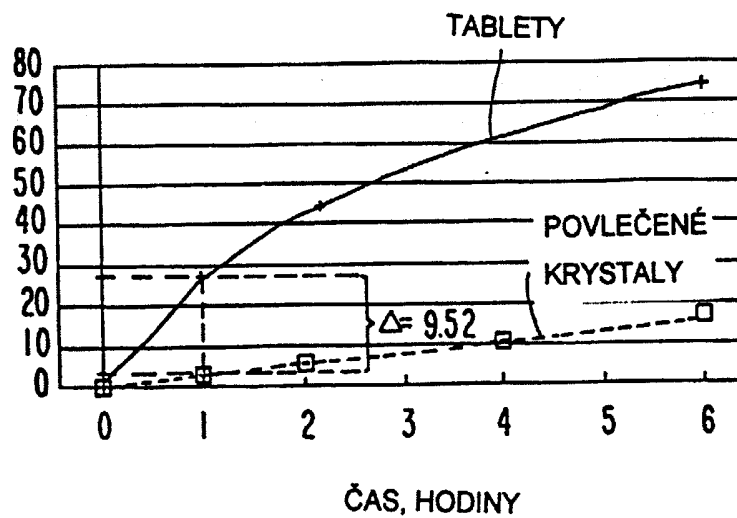


Obr. 1A



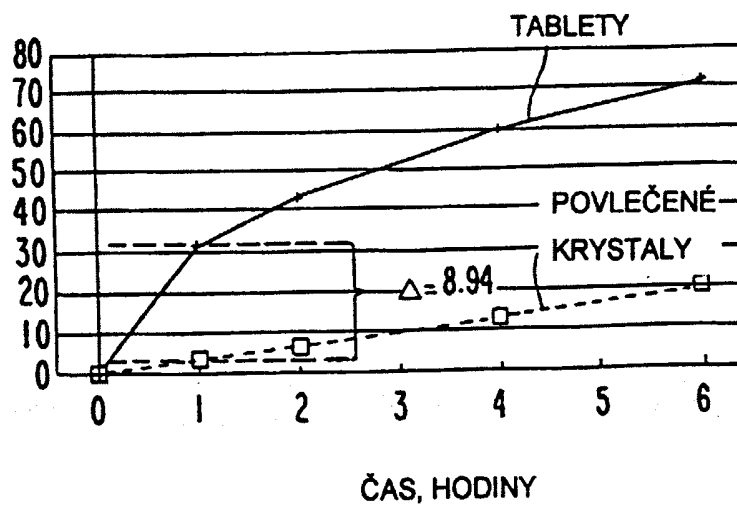
Obr. 1B

% UVOLŇOVÁNÍ

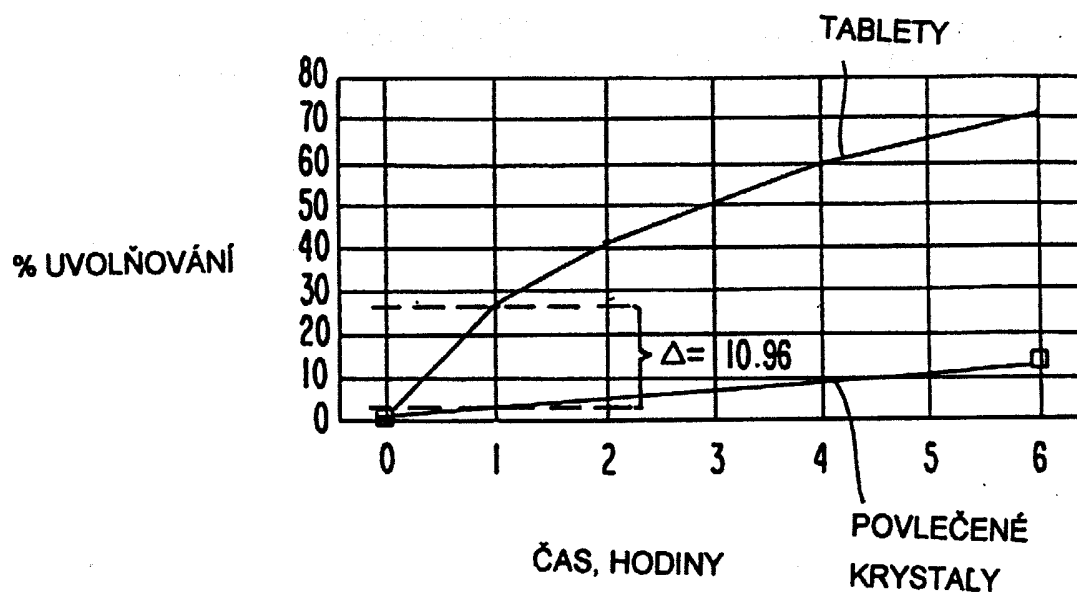


Obr. 2A

% UVOLŇOVÁNÍ



Obr. 2B



Obr. 2C

Konec dokumentu
