РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG (11) 60501 B1

5(51) A 61 K 31/785
A 61 K 9/20
A 61 K 9/30
A 61 K 9/32
A 61 K 9/42

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ ЗА ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 91463
(22) Заявено на 14.03.90

Приоритетни данни
(31) 324167 (32) 16.03.89 (33) US

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 10А на
(45) Отпечатано на 29.09.95
(46) Публикувано в бюлетин № 6 на 30.06.95
(56) Информационни източници:
US 3383237
J. Pharm. Sci., vol. 62, 1534-37/1973/

(62) Разделена заявка от рег.

(73) Патентопритежател(и):
Bristol-Myers Squibb Company
New York, NY (US)

(72) Изобретател(и):
Robert J. Bequette
Bruce A. Bonenberger
Evansville, IN
Claude E. Gallian
Newburgh, IN
John R. Reckelhoff
Evansville, IN (US)

(74) Представител по индустриална собственост:
Юлиан Иванов Върбанов, София, ул."Позитано" 3, ет.2

(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) ХОЛЕСТИРАМИНОВА ТАБЛЕТКА И МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО Й

(57) Изобретението намира приложение във фармацевтичната промишленост. Таблетката се състои от сърцевина от холестираминови агломерати с обемно тегло в уплътнено състояние 0,45-0,5 г/мл и влагосъдържание от 8 до 14% тегловни. Агломератите са образувани от много малки, неправилно оформени с остри начупени краища с относително малко на брой големи гладки или плоски повърхности, като сърцевината има твърдост от 18 до 26 SCU, свободно от разтворител покритие, което включва в тегл.% от 60 до 95 стеаринова киселина, от 5 до 40 полиетиленгликол и от 10 до 20 частично хидрирано соево масло. По метода омокрените холестираминови частици се смилат в мелница за микронизиране и смлените частици се сушат при температура от 48 до 58°С до влагосъдържание от 8 до 14% тегловни. Изсушеният материал се фракционира, при което се получават холестираминови агломерати, които се пресуват директно за получаване на сърцевина на таблетката. Върху сърцевината се нанася покритието, свободно от разтворител.

5 претенции, 11 фигури

BG 60501 B1

(54) ХОЛЕСТИРАМИНОВА ТАБЛЕТКА И МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО Й

Изобретението се отнася до холестираминова таблетка и метод за получаването ѝ, които намират приложение във фармацевтичната промишленост.

Известна е таблетка, която има покритие със състав от 60 до 90% тегл. полиетиленгликол със средно молекулно тегло 1000-9000 и от 10 до 40% тегл. една или повече синтетични или природни смоли и гуми, които могат да се смесват в разтвор на полиетиленгликол /1/.

Известно е покритие за таблетка, за получаването на което са изследвани 17 вещества, включително и стеаринова киселина, които се използват за модифициране на базичен, стопен на горещо състав, съдържащ или 10% шеллак и 90% полиетиленгликол, или 20% шеллак и 80% полиетиленгликол. Тези вещества са в количество 10% от общия състав /2/.

Известните таблетки включват покритие, което съдържа голямо количество полиетиленгликол, който има неприятен парлив вкус и мирис, и получените таблетки са с груб външен вид и релефна структура. Нещо повече, повишаването на съдържанието на полиетиленгликола над известни граници води до понижаване трайността на покритието, което се проявява в напукването му по време на обработката.

Известните таблетки включват в състава си и носители, които правят възможно директното пресоване на таблетката, а също така и различни добавки.

Известен е метод за получаване на таблетката, съгласно който таблетките се покриват със състав, включващ от 60 до 90% тегл. полиетиленгликол със средно молекулно тегло 1000-9000 и от 10 до 40% тегл. една или повече синтетични или природни смоли и гуми, които могат да се смесят в разтвор на полиетиленгликол при температура от 45 до 200°С. Таблетките се покриват с гореописания състав в ротиращо устройство, в което се нагряват предварително и се поддържа температура от 30 до 40°С. Стопеният състав за покритие се подава върху таблетките непрекъснато при температура от 60 до 130°С до получаване на желаната дебелина на покритието, след което таблетките се охлаждат с ротиране до втвърдяване на покритието /1/.

Таблетките, получени съгласно известния метод, не могат да се пресоват директно с приемливи стойности за твърдост без включването на носители или добавки.

Задача на изобретението е да се създаде холестираминова таблетка, която не включва носители или добавки и е покрита с гладко, свободно от разтворител покритие, което съдържа малки количества полиетиленгликол.

Задачата на изобретението е да създаде и метод за получаване на холестираминова таблетка, съгласно който таблетките могат директно да се пресоват без носители или добавки и които таблетки да имат приемливи стойности за твърдост.

Задачата се решава с холестираминова таблетка, състояща се от сърцевина от холестираминови агломерати с обемно тегло в уплътнено състояние от 0,45 до 0,5 г/мл и влагосъдържание от 8 до 14 % тегл., споменатите агломерати са образувани от много малки неправилно оформени с остри нащърбени краища частици с относително малко на брой големи гладки или плоски повърхности, като сърцевината има твърдост от 18 до 26 SCU; и свободно от разтворител покритие, което включва от 60 до 95% тегл. стеаринова киселина, от 5 до 40% тегл. полиетиленгликол и от 10 до 20% тегл. частично хидрирано соево масло.

Предпочита се съдържанието на влага в холестираминовите таблетки да бъде от 12 до 13% тегл.

Свободното от разтворител покритие може да съдържа в % тегл.: 80 стеаринова киселина, 5 полиетиленгликол и 15 частично хидрирано соево масло.

Задачата се решава и с метод за получаване на холестираминовата таблетка, съгласно който умокрени холестираминови зрънца се смилат в чукова мелница за микронизиране, след което смлените зърна се сушат при температура от 48 до 58°С до влагосъдържание в границите от 8 до 14% тегл., изсушеният материал се фракционира, при което се получават холестираминовите агломерати, състоящи се от много малки, неправилно оформени, с остри нащърбени краища частици, с относително малко на брой големи гладки или плоски повърхности. Агломератите имат обемно тегло в уплътнено състояние от 0,45 до 0,5 г/мл и влагосъдържание от 8 до 14 тегл.%.

Получените агломерати се пресоват ди-

ректно за получаване на сърцевината на холестираминовата таблетка с твърдост от 18 до 26 SCU, след което върху сърцевината се нанася свободно от разтворител покритие, включващо, в % тегл.: от 60 до 95 стеаринова киселина, от 5 до 40 полиетиленгликол и от 10 до 20 частично хидрирано соево масло.

По-голямата част от холестираминовите зрънца имат сферична форма, а останалата част са с частично деформирана повърхност.

Установи се, че холестираминови агломерирани частички със специален профил и определено водно съдържание могат да бъдат пресовани директно в таблетки, които имат приемливи стойности за твърдост. По-специално се установява, че холестираминови частички се пресоват директно, когато те представляват агломерирани частички, направени от множество малки, с неправилен профил, нащърбени ръбести фрагменти, които имат няколко или никакви гладки или плоски повърхности и съдържание на влага от около 8 до 14 тегл.%. Обемната плътност на агломерираните частички е от около 0,35-0,37 г/мл, когато са в свободно състояние определено с апарат на Sargent - Welch Volumeter и от около 0,45-0,5 г/мл, когато са пресовани, определено с Tap-Pak Volumeter.

Методът, който може да се използва за получаването на описаните частички, е следният. Умокрени (с приблизително 70% вода) холестираминови зърна се смилат в чукова мелница при посочената влажност. Особено предпочитани като суровинен материал холестираминови зърна могат да бъдат получен от Dow Chemical Company с търговското наименование DOWEX 1-X2 смола (тук обозначавани като зърна DOWEX). Както е посочено на фиг7 (фотомикрография (300 х)), тези зърна са главно със сферичен профил, като няколко зърна са със особено сплескана повърхност. AMBERLITE XE-268P холестираминовите зърна/обозначени тук като AMBERLITE зърна/, производство на Rohm and Haas Mozzanica, Италия, могат също да бъдат използвани, но холестираминовите частички, приготвени от тях при използване на метода съгласно изобретението, изискват по-голяма сила при пресуване за получаване на трайни таблетки. Както е посочено на фигура 8-фотомикрография /300 х/, AMBERLITE зърната са също със сферичен профил, но се отличават от зърната DOWEX (фиг.7) с това, че AMBERLITE зърната са разчупени, което води до получаване на приблизително полусферични зърна, имащи относително големи/, гладки, плоски повърхности в областта на разчупването, докато DOWEX зърната нямат видими разчупвания, освен по няколко зърна с особено сплескана повърхност. Зърната се подават в Mikro - Pulverizer, тип 2-DH или ISH на пулверизиращото устройство Summit NJ. Мелницата е снабдена с 1/4" пулсиращо на интервали сито и шест входящи отвора върху камерата за смилане. Други типове мелници от конвенционален тип след подходящо нагласяване също могат да бъдат използвани.

Прекараният чрез чуковата мелница материал след това се подлага на сушене до достигане на желаното водно съдържание 8 до 14% тегл. за предпочитане от 9 до 13% тегл. и по-специално около 12-13% тегл. в сушилно устройство от типа на флуидизиран слой. Когато смленият материал се суши в сушилня с флуидизиран слой като Aeromatic или Procedyn е желателно вътрешната температура да се поддържа при 48 до 58°С, за предпочитане при 53°С. Възможно е обаче да се суши материалът и при температури извън предпочитаните граници. Например температура над 58°С може да бъде използвана в началото на цикъла на сушене, но би трябвало да се понижи до 48 - 58°С, когато съдържанието на влага достигне 8-14%. Ако не се понижи температурата в споменатия момент, ще се стигне до разграждане на смолата с образуването на триметиламин. Могат да се използват и температури, по-ниски от 48°С, но това би довело до удължаване на времето за сушене, което не е икономически приемливо. По време на сушенето смленият материал има склонност да образува бучки и техният размер се свежда до желаната големина на агломерираните холестираминови частички при използване на устройството Model D Pitzmill, снабдено с # 000 блюдо и чукове, движещи се с висока скорост. Други мелници от обичайния тип също могат да бъдат използвани за раздробяване.

Процесът на сушене е критичен за получаването на таблетки с подходяща трайност. Например, както е посочено на фигура 1, когато спомената по-горе смлян материал със съдържание на влага около 9% се подложи на компресия 3000 kg се получават таблетки с

твърдост 5 SCU Strong Cobb Units. Ако съдържанието на влага се повиши до около 12,5%, същата компресия води до получаване на таблетки с твърдост около 14 SCU. Повишаването на налягането до 4000-6000 kr води до получаване на таблетки с твърдост окоо 18-22 SCU, което влиза в границата 18-26 SCU, която е желателна за производство в голям мащаб. Повишаването на съдържанието на влага над 12,5% води до малко или никакво увеличение на твърдостта при налягане от 6000 kr или повисоко. Съдържание на влага от 14% може да доведе до възникване на проблеми с омасляването по време на пресуването.

Холестираминовите частички, които са изсушени до съдържание на влага по-ниско от посочените предпочитани граници, могат просто да бъдат овлажнени отново до постигане на желаната влажност, за да се осигури пресуемост, подобна на онези частички, които не са били пресушени, както е показано на фиг.2 и 4.

Прибавянето на омасляващо средство, такова като магнезиев стеарат спомага за улесняването на изтласкването на таблетките от леглата след пресоването и предотвратява полепването на таблетките върху повърхностите на пресата. Количество от 0,3% тегл. осигурява приемливи резултати, докато използването на по-големи количества омасляващо средство води до понижаване стойностите за твърдост на таблетките.

По желание могат да бъдат прибавяни и други разредители към холестираминовите частички, предназначени за директно пресоване. Обаче такива разредители не са желателни, защото сърцевината на таблетката от холестирамин има посочената по-горе желана влажност, която е достатъчна за директното им пресоване до получаване на приемливи таблетки. Нещо повече, присъствието на други разредители може да има неблагоприятен ефект върху твърдостта, дезинтеграционната способност и/или устойчивостта на таблетката. Други разредители включват предварително желатинирано царевично нишесте, лактозен монохидрат, микрокристална целулоза, калциев фосфат, нежелатинирано царевично нишесте и декстроза. Сърцевината на таблетката може също да включва и дезинтегриращи средства, които са вещества улесняващи дезинтегрирането на таблетката в присъствието на вода или биологични флуиди, при което се ускорява освобождаването на активните ингредиенти. В сместа за сърцевината на таблетката могат да се включат и вещества, които се използват за подобряване на течливостта на сместа за сърцевината и водят до минимум отклоненията в теглото. Такива допълнителни съставки могат лесно да се подберат от специалиста в дадената област на техниката, а също и да се определят оптималните количества на такива съставки при използване на рутинните методики.

Покритието може разбира се да съдържа и други добавки, такива като оцветяващи или подобряващи вкуса средства и средства, подобряващи обработваемостта на изделията. Такива добавки могат лесно да бъдат подбрани от всеки специалист в дадената област на техниката.

Общият метод за полагане на покритието е известен от /1/ и се състои в стопяване и смесване на съставките на покритието, предварително нагряване на таблетките и нанасяне на стопеното покритие /при използване на апарати за разпръскване/ до нанасянето на достатъчно покритие върху таблетката за да се получи таблетка с желаното време за дезинтегриране. Общо покритието е приблизително 50-150 мг за грам таблетка, което е напълно задоволително, като се предпочита средно тегло на покритието от 80-100 мг. Устройството за осъществяване на този метод включва основно така (съд, за предпочитане с прегради), с източник за нагрят работен въздух, нагревател на стопилката и средства за изпомпване /рециркулация на покривния материал, както и системата за разпръскване, използваща нагрят въздух за нанасянето на материала за покритието.

Холестираминовата таблетка съгласно изобретението има гладка повърхност, достатъчно висока твърдост и се поглъща лесно. Няма неприятен мирис и вкус поради това, че покритието й не съдържа разтворители.

Методът за получаване на холестираминовата таблетка дава възможност същата да се пресова директно, с което се избягва включването в състава на таблетката на различни носители или добавки.

Изобретението се илюстрира чрез следните фигури.

Фигурите от 1-4 представляват графики, отразяващи отношението между съдържанието на влага, силата на пресоване и средната

твърдост на таблетки холестирамин, приготвени по метода съгласно изобретението.

Фигура 5 представлява графично изображение на отношението между силата на пресоване и средната твърдост на таблетки с холестирамин, приготвени по метода съгласно изобретението /от агломерирани частички холестирамин//Z0620/, сравнено с холестираминови таблетки, приготвени по известен начин от прахообразни холестираминови зърна /R1734/.

Фигура 6 представлява графично изображение на отношението между силата на пресоване и средната твърдост на директно пресовани холестираминови таблетки, приготвени от холестираминови агломерати Z 0620 и AMBERLITE агломерати, получени от DOWEX I-X2 и AMBERLITE XE-268P,съответно по метода съгласно изобретението и с AMBERLITE XE-268P частички прахообразна смола / R1734/;

Фигура 7 представлява сканираща електронна фотомикрография на DOWEX I-X2 холестираминови зърна, които могат да бъдат обработени по метода съгласно изобретението до получаване на холестираминови агломерати (фиг.9), които от своя страна могат директно да се пресоват по метода съгласно изобретението.

Фигура 8 представлява сканираща електронна фотомикрография на AMBERLITE XE-268P холестираминови зърна, които могат да бъдат обработени съгласно изобретението до получаване на холестираминови агломерати (фиг.10), които от своя страна могат директно да бъдат пресовани по метода съгласно изобретението.

Фигура 9 представлява сканираща електронна фотомикрография на холестираминови агломерати, приготвени от DOWEX I-X2 холестираминова смола, които могат директно да бъдат пресовани в таблетки по метода съгласно изобретението.

Фигура 10 представлява сканираща електронна фотомикрография на холестираминови агломерати, приготвени от AMBERLITE XE-268P, които могат директно да бъдат пресовани в таблетка по метода съгласно изобретението.

Фигура 11 представлява сканираща електронна фотомикрография на холестирамин ANBERLITE XE-268P във вид на частички от прахообразна смола, тук R1734, които не могат да бъдат пресовани директно.

Изобретението се илюстрира по-добре и със следните примери.

Пример 1. Влияние на влагата върху таблетки, получени от холестираминови агломерати, приготвени от мокро смлени зърна DOWEX.

Опитът се осъществява, за да се определи влиянието на съдържанието на влага върху компресионните характеристики на холестираминовите агломерати съгласно изобретението. Смлян изсушен холестирамин се получава от зърна DOWEX, както е описано по-горе. Съдържанието на влага е 8.8%, определено посредством загубата при сушене (16 ч, температура 70°C, във вакуумна камера). Част от материала се претегля такъв какъвто е. Съдържанието на влага на останалата част от материала се променя така, че да се постигне съдържание на влага около 5,0%, 7,5%, 12,0% или 15,0%. Това се осъществява посредством сушене на материала в сушилня с нагнетяван въздух (22 ч при 53°C, след това 8 ч при 65°C) или посредством сушене във вакуумсушилня при температура 70°C в продължение на 5,5 ч, или посредством прибавянето на предварително изчислено количество вода. Когато се прибавя вода материалът се смесва в продължение на 5 мин в 0,67 фут^3 смесител на Lodige при 210 об/мин с прекъсвач. След това влажният материал се пресява през сито с 30 меша и се смесва повторно в продължение на още 5 мин. В допълнение, съдържанието на влага на изсушения във вакуум материал се връща на първоначалната стойност посредством прибавяне на предварително изчислено количество вода, след което се повтаря смесването по описания по-горе начин. Всички проби се държат в затворени стъклени контейнери в продължение на 24 ч преди използването им.

Таблетната смес се приготвя посредством смесване на обичайната смес от неактивните носители с всяка от приготвените порции холестирамин в смесител на Lodige при 210 об./мин, снабден с прекъсвач. Смесите се пресоват на таблетираща преса Manestry D3B при различно налягане при използване на инструменти за оформяне на профила, съответно 0,835 "x 0,360". Налягането, използвано за пресоване на таблетките, се записва. Твърдостта на получените таблетки се измер-

ва с апарат Pharmatest Hardness Tester /Model HT-300/.

Сравнението на налягането, използвано за получаване на пресованите профили и твърдостта на таблетката ,за всяка таблетна смес, е отразено на фиг.1. Тези резултати ясно показват, че съдържанието на влага на холестирамина влияе върху пресуемостта на сместа за таблетиране, т.е. колкото съдържанието на влага е по-високо, толкова по-твърди таблетки могат да се получат и е необходимо по-ниско налягане, за да се получат таблетки със сравнима твърдост. Това влияние намалява обаче, когато съдържанието на влага надвиши 12,6% и няма забележима разлика между смеси на холестирамин, съдържащи 12,6% или 14,1% влага.

Когато се пресоват смеси на холестирамин с по-високо съдържание на влага (14,1%) се появяват само проблеми с таблетирането. Тази смес води до залепване на таблетката в гнездото. Концентрацията на магнезиев стеарат се повишава до 7 мг за таблетка, с което се елиминира проблемът със залепването, но влияе неблагоприятно върху пресоването. Най-високата постигната твърдост е 10,5 SCU. /Strong Cobb Units/.

Когато съдържанието на влага на по-сухата холестираминова смес (5,2%) се възстанови близо до нейната първоначална влажност (8,9%), получената в резултат смес има профил на пресоване, близък до този на сместа, приготвена с първоначалния холестирамин. Това се илюстрира на фиг.2 и показва, че пресушени порции от холестирамин могат да бъдат превърнати в добре пресяващи се смеси посредством прибавяне на подходящи количества вода. От порциите пресушен холестирамин се долавя миризма на триметиламин / TMA/ (в пробите с влажност 5,2"). Съдържанието на TMA за пробите с влажност 5,2% са 41 ppm и 17 ppm за първоначалния холестираминов материал. Така, пресушаването на холестирамина води до повишаване концентрациите на TMA.

В заключение този пример илюстрира как съдържанието на влага на холестираминовите агломерати, съгласно изобретението влияе върху компресионните характеристики на таблетките, направени от тези агломерати. Компресионните характеристики на смесите за таблетиране се подобряват при нарастване на влажността до приблизително 12,6%. Пресушените партиди холестирамин могат да бъдат подобрени по отношение на възможността за директно пресоване посредством прибавянето на подходящи количества вода.

Пример 2. Влияние върху твърдостта на таблетките при допълнително овлажняване на пресушени холестираминови агломерати, приготвени от влажно смлени топченца DOWEX.

Процедурата, описана в пример 1 се повтаря при използване на различна партида топченца DOWEX за определяне на възпроизводимостта на резултатите. Съдържанието на влага (9,1%) се определя посредством загубата на тегло при сушене (16 ч, 70°C, вакуумна сушилня). Част от материала се измерва такъв какъвто е. Съдържанието на влага на други порции смес се изменя така, че да се достигне съдържание на влага 5,0%, 7,5%, 12,0% или 15,0%. Това се осъществява посредством сушене на материала във вакуумсушилня при температура 70°C, било в продължение на 2,5 ч или 5,5 ч, или посредством прибавянето на предварително изчислени количества вода. Когато се прибавя вода, материалът се смесва в продължение на 5 мин в смесител на Lodige при 250 об./мин, снабден с прекъсвач. След това влажният материал се пресява през сито с 30 меша и се размесва допълнително в продължение на 5 мин. В допълнение, съдържанието на влага на изсушения във вакуум материал се връща наново на първоначалната стойност посредством прибавянето на предварително изчислено количество вода и се смесва по описания по-горе начин. Всички проби се държат в затворени контейнери в продължение най-малко на 24 ч преди употреба.

Смесите за таблетиране се приготвят посредством смесване на обичайната смес от неактивни носители с всяка от порциите холестирамин в смесител на Lodige в продължение на 5 мин, при 210 об/мин. Смесите се пресоват в таблетираща преса Manesty D3B, при различно налягане и използване на капсулни матрици с размер 0,835 x 0,360. Използваното за пресоване налягане се записва. Твърдостта на получените таблетки се определя с апарат Pharmatest Hardness Tester (модел HT-300).

Компресионните профили, сравнени с налягането и твърдостта на получените в ре-

зултат таблетки, са отразени на фиг.3. Профилите са подобни на тези от пример 1 (фиг.1) и ясно показват, че влагосъдържанието на холестирамина влияе върху пресуемостта на холестираминовите агломерати, съгласно изобретението, т.е. колкото повече се повишава съдържанието на влага, толкова потвърди таблетки могат да се получат и толкова по-малко налягане е необходимо, за да се достигне сравнима твърдост на таблетките. Това влияние обаче намалява, когато съдържанието на влага надвиши 12,0% и не се забелязват очевидни разлики между смеси съдържащи холестирамин с 12,0% или 14,9% съдържание на влага.

При пресоване на смес за таблетиране, съдържаща холестирамин с най-високото съдържание на влага (14,9%), се появяват проблеми при таблетирането. Тази смес става причина за залепване на таблетките в гнездата им. При повишаване на съдържанието на магнезиевия стеарат до 6 мг на таблетка залепването не се елиминира. Нещо повече, пресоването се влияе неблагоприятно от повишаването на магнезиевия стеарат, т.е. най-високата постигната твърдост на таблетките е 12,5 SCU. Резултатите от пример 1 показват, че 7 мг на таблетка магнезиев стеарат елиминират проблема със залепването на таблетките, но пресоването се влияе в по-голяма степен. Постигнатата твърдост на таблетките е 10,5 SCU.

Когато съдържанието на влага на най-сухата порция холестирамин се възстанови на стойност близка до първоначалната влажност (8,8%), получената в резултат смес има компресионен профил, близък до този на първоначалната смес от холестирамин. Профилът, илюстриран на фиг.4, е в съответствие с този от пример 1 (фиг.2), което показва, че свръхпресушените партиди на холестирамин могат да придобият наново способността си да се пресоват директно посредством прибавянето на предварително изчислено количество вода. При пресушените партиди холестирамин отново се открива мирис на ТМА (пробата с влажност 5,8%). Съдържанието на ТМА на материала с влажност 5,8% е 48 ppm, докато това на първоначалният материал е 10 ppm. Така както се наблюдава в пример 1, пресушените партиди холестирамин водят до повишено съдържание на ТМА.

В заключение пример 2 илюстрира, че съдържанието на влага на смлени, изсушени холестираминови частички съгласно изобретението оказва влияние на компресионните характеристики на таблетките, получени от тях. Компресионните характеристики на смесите за таблетиране се подобряват, когато съдържанието на влага се повишава до приблизително 12%. Пресушените партиди холестирамин могат да бъдат подобрени по отношение на тяхната способност да се пресоват директно посредством прибавянето на подходящи количества вода. Резултатите от този опит са сравними с резултатите, получени от пример 1.

Примери 3,4 и 5 илюстрират, че холестираминовите агломерати съгласно изобретението могат да бъдат директно пресувани и че частичките холестирамин, които не съответстват на изискванията съгласно изобретението нямат подобни свойства.

В тези примери прахообразна смола AMBERLITE се сравнява с холестираминови агломерати, получени по метода съгласно изобретението. Както е посочено в таблица 1 по-долу, размерите на частичките на DOWEX агломератите /Z0620/, агломерати AMBERLITE и прахообразна смола AMBERLITE /R1734/ са приблизително същите.

Таблица 1

Разпределение на частичките по големина /апарат Alpine Sieve/

Размер на меша	Процент задържани		
	Z 0620	AMBERLITE агломерати	R1734
60	5	0	0
80	2	6	0
100	6	2	3
200	37	36	30
325	33	46	34
през 325	17	10	33

Сканиращите електронни фотомикрографии (250 х) (фиг.9,10 и 11) на агломератите и R1734 прахообразната смола, снети при 250Х

обаче сочат значителни различия във външния вид на частичките. Както е показано на фиг.9, общият размер на Z 0620 частичките е подобен на или много малко по-голям от този на агломератите AMBERLITE, или на прахообразната смола R1734. Фигура 10 сочи, че агломератите AMBERLITE се състоят от малки частички, прилепени към по-голяма сърцевинна частичка. Както е видно от фиг.11, прахообразната смола R1734 се състои предимно от големи единични частички с много малко агломериран материал. Различията в профила на частичките също са видни от фотомикрографиите. Частичките Z 0620 (фиг.9) са с неправилен профил, както и частичките на другите два материала. Обаче, частичките Z 0620 имат ръбести краища и относително малко гладки/плоски повърхности. Частичките AMBERLITE (фиг.10) са по-близки до тези на агломератите Z 0620, отколкото прахообразната смола R1734, но ясно се вижда, че някои частички имат гладки/плоски повърхности. Прахообразната смола R1734 (фиг.11) се състои главно от частички с относително големи гладки/плоски повърхности. Затова е очевидно, че частичките, подходящи за директно пресоване, трябва да се състоят от агломерати, оформени от малки с неправилен профил, нащърбени ръбести частички. Тези частички имат по-голяма склонност към сцепление и така да агломерират и лесно да се свързват по време на пресването за получаване на трайни таблетки при ниско налягане.

Обемното тегло на агломератите DOWEX и AMBERLITE и на прахообразната смола AMBERLITE е определено с цел сравнение. Типичните резултати са отразени в таблица 2 и сочат, че Z 0620 е най-малко плътен, следван е от агломератите AMBERLITE и накрая от R1734 с най-голяма плътност.

Таблица 2

Обемно тегло

Смола	Тегло (г/мл)	
	Свободна*	Уплътнена**
Z 0620	0,363	0,478
AMBERLITE агломерати	0,370	0,485
R1734	0,382	0,525

* Sargent Welch Volumeter

** Tap-Pak Volumeter

Така холестираминовите агломерати, подходящи за директно пресоване, имат обемно тегло в свободно състояние 0,35 - 0,37 г/мл, а в уплътнено състояние - 0,45 - 0,5 г/мл, за предпочитане е обемното тегло в уплътнено състояние да е от 0,47 - 0,49 г/мл.

Пример 3. Сравнение на способността за директно пресоване на прахообразна смола AMBERLITE R1734 и холестираминовите агломерати съгласно изобретението.

Две различни партиди от прахообразна смола AMBERLITE R1734 се използват за приготвянето на две партиди холестираминови таблетки от по 1 г. Първата партида съдържа около 9,2% тегл.,влага, а втората - около 8,4% тегл.влага. Най-високата достигната твърдост на таблетките е съответно 7,0 SCU и 7,5 SCU и получените таблетки не са трайни, защото не издържат на теста на ерозийност при 100 капки. Обратно, когато се използват частичките съгласно изобретението при почти идентични компресии, твърдостта на таблетките е 21 SCU. Таблетките, приготвени при условия, попадащи в границите съгласно изобретението, са с твърдост 18 SCU и 26 SCU и преминават теста на ерозийност.

Друга партида прахообразна смола AMBERLITE R1734 със съдържание на влага 9,0% тегл. се използва при неуспешен опит да се приготвят таблетки холестирамин от по 1 г. Най-високата достигната твърдост при натиск на пресоване от 7 до 9 кг е само 10 SCU и таблетките не са трайни. Обратно, няколко партиди сърцевини за таблетки са получени последователно от холестираминови агломерати съгласно изобретението със съдържание на влага от 7,6 до 10,5% тегл. Получените таблетки са с твърдост до 22 SCU (считана за оптимална) и достатъчно стабилни, за да преминат теста за ерозийност и да се подложат на етапа "покриване".

Това изследване показва, че подборът на холестираминови агломерати съгласно изобретението играе критична роля за осигуряване възможността от директно пресоване на таблетки с достатъчна твърдост.

Пример 4.

Сравнение на влиянието на влагата върху таблетки, приготвени от AMBERLITE 1734 прахообразна смола и холестираминови агломерати съгласно изобретението.

Опитът се осъществява за сравняване

на компресионните характеристики на таблетките, приготвени от холестираминовите агломерати съгласно изобретението съдържащи 12,5% спрямо теглото влага и на три партиди прахообразна смола AMBERLITE съответно със съдържание на влага 10%,12,5% и 15% спрямо теглото. Получените резултати са отразени на фиг.5.

Това изследване показва, че компресионните характеристики на прахообразната смола AMBERLITE R 1734 са неприемливи, независимо от съдържанието на влага. Най-високата достигната твърдост на получените таблетки е 12-13 SCU и то при използване на повисоко компресионно налягане. Обратно директно пресовани таблетки, приготвени с холестираминови агломерати (тук обозначени с DOWEX Z 0620), получени от топченца DOWEX по метода съгласно изобретението лесно отговарят на компресионните изисквания от 18 до 26 SCU и в действителност могат да се постигнат стойностите за твърдост над 18 SCU, без да се повишава компресионното налягане.

Пример 5. Сравнение на холестираминови агломерати, получен от зърна DOWEX и AMBERLITE съгласно изобретението и от прахообразна смола AMBERLITE R1734.

Опитът се осъществява за сравняване на компресионните характеристики на холестираминовите агломерати съгласно изобретението с прахообразна смола AMBERLITE R1734. Холестираминовите агломерати и прахообразната смола AMBERLITE R 1734 имат съдържание на влага 9-10%.

За целите на производство в промишлен мащаб таблетките, които се получават, трябва да имат стойности за твърдост от 18 до 26, за предпочитане от 20 до 24 и най-предпочитани са стойностите от 22 до 23, за да издържат на обработките по време на покриването им и тяхното пакетиране.

Фигура 6 отразява резултатите от опита и от нея е ясно, че твърдост в приемливи граници дават само агломератите DOWEX (Z 0620) и агломератите AMBERLITE, получени съгласно изобретението, същите могат да бъдат директно пресовани до получаване на таблетки с желаната твърдост. Фигура 6 илюстрира също, че зърната DOWEX са предпочитани пред зърната AMBERLITE в качеството на изходен материал, по отношение на твърдостта на получените таблетки, тъй като относително по-твърди таблетки се получават със зърната DOWEX.

Това сравнително изследване ясно показва, че директно пресовани таблетки, направени от прахообразна смола AMBERLITE R1734 са със значително по-ниски показатели по отношение на твърдост и стабилност на таблетките в сравнение с тези, направени от холестираминовите агломерати съгласно изобретението.

Пример 6. Приготвяне на директно пресовани, покрити холестираминови таблетки по 1,0 г.

Таблетките се приготвят посредством пресоване на смес от холестирамин (99,7%) и магнезиев стеарат (0,3%) в таблетки с профил на капсули с размери 0,360" x 0,835", тежащи приблизително 1120 мг всяка.

Стопеният състав за покритие, състоящ се от стеаринова киселина (80%), частично хидрирано соево масло (15%) и 5% полиетилен гликол 3350 (молекулно тегло в границите от 3015-3685) се получава посредством смесване на компонентите в контейнер и при нагряване до 90-100°C при разбъркване до получаване на хомогенна стопена смес.

Приблизително 6000 таблетки (6,7 kr) се поставят в 24-инчова тава Accela-Cota и се нагряват с въздух в тавата. Нагретите таблетки (до 40-45°C) след това се нагнетяват в тавата, ротираща при 10 об./мин и при непрекъснато подаване на нагрят въздух се покриват със стопения материал за покритие. Използваният апарат за нанасяне на покритието върху таблетките включва нагрявана система от помпа/трансферираща линия, свързана към пневматична система за пулверизиране с 4 отвора. Към системата за пулверизиране се подава нагрят въздух с температура 110-120°C за нагряване на отворите и атомизиране на стопения материал за покритие. Покритието се нанася непрекъснато, докато тежестта му приблизително достигне 130 мг/таблетка. За да се осъществи това нанасяне са нужни около 40-45 мин. След това покритие таблетки се оставят да се въртят в барабана и да се охладят в продължение на около 10 минути.

Патентни претенции

1. Холестираминова таблетка, характеризираща се с това, че се състои от сърцевина от холестираминови агломерати с обемно тегло в уплътнено състояние от 0,45 до 0,5 г/мл и влагосъдържание от 8 до 14% тегл., споменатите агломерати са образувани от много малки, неправилно оформени с остри начупени краища частици с относително малко на брой големи гладки или плоски повърхности, като сърцевината има твърдост от 18 до 28 SCU; и свободно от разтворител покритие, което включва в % тегл.: от 60 до 95 стеаринова киселина, от 5 до 40 полиетиленгликол и от 10 до 20 частично хидрирано соево масло.

2. Таблетка съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че съдържанието на влага в холестираминовите агломерати е от 12 до 13 тегл.%.

3. Таблетка съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че свободното от разтворител покритие съдържа в % тегл: 80 стеаринова киселина, 5 полиетиленгликол и 15 частично хидрирано соево масло.

4. Метод за получаване на холестираминова таблетка съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че умокрени холестираминови частици се смилат в чукова мелница за микронизиране, след което смлените частици се сушат при температура от 48 до 58°С до влагосъдържание в границите от 8 до 14% тегл., изсушеният материал се фракционира, при което се получават холестираминовите агломерати, състоящи се от много малки неправилно оформени, с остри начупени краища частици, с относително малко на брой големи гладки или плоски повърхности и които агломерати имат посочените в претенция 1 характеристики, така получените агломерати се пресоват директно за получаване на сърцевината на холестираминовата таблетка с твърдост от 18 до 26 SCU, след което върху сърцевината се нанася свободно от разтворител покритие със състав съгласно претенция 1.

5. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че по-голямата част от холестираминовите частици имат сферична форма, а останалата част са с частично деформирана повърхност.

Приложение: 11 фигури

Литература
1. US 3,383,237.
2. J.Pharm.Sci., Vol 62, 1534-37 (1973).

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М.Станкова

Редактор: Р.Николова

Пор. 37515

Тираж: 40 ЮМ

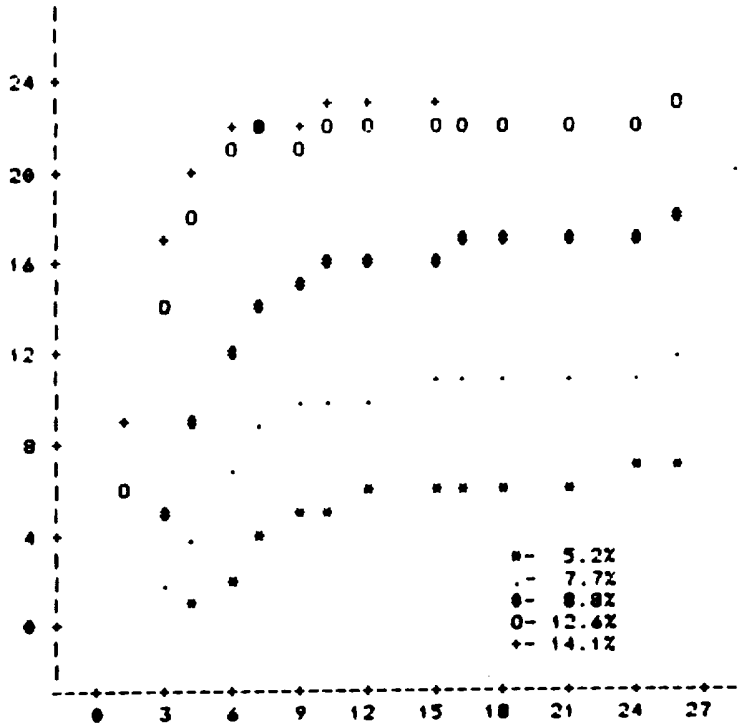


FIGURE 1

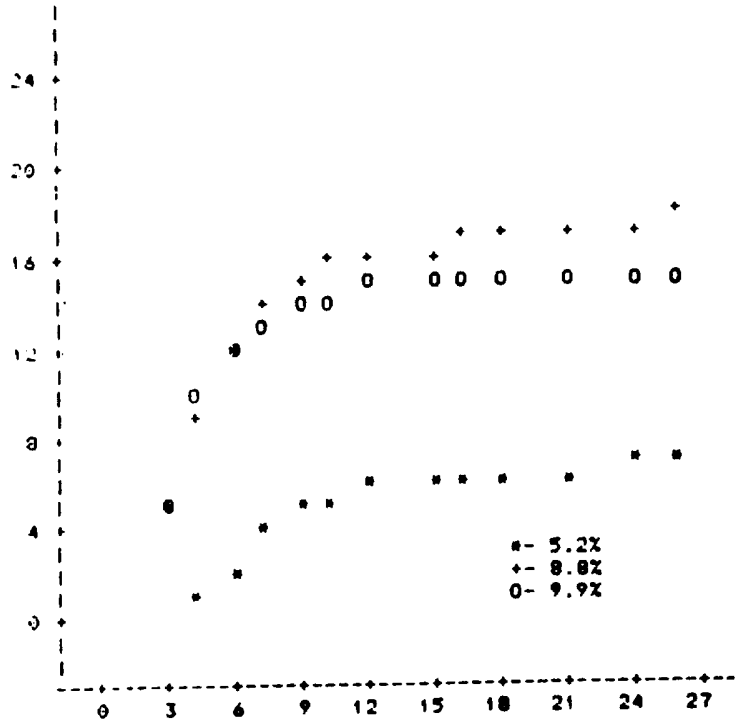


FIGURE 2

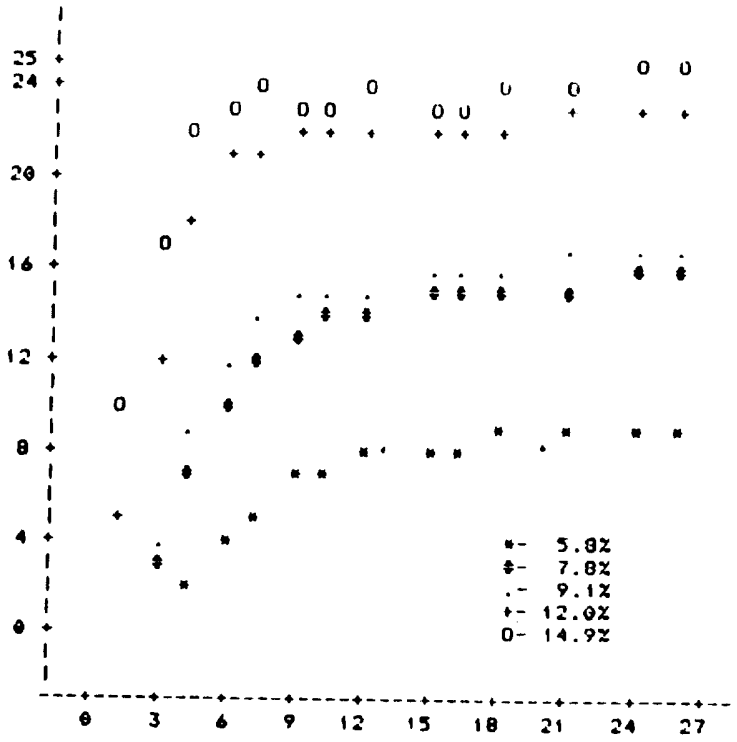


FIGURE 3

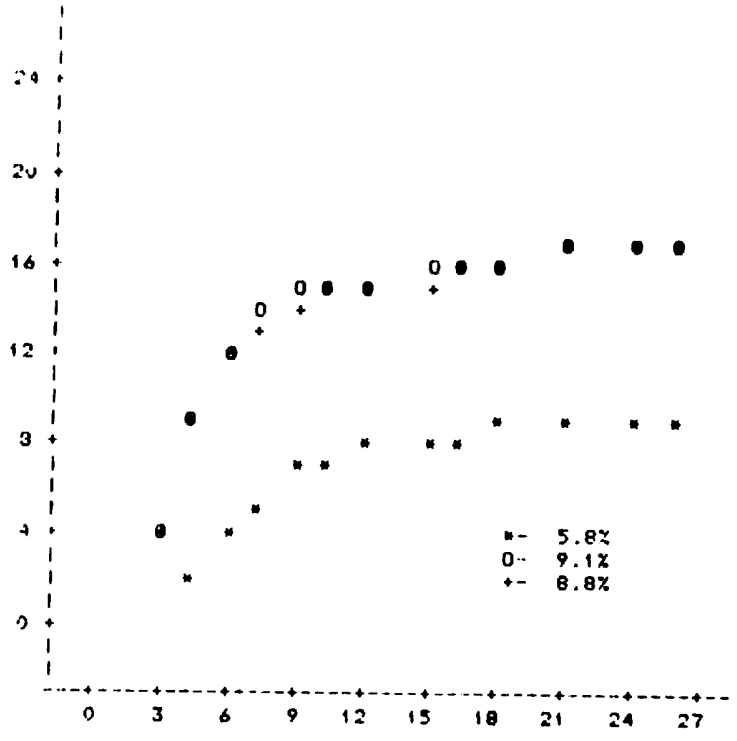


FIGURE 4

FIGURE 5

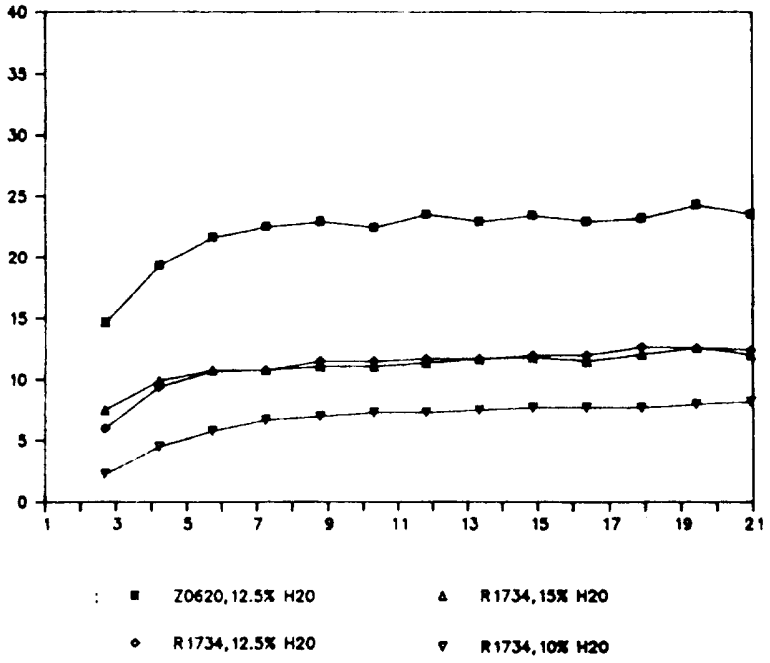
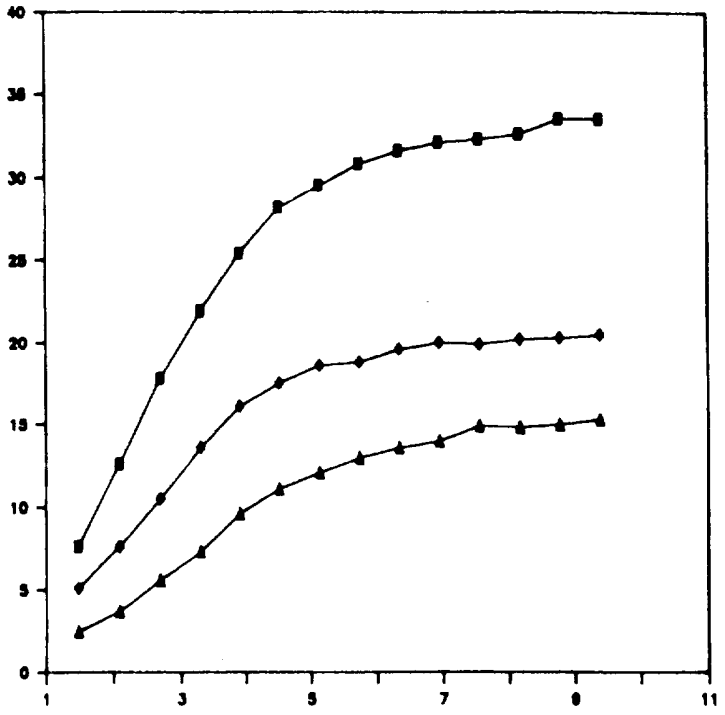


FIGURE 6



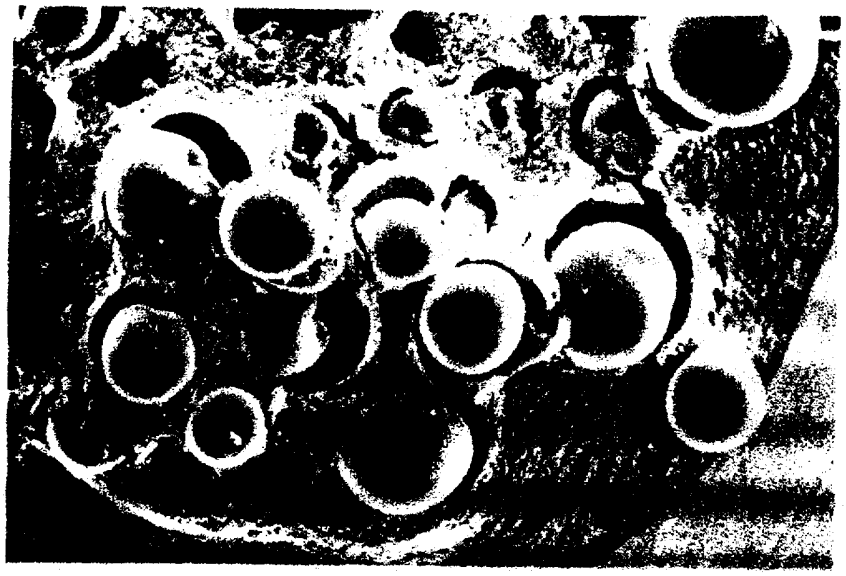


FIGURE 7

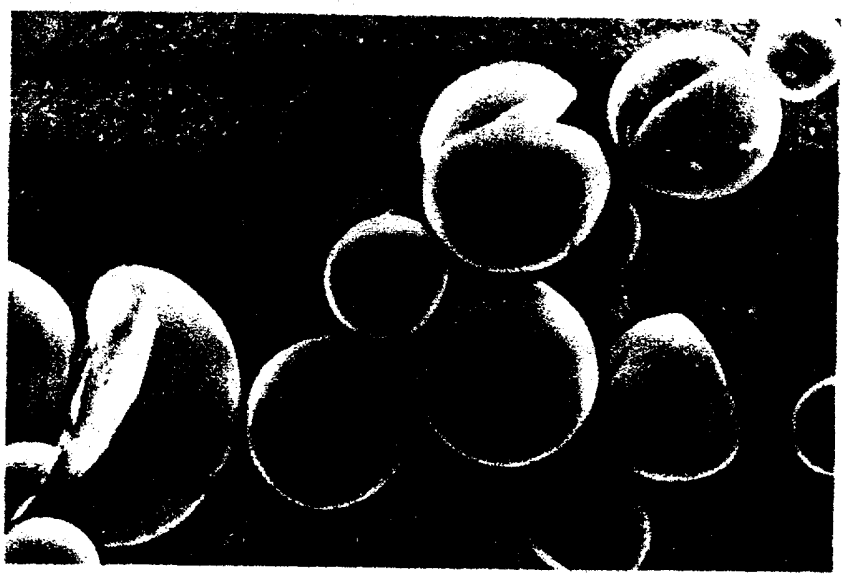


FIGURE 8



FIGURE 9



FIGURE 10



FIGURE 11