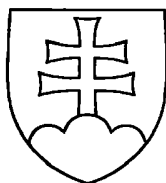


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania: 19.02.1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 98 00369
(32) Dátum priority: 20.02.1998
(33) Krajina priority: HU
(40) Dátum zverejnenia: 18.01.2001
(86) Číslo PCT: PCT/HU99/00013, 19.02.1999

(21) Číslo dokumentu:

1188-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

A 61K 9/52
A 61K 33/14

(71) Prihlasovateľ: EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU;

(72) Pôvodca vynálezu: Nagy Tibor, Körmend, HU;
Pataki Károly, Veszprém, HU;
Günther Gábor, Körmend, HU;
Fekete Pál, Budapest, HU;
Faragó Gábor, Körmend, HU;
Lady Blanka, Budapest, HU;

(74) Zástupca: Rott, Růžička, Guttman, v. o. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Farmaceutické kompozície na báze peliet s riadeným uvoľňovaním chloridu draselného s vysokým obsahom aktívnej zložky**

(57) Anotácia:
Viacdávkové farmaceutické kompozície v tuhej perorálnej forme s riadeným uvoľňovaním, výhodne vo forme tabliet alebo tvrdých želatínových kapsúl, majú obsah chloridu draselného v rozmedzí 500 až 1000 mg na jednotku dávky a obsahujú aspoň 70 % hmotn. chloridu draselného, vo forme potiahnutých peliet a čiastočne nepotiahnutých peliet. Tablety alebo tvrdé želatínové kapsuly zahŕňajú pelety, ktoré obsahujú aspoň 70 % hmotn. chloridu draselného, 10 až 25 % hmotn. mikrokryštalickej celulózy, 0,1 až 0,5 % hmotn. antiadhézneho agens a 0,1 až 5,0 % hmotn. hydrofobizujúceho agens; potahovaciu vrstvu aplikovanú na uvedené pelety obsahujúcu 3 až 10 % hmotn. kopolyméru etylakrylát/metylmetakrylát a/alebo kopolyméru metakrylátu amónneho, hydrofobizujúci agens, mastenec a prípadne farbivo; a prípadne častice chloridu draselného a ďalší pomocný agens aplikovaný na uvedenú vrstvu.

Farmaceutické kompozície na báze peliet s riadeným uvoľňovaním chloridu draselného s vysokým obsahom aktívnej zložky

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutických kompozícií na báze peliet s riadeným uvoľňovaním chloridu draselného s vysokým obsahom aktívnej zložky a spôsobov na ich prípravu. Farmaceutické kompozície predloženého vynálezu obsahujú 500 – 1000 mg (6,7 – 13,4 miliekviv. K⁺) chloridu draselného na jednu jednotku dávky vo forme potiahnutých peliet a čiastočne potiahnutých peliet.

Termín "peleta" sa vzťahuje na v podstate sférické častice.

Doterajší stav techniky

Chlorid draselný počas dlhej doby bol vo veľkej miere používaný pri terapiách na ošetrovanie hypochalémie (nedostatok draslíka) rôzneho pôvodu. V lekárskej praxi sa chlorid draselný používa perorálne a v charakteristických vysokých dávkach (1 - 6 g denne) [napr. Pharmindex kompendium (1995), Medicina Információs Kft.; Knoll, J.: Gyógyszertan, Medicina könyvkiadó, Budapest, (1983); Gyógyszer Vademecum (1996), zv. I, strany 706 - 708, Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest, (1996).]

Podľa najobvyklejších a najstarších spôsobov sa draslík dostáva do živých organizmov pomocou vodného roztoku pripraveného z ľahko rozpustných tabliet získaných z vopred rozpustenej draselnej soli pomocou prídavného agens a podaním uvedeného roztoku ako nápoja pacientom

V prípade väčšiny súčasných kompozícií je rozpúšťanie tabliet uľahčené pripravením tzv šumivých tabliet. Pokiaľ sú používané takéto kompozície, záleží rovnomerné podanie draselných iónov od spoľahlivosti manipulujúcej osoby a od spolupráce pacienta.

Zámerom tzv. kompozícií s postupným uvoľňovaním (spomalené uvoľňovanie) je poskytnúť postupné a trvalé uvoľňovanie draselných iónov pre organizmus, tzn. zaistiť postupné uvoľňovanie aktívnej zložky v rozmedzí 6 - 10 hodín.

Najjednoduchší spôsob prípravy kompozícií s postupným uvoľňovaním je nasledujúci: Jadrá tablet/dražé obsahujúce chlorid draselný sú pripravené a pokryté poťahom poskytujúcim postupné uvoľňovanie (napr. maďarský patent číslo 194,495 alebo patent Spojeného kráľovstva číslo 1,340,921).

Ďalší spôsob je tzv. matricová tableta. Chlorid draselný je zahrnutý pomocou prírodných alebo syntetických látok vytvárajúcich obal a uvoľňovanie aktívnej zložky prebieha rozpúšťaním soli v obalovom systéme vrstvy a jej difúziou. Po rozpustení aktívnej zložky môže nerozpustný hubovitý obalový systém pretrvávať a spôsobiť nežiaduce vedľajšie účinky.

Nevýhoda takých tzv. "jednodávkových" kompozícií je v tom, že tableta sa môže prichytávať na stenu gastrointestinálneho systému a zvýšená miestna koncentrácia uvoľňovaného draslíka môže spôsobiť krvácanie a v ťažkých prípadoch vred (viď napr. Issekutz: Gyógyszerrendelés, Medicina, Budapest, (1975), strana 461). Dražé pokryté cukrom obsahujúce voskovú matricu (nie sú enterosolventné) sa uvádzajú na trh ako kompozície s pomalým uvoľňovaním aktívnej zložky. Podľa " Physicians Desk Reference", Medical Economics Co. Inc., N.Y., 794, (1979) v prípade kompozícií s voskovou matricou boli pozorované menšie intestinálne poranenia, než pri používaní enterosolventných kompozícií chloridu draselného, jednako však bolo pozorované tiež u tohto typu kompozície krvácanie v hornom gastrointestinálnom systéme. V patente US číslo 4,235,870 je opísaná príprava matricových tablet obsahujúcich alifatické alkoholy a hydratované étery hydroxyalkylcelulózy v pomere 2:1 až 4:1; z takých matricových tablet sa chlorid draselný uvoľňuje v rozmedzí 5 - 10 hodín po perorálnej aplikácii. Nevýhoda uvedených matricových tablet je v tom, že sa kompozícia nerozloží, ale zotrúva v nerozloženom stave a to môže zapríčiniť vysokú koncentráciu chloridu draselného v gastrointestinálnom trakte.

Maďarský patent číslo 191,426 sa týka prípravy tabliet s postupným uvoľňovaním chloridu draselného obsahujúcich hydrofóbny polymér (polyvinylbutyral). U tejto kompozície je niekoľko úskalí. Na jednej strane vzniká vysoká miestna koncentrácia chloridu draselného, zatiaľ čo na druhej strane v prípade starších pacientov majúci nižší peristaltický pohyb, po uvoľnení aktívnej zložky reziduálna hubovitá matrica opúšťa črevá s ťažkosťami; tento stav nastáva najmä po aplikovaní veľkého množstva tabliet.

Väčšina súčasných foriem farmaceutických kompozícií sú tzv. viacdávkové kompozície, pomocou ktorých je veľa (niekoľko stoviek alebo tisíc) malých dávkovacích jednotiek plnených do kapsúl alebo lisovaných do rýchlo sa rozpúšťajúcich tabliet.

Vyššie uvedené formy kompozícií majú nasledujúce výhody:

- Uvoľňovanie aktívnej zložky prebieha oddelene v čase, a vďaka mnohým maličkým čiastočkám tiež v priestore, a tým nedochádza k nežiaducim vysokým miestnym koncentráciám chloridu draselného, ktoré môžu spôsobovať škodlivé vedľajšie účinky.

- Rozdelenie doby zotrvania viacdávkových kompozícií v gastrointestinálnom trakte je výhodnejšie (ustálené) ako u kompozícií s jednou dávkou.

- Kapsuly, pokiaľ je treba, môžu byť otvorené a aplikované častice môžu byť podávané pomocou primiešania k jedlu alebo pitiu.

Známe viacdávkové kompozície chloridu draselného sú obvykle pripravované pokrytím surových kryštálov vrstvou, čím sa dosiahne predĺženie uvoľňovania aktívnej zložky a rozpustenie soli (viď napr. maďarský patent číslo 191,102 alebo WO 86/04817).

Keďže príprava takých kompozícií vyžaduje použitie východiskového materiálu v adekvátnej čistote, je potrebné chlorid draselný purifikovať.

Táto purifikácia sa obvykle uskutočňuje pomocou rekryštalizácie, ktorá spôsobí zníženie veľkosti častíc, teda príprava surových granulárnych kryštálov je zdĺhavá a drahá

Veľkosť častíc komerčne dostupných, špeciálnych, hrubých kryštálov chloridu draselného je obvykle 0,3 - 0,5 mm a ich špecifický povrch činí asi 10 - 6m²/kg [skutočná hustota je 1,984 g/cm³; vid' Rómpp Vegyészeti lexikon, Müszaki könyvkiadó, Budapest, (1982)]. To znamená, že na dosiahnutie vyhovujúcej vysokej rýchlosti uvoľňovania, musí byť aplikované na povrch kryštálov veľké množstvo (asi 10 - 30% hmotn.) poťahovacej vrstvy (vid' napr. európska patentová prihláška číslo 052,075). Kryštály chloridu draselného pripravené vo veľkých množstvách majú obvykle oveľa nižšie veľkosti častíc (v dôsledku oveľa vyššieho špecifického povrchu), a preto príprava kompozície s postupným uvoľňovaním vyžaduje na naniesenie vrstvy neprijateľne vysoké množstvá poťahovacieho činidla. Uvedené vysoké množstvo agens na naniesenie vrstvy spôsobuje pri nanášaní vrstvy technické problémy a pokryté častice sú citlivé na adhéziu a z týchto dôvodov sa kvôli vyhnutiu sa prichytávania častíc vykonávajú zvláštne opatrenia.

Podľa patentu US číslo 4,259,315 majú kryštály chloridu draselného priemernú veľkosť častíc asi 0,4 mm a sú poťahované pomocou postupu používajúceho mikrozapuzdrenie s použitím etylcelulózy v cyklohexáne ako média (uvedený postup je opísaný v patente US číslo 3,415,758), načo sa pridá 0,05 - 5,0 % hmotn. látky majúcej hodnotu HLB vyššiu než 10 (t.j. hydrofilné povrchovo aktívne činidlo) sa pridáva na zaistenie rovnomernej distribúcie mikrokapsúl plnených do tvrdých želatínových kapsúl v stráviteľnej tekutine. Vďaka relatívne malým veľkostiam častíc kryštalického chloridu draselného musí byť množstvo nanesej vrstvy asi 20 % hmotn. a pri postupe používajúcom mikrozapuzdrenie musí byť používané veľké množstvo cyklohexánu, ktorý znamená veľké riziko znečistenia životného prostredia.

Podľa patentu WO 86/04817 sú kryštály chloridu draselného majúce veľkosť častíc asi 0,3 - 0,5 mm potiahnuté vrstvou pomocou spôsobu fluidizačného rozprašovania použitím 3:1 - 30:1 hmotnosti zmesi etylcelulózy a hydroxypropylcelulózy v roztoku tvorenom zmesou chloroformu a etanolu. Požadované množstvo materiálu na naniesenie vrstvy je 9,5 - 18 % hmotn.. Pokryté kryštály sú zmiešané s konvenčnými pomocnými prostriedkami na tabletovanie na získanie rýchlo sa rozpúšťajúcich tabliet, ktoré nesú v gastrointestinálnej tekutine

veľké množstvo rovnomerne rozptýlených častíc, z ktorých sa pomaly uvoľňuje chlorid draselný. Týmto spôsobom je možné sa vyvarovať vysokej miestnej koncentrácii chloridu draselného a dosiahnuť oddelenie farmaceutickej kompozície. Nevýhoda tohto procesu spočíva v tom, že pri výrobnom postupe sa pre nanosenú vrstvu používa veľké množstvo organického rozpúšťadla (chloroform/metanol) a jeho eliminácia predstavuje závažné problémy.

Problémy znečistenia životného prostredia sú eliminované použitím vodných disperzií polymérov. Podľa európskej patentovej prihlášky číslo 52,075 sú kryštály chloridu draselného účinne poťahované použitím 2,5:1 - 5:1 zmesi skladajúcej sa z vodnej disperzie 70:30 zmesi etylakrylátu a metylmetakrylátu (uvádzané na trh pod ochrannou známkou Eudragit NE 30 D firmou Röhm) a vodnej disperzie etylcelulózy (uvádzané na trh pod ochrannou známkou Aqua-coat ECD-30 firmou FMC). Pokiaľ potiahnuté kryštály majú veľkosť častíc 0,3 - 0,8 mm, potom na získanie vhodného uvoľnenia je predsa však treba viac než 25 % látky na potiahnutie, čo prípravu kompozície komplikuje a zdražuje.

Kompozície chloridu draselného, ktoré zodpovedajú všetkým najnovším požiadavkám, nie sú známe v doterajšom stave techniky. Terapeutická aplikácia chloridu draselného sa stáva stále viac rozšírenejšou, a to vyžaduje kompozície s postupným uvoľňovaním, ktoré môžu byť pripravené ekonomickým spôsobom pri eliminovaní rizika znečistenia životného prostredia.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka poskytnutia kompozícií chloridu draselného, ktoré splňujú nasledujúce požiadavky:

- so zreteľom na vysokú dávku, vysoký obsah aktívnej zložky a nízky obsah pomocného prostriedku (agens na potiahnutie vrstvou);

- pomaly uvoľňujúci sa účinok na zaistenie dlhotrvajúcej a rovnomernej krvnej hladiny aktívnej zložky;

- viacdávková forma na zníženie vedľajších účinkov poškodenia sliznice a vznik častíc majúcich hydrofilný povrch, ktoré sa rýchlo rozptýlia v gastrointestinálnej tekutine;

- malý špecifický povrch, kompaktné častice a hladký povrch na redukovanie množstva nanesej vrstvy.

Kompozície podľa predloženého vynálezu musia tiež splňovať ďalšie nasledujúce požiadavky:

- častice kompozície by sa počas výrobného postupu a použitia nemali prichytávať;

- zrnitosť častíc, ktoré sa budú potahovať vrstvou by mala byť rovnomerná;

- častice by mali mať nízku pórovitosť;

- agens na potiahnutie vrstvou by nemal obsahovať rozpúšťadlá znečisťujúce životné prostredie (napr. rozpúšťadlá obsahujúce chlór).

Vyššie uvedené zámery sú dosiahnuté pomocou kompozícií a spôsobov predloženého vynálezu.

Podstata predloženého vynálezu spočíva vo viacdávkovej farmaceutickej kompozícii s riadeným uvoľňovaním aktívnej zložky, vo forme tabliet alebo tvrdých želatínových kapsúl, obsahujúcej 500 -1000 mg chloridu draselného, pripraveného tzv. "spôsobom výroby peliet" a potiahnutím vrstvou.

Termín "peleta", ako je používaný v tejto patentovej prihláške, sa vzťahuje na špeciálne granuly vyznačujúce sa tým, že veľkosť častíc je medzi niekoľkými desatinami milimetra až niekoľkými milimetrami (obvykle medzi 0,5 mm a 2,0 mm), ďalej sa vyznačujúce malou odchýlkou od veľkosti častíc, v podstate sférickým tvarom, malou povrchovou nerovnosťou a hutnosťou častíc ako u stlačeného materiálu.

Podľa predloženého vynálezu je poskytnutá viacdávková farmaceutická kompozícia v tuhej perorálnej forme s riadeným uvoľňovaním, výhodne vo forme tabliet alebo tvrdých želatínových kapsúl, majúca obsah chloridu draselného v rozmedzí 500 až 1000 mg na jednu jednotku dávky, ktorá sa vyznačuje tým, že obsahuje aspoň 70 % hmotn. chloridu draselného, vo forme potiahnutých a čiastočne nepotiahnutých peliet.

Podľa ďalšieho aspektu predloženého vynálezu je poskytnutý spôsob prípravy viacdávkových farmaceutických kompozícií v tuhej perorálnej forme s riadeným uvoľňovaním, zahrnujúcich pelety obsahujúce aspoň 70 % hmotn. chloridu draselného, výhodne vo forme tabliet alebo tvrdých želatínových kapsúl, ktoré majú obsah chloridu draselného v rozmedzí 500 až 1000 mg na jednu jednotku dávky, ktorý zahrnuje prípravu tabliet alebo tvrdých želatínových kapsúl s riadeným uvoľňovaním aktívnej zložky z peliet majúcich obsah chloridu draselného aspoň 70 % hmotn.

Podľa výhodného uskutočnenia spôsobu predloženého vynálezu sú tablety alebo tvrdé želatínové kapsuly pripravené

- zmiešaním chloridu draselného s 0,1 - 0,5 % hmotn. antiadhézneho agens a 10 - 25 % hmotn. mikrokryštalickej celulózy prípadne obsahujúcej karboxymetylcelulózu sodnú;

- konvertovaním zmesi na pelety spracovaním postupne s 15 - 20 % hmotn. vodného roztoku chloridu draselného, vodného hydrofobizujúceho agens zriedeného na 0,5 - 5 % hmotn. a prípadne s vodou;

- sušením uvedených peliet;

- potáhaním uvedených sušených peliet pomocou potáhovacieho roztoku, ktorý obsahuje vodnú disperziu kopolyméru etylakrylát/metylmetakrylát a/alebo kopolyméru metakrylátu amónneho ako agens vytvárajúceho tenkú vrstvu, hydrofobizujúce agens, 5 - 35 % hmotn. nižšieho alkanolu, mastenec a prípadne farbivo;

- aplikovaním chloridu draselného na povrch uvedených potiahnutých častíc;

- pokiaľ je požadované, zmiešaním uvedených potiahnutých častíc s časticami chloridu draselného nepotiahnutými vrstvou, ktoré majú vyššie uvedené zloženie a s vhodnými pomocnými agens alebo ich zmesou;

- a lisovaním uvedenej zmesi do tabliet alebo plnením rovnakej zmesi do tvrdých želatínových kapsúl.

Podľa zvlášť výhodného uskutočnenia predloženého vynálezu sú kompozície pripravené

- zmiešaním chloridu draselného s 0,1 - 0,3 % hmotn. koloidného oxidu kremičitého;

- rozomletím uvedenej zmesi na častice, z ktorých 90 % má veľkosť častíc menšiu než 100 μm ;

- miešaním uvedeného rozomletého materiálu s 10 – 25 % hmotn. mikrokryštalickej celulózy;

- zmáčaním takto získanej zmesi postupne s 5 – 15 % hmotn. 20% hmotn. vodného roztoku chloridu draselného a 0,3 - 0,7 % hmotn. 1,5 - 2,5% hmotn. vodnej disperzie dimetylpolysiloxánu;

- pokiaľ je požadované, rozstrekovaním vody na uvedenú zmes;

- sušením takto získaných peliet;

- separovaním peliet majúcich veľkosť častíc medzi 0,8 mm a 1,6 mm;

- potiahnutím uvedených peliet poťahovacou tekutinou obsahujúcou 4 - 6 % hmotn. 35% vodnej disperzie etylakrylát/metylmetakrylát, 5 – 35 % hmotn. etanolu, 0,5 - 1,0 % hmotn. mastenca, 0,2 - 1,0 % hmotn. dimetylpolysiloxánu a 0,01 - 1,0 % hmotn. farbiva;

- a aplikovaním 0,5 - 2,0 % hmotn. chloridu draselného na povrch uvedených potiahnutých peliet použitím vodného roztoku chloridu draselného.

Podľa výhodného uskutočnenia predloženého vynálezu, sú tu poskytnuté perorálne farmaceutické kompozície, výhodne vo formách tabliet alebo tvrdých želatínových kapsúl zahrnujúcich pelety, ktoré obsahujú aspoň 70 % hmotn. chloridu draselného, 10 - 25 % hmotn. mikrokryštalickej celulózy, 0,1 - 0,5 % hmotn. antiadhézneho agens a 0,1 - 5,0 % hmotn. hydrofobizujúceho agens; poťahovaciu vrstvu aplikovanú na uvedené pelety obsahujúcu 3 - 10 % hmotn. kopolyméru etylakrylát/metylmetakrylát a/alebo kopolyméru metakrylátu amónneho, hydrofobizujúce agens, mastenec a prípadne farbivo; a prípadne častice chloridu draselného nepotiahnuté vrstvou a ďalej pomocné agens aplikované na uvedenú vrstvu.

Podľa predloženého vynálezu môžu byť ako antiadhézne agens aplikované obvykle látky používané na tento účel, napr. oxid kremičitý, mastenec, stearát horečnatý, výhodne oxid kremičitý.

Ako hydrofobizujúce agens môžu byť výhodne používané dimetylpolysiloxán, stearát horečnatý, stearát vápenatý, hydrogenované mastné oleje, obzvlášť výhodné je použitie dimetylpolysiloxánu.

Mikrokryštalická celulóza môže byť nahradená mikrokryštalickou celulózou obsahujúcou karboxymetylcelulózu sodnú.

Hlavná zložka kompozície (viac než 80 % hmotn.) je zložená z peliet chloridu draselného majúcich veľkosť častíc 0,5 - 2,0 mm a potiahnutých vrstvou, ktorá zaisťuje riadené uvoľňovanie aktívnej zložky. Uvedené pelety sú v podstate sférické častice. V peletách má 90 % častíc chloridu draselného veľkosť menšiu než 100 μm ; 90 % hmotn. veľkosti častíc mikrokryštalickej celulózy je menšie než 50 μm ; veľkosť koloidných častíc oxidu kremičitého je menšia než 1 μm a ako tekutina je použitý dimetylpolysiloxán (výhodne vodná emulzia). Poťahovacia vrstva na pelety zahrnuje agens tvoriace tenkú vrstvu, kopolymér etylakrylát/metylmetakrylátu a/alebo kopolymér metakrylátu amón-

neho a ako ďalšie pomocné agens mastenec a hydrofobizujúce agens, výhodne dimetylpolysiloxán.

Okrem peliet s potiahnutou vrstvou, ktorá zaisťuje riadené uvoľňovanie aktívnej zložky, môže kompozícia predloženého vynálezu tiež zahŕňať pelety nepotiahnuté vrstvou a ďalšie pomocné agens obvykle používané pri príprave perorálnych farmaceutických kompozícií (napr. stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza, atď.), ktoré uľahčujú plnenie do tvrdých želatínových kapsúl a tabletovanie peliet.

Podľa známeho stavu techniky, obsah aktívnej zložky peliet, pripravenej z organických látok, ktoré sú oveľa ľahšie plastifikovateľné než anorganické soli, neprekračuje 50 % [viď napr. Capes, C.E.: Particle Size Enlargement, Elsevier Scientific Publ. Co., Amsterdam, (1980); Ghebre-Sellasie, I.: Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker Inc., N.Y. Basel, (1989)]. Z pohľadu vyššie uvedeného výkladu známeho stavu techniky je prekvapujúce, že kompozície môžu byť pripravené z neplastických peliet chloridu draselného majúcich obsah aktívnej zložky vyšší než 70 % hmotn.. Teda zistenie predloženého vynálezu nemohlo byť vopred predpokladané.

Bolo zistené, že čím drobnejšie sú používané častice ako východiskový materiál pri výrobnom postupe peliet, tým viac je získaných kompaktnějších peliet majúcich hladší povrch a rovnomernejšiu distribúciu veľkosti častíc. Z tohto dôvodu je potrebné rozomlieť východiskový chlorid draselný. Keďže chlorid draselný je silne citlivý k aglomerácii, je možné na uľahčenie rozomletia a na zabránenie ďalšej adhézii mletého materiálu výhodne pridať antiadhézne agens. Na tento účel sa môže výhodne použiť koloidný oxid kremičitý (napr. Aerosil 200; vyrobený v Degussa, Nemecko). Množstvo koloidného oxidu kremičitého je obvykle 0,1 - 0,5 % hmotn., výhodne 0,1 - 0,2 % hmotn..

Mletý chlorid draselný sa potom zmieša vo vhodnom prístroji s mikrokryštalickou celulórou, tiež s malou veľkosťou častíc. Na tento účel sa môže použiť napr. Avicel PH 105 (vyrobený FMC Corp.). Mikrokryštalická celulóza sa môže použiť ako taká alebo ako zmes vzniknutá s karboxymetylcelulórou sodnou (Avicel CL-611 alebo Avicel RC-581). Zmiešanie sa môže uskutočňo-

vať v bežnom prístroji (napr. hnetacom stroji s vysokou rýchlosťou alebo v granulačnom prístroji s odstredivou fluidizáciou). Zmes sa potom zmáča koncentrovaným roztokom chloridu draselného s koncentráciou 15 – 25 % hmotn., výhodne 20 % hmotn., a potom sa ďalej zmáča hydrofobizujúcim agens. Ako hydrofobizujúce agens sa môže výhodne použiť emulzia dimetylpolysiloxánu, najmä potom emulzia dimetylpolysiloxánu zriedená na 0,5 – 5 % hmotn. (Phar-sil E 1049; Wacker Chemie).

Ďalšie kroky výrobného procesu peliet môžu byť uskutočňované rôznymi spôsobmi. Podľa postupu je zmáčaná látka podrobená extrúzii vo vhodnom prístroji, spracovaná na tvar sférický v ďalšom prístroji a finálne sušená v treťom prístroji. Podľa ďalšieho spôsobu sa uskutočňuje vytváranie častíc a sušenie vo východiskovom prístroji. Iným spôsobom možno začať proces v prvom prístroji a pred sušením prejsť na druhý prístroj.

Je známe, že počas výrobného procesu peliet, kedy začínajú vznikať pelety a nárast veľkosti častíc pokračuje, musí byť dosiahnutá vhodná vlhkosť obsahu.

Bolo s prekvapením zistené, že pri použití koncentrovaného roztoku chloridu draselného môže byť dosiahnutý plastifikovateľný stav (vznik peliet) pomocou menšieho množstva tekutiny ako v prípade vody a použitie koncentrovaného roztoku chloridu draselného vedie ku kompaktnjším peletám majúcim menšiu pórovitosť, drsnejší povrch a vyššiu hustotu. Mechanizmus tohto komplikovaného javu nie je úplne známy. Podľa našich najlepších znalostí pravdepodobne prebieha nasledujúci postup. Keďže je chlorid draselný ľahko rozpustný vo vode, rozpúšťa voda počas výrobného procesu peliet časť chloridu draselného. Tento rozpúšťací proces nemôže byť jednostranný a postupom času je sprevádzaný nekontrolovateľnou zmenou konzistencie aglomerácie zmáčaných častíc. Pri uskutočňovaní zmáčania granúl nasýteným alebo takmer nasýteným roztokom chloridu draselného má pomer tekutiny k pevnej látke z pohľadu vzniku peliet základný význam a nie je ovplyvnený takýmto rozpúšťacím postupom. Jednako však nie je zámerom limitovať rozsah ochrany akýmkoľvek teoretickým tvrdením.

Použitie vody je sprevádzané ďalšími nepriaznivými javmi. Pri sušení roztoku sa nekontrolovateľné množstvo koncentrácie dostáva na povrch, z ktorého sa kryštály náhodnej veľkosti a množstva vracajú späť. Časť takých kryštálov môže byť abradovaná a viesť k práškovitej látke, ktorá nepriaznivým spôsobom ovplyvňuje účinok postupného uvoľňovania.

Množstvo kryštálov, ktoré nepriaznivým spôsobom ovplyvňujú hladkosť povrchu častíc a v dôsledku toho proces nanášania vrstvy je podstatne menší, keď sa použije roztok chloridu draselného, vďaka menšiemu množstvu tekutiny a vyššiemu množstvu miestnej koncentrácie.

Ďalšou výhodou použitia koncentrovaného alebo takmer koncentrovaného roztoku chloridu draselného ako tekutiny na formulovanie je, že pri sušení kryštálov chloridu draselného zotrváva v póroch peliet a čiastočne ich zaplňuje.

Je výslovne podstatné, že počas vytvárania peliet, pri narastaní a sféronifikačnej fáze, by póry narastajúcich peliet mohli byť zaplnené tekutinou (na umožnenie vytvárania). Počas tohto postupu (zhutňovací nárast, sféronifikácia) sa časť tekutiny dostáva na povrch, ale ďalšia jej časť zostáva v póroch surových (vlhkých) častíc, dokým sa nezačnú sušiť. Toto rozpúšťadlo sa odstráni počas sušenia, ale po rozpúšťadle zostávajú v peletách póry.

Pri použití menšieho množstva tekutiny a roztoku chloridu draselného namiesto vody sa získajú kompaktnjšie pelety majúce vyšší obsah chloridu draselného.

Koncentrácia roztoku chloridu draselného použitého pri spôsobe podľa predloženého vynálezu sa pohybuje blízko nasýtenej koncentrácie pri izbovej teplote (34,0 g chloridu draselného je rozpustných v 100 g vody pri teplote 20°C, čo zodpovedá koncentrácii 25,37 % hmotn ["Analitikai zsebkönyv", Múszaki Könyvkiadó, Budapest, (1971)]). Jednako však vďaka technickým problémom je skutočná používaná koncentrácia nižšia než vyššie uvedená hodnota (napr. obštrukcia spojovacej hlavy).

Je výhodné použiť roztok chloridu draselného majúci koncentráciu asi 15 - 20% hmotn..

Predložený vynález je založený na ďalšom zistení a to, že silikónová emulzia má dôležitú úlohu pri rovnomernom rozptýlení veľkosti častíc peliet a pri zvýšení množstva frakcie produktu majúcej požadovanú veľkosť častíc.

Bolo zistené, že v najkritickejšej fáze postupu vzniku peliet, pri ktorej nárast veľkosti častíc prebieha veľmi rýchlo, t.j. výbušným spôsobom, môže byť postup spomalený vstrekaním silikónovej emulzie (hydrofobizujúcej), proces môže byť lepšie ovládateľný, odchýlka od rozptýlenia veľkosti častíc môže byť znížená a množstvo požadovanej frakcie produktu môže byť významným spôsobom zvýšené.

Popri vyššie uvedenom má použitie silikónovej emulzie tiež sekundárne nezanedbateľné výhody. Povrch častíc sa stáva hydrofóbnejším, častice nie sú tak náchylné k uchytávaniu na stenách, povrch častíc sa stáva hladším a neskôr podliehajú adhézii nanesej vrstvy.

Sušenie a frakcionácia veľkosti peliet je uskutočňovaná spôsobmi známymi zo súčasného stavu techniky.

V ďalšom kroku spôsobu podľa predloženého vynálezu sú pelety potiahnuté vrstvou. Tento krok, potiahnutie vrstvou, sa týka požadovanej kinetiky, tzn. pomalého uvoľňovania aktívnej zložky.

Podľa jedného zo spôsobov potiahnutia vrstvou je rýchlosť uvoľňovania aktívnej zložky ľahko rozpustnej soli zaistená postupným uvoľňovaním pomocou lipofilnej (hydrofóbnej) nanesej vrstvy. Na tento účel môžu byť použité prírodné, polosyntetické alebo syntetické tuky, stužené rastlinné oleje, vosky alebo deriváty voskov.

Tento proces môže byť napr. uskutočnený zahriatím zmesi anorganickej soli a tuhého tuku na teplotu vyššiu ako je teplota topenia tuku, rovnomerným rozptýlením soli v tavenine, a potom chladením a granulovaním systému (napr. nemecký patent číslo 1,948,019). Podľa ďalšieho spôsobu sa tuk rozpustí v

rozpúšťadle (napr. chloroform, tetrachlórmetán) a nanáša sa striekaním na častice (napr. maďarský patent číslo 191,202).

Podľa ďalšieho známeho spôsobu poťahovania vzniká tenká vrstva polyméru na povrchu častíc, a tým sa dosiahne postupné uvoľňovanie aktívnej zložky. Rýchlosť uvoľňovania je určená rýchlosťou difúzie aktívnej zložky cez tenkú vrstvu.

Poťahovacia vrstva môže byť vytvorená rozpustením polyméru v organickom rozpúšťadle alebo zmesi organických rozpúšťadiel a rozprášením roztohu na povrch častíc. Rozpustené reťaz tvoriace polymérne častice vytvárajú voľnú štruktúru a po sušení tenkej vrstvy sa prichytávajú jedna na druhú za vytvorenia rovnomernej, kompaktnej, dobre pokrývajúcej vrstvy.

Na zaistenie ochrany životného prostredia sa začína presadzovať nahradenie tzv. "solvent coating methods" (metód poťahovania s použitím rozpúšťadla) tzv. "dispersion coating procedures" (postupmi poťahovania s použitím disperzie). Z tohto dôvodu výrobcovia vyvinuli svoj dobre známy a hojne používaný systém tvorenia polymérnej tenkej vrstvy tiež vo forme vodných disperzií. Je jednoznačným trendom používať disperzné poťahovacie látky a kvalita nanesených disperzií sa trvalo zvyšuje. V disperziách sú prítomné polymérne častice vo forme malých latexových guľôčok a počas nanášania vrstvy sú tieto guľôčky pripojené jedna na druhú. Môže sa ľahko stať, že takáto poťahovacia vrstva je menej kompaktná a podľa teoretických úvah je tiež pravdivé, že na dosiahnutie rovnakého účinku postupného uvoľňovania z disperzných poťahovacích tekutín je používané väčšie množstvo ako zo zodpovedajúceho typu rozpúšťadla. Okrem toho je tu väčšie riziko vzniku tzv. "orange-shell" štruktúry (štruktúry pomarančovej kôry) naneseného poťahu (detailnejšie viď Cole, G., Hogan, J., Aulton, M., "Pharmaceutical Coating Technology").

Predložený vynález je založený na ďalšom zistení a to, že použitím poťahovacej tekutiny vhodnej kompozície môžu byť spojené výhody oboch vyššie uvedených systémov.

V súlade s ďalšou časťou predloženého vynálezu sa do komerčne dostupnej vodnej disperzie kopolyméru etylakrylát/metakrylát a/alebo kopolyméru

metakrylátu amónneho obsahujúceho konvenčné farmaceutické pomocné agens (napr. mastenec, dimetylpolysiloxán, prípadne farbivá, atď.) pridá nižší alkanol v množstve 5 – 35 % hmotn.. Ako nižší alkanol môžu byť používané rozvetvené alebo nerozvetvené reťazce alkanolov majúce 1 - 3 atómy uhlíka, výhodne etanol, izopropanol alebo zmesi etanolu a izopropanolu. Bolo zistené, že pridanie nižšieho alkanolu výhodne ovplyvní chovanie nanesej disperzie. Toto zistenie je o to viac prekvapujúce, pretože podľa návodov na použitie od výrobcov je pridanie organických rozpúšťadiel do disperzných nanesených látok obvykle zakázané. Pri použití špeciálnej zmesi vody a alkoholu podľa predloženého vynálezu polymér neprecipituje, počas procesu sa odparuje hlavne voda a zároveň vytváranie poťahu, kvalita suchého poťahu a jeho množstvo sú podobné poťahom až doposiaľ získavaným známymi postupmi používajúcimi čisté „organické rozpúšťadlá“.

Hlavnú tenkú vrstvu vytvára komponent používaný podľa spôsobu predloženého vynálezu a známy na takéto účely je kopolymér etylakrylát/metilmetakrylátu a/alebo amóniummetakrylátový kopolymér. Niektorí môžu preferovať použitie produktu Eudragit®, predávaného firmou Rohm Pharma. Nasledujúce tri obchodné produkty uvedenej firmy sa predovšetkým osvedčili na použitie: suchý prášok alebo granuly; roztok tvorený izopropanolom alebo zmesou izopropanolu a acetónu; alebo vodná disperzia.

Je zámerom predloženého vynálezu dosiahnuť s vodnými disperznými agens určenými na potiahnutie rovnaké alebo podobné uvoľňovanie aktívnej zložky ako pri použití systému organického rozpúšťadla. Vyššie uvedený zámer je dosiahnutý pridaním 5 – 35 % hmotn. nižšieho alkanolu (východne etanolu a/alebo izopropanolu) do vodnej disperzie polyméru.

Účinkom etanolu alebo izopropanolu, používaných v relatívne menšom množstve, vytvára polymér zdanlivo medziproduktový stav medzi disperziou a organickým rozpúšťadlom. Vzhľad polyméru je stále podobný ako u disperzie (biely, zakalený), jednako však jeho chovanie sa blíži k systému organického rozpúšťadla. Totiž nižší alkanol (etanol alebo izopropanol) čiastočne rozpúšťa častice polyméru nachádzajúce sa na povrchu latexového micélie, čím uľahčuje

ich aglomeráciu, pretože sa dostáva do kontaktu na povrchu častíc, ktoré majú byť pokryté

Okrem vyššie uvedeného má etanol a izopropanol dve ďalšie úlohy: na jednej strane uľahčuje používanie suspenzií obťažne zmáčateľných práškov pri nanášaní vrstvy (mastenec, silikagél), o ktorých je známe, že spôsobujú veľké technické problémy pri príprave potahovacích systémov suspenzií/disperzií, zatiaľ čo na druhej strane zlepšujú nanášanie častíc disperzií (čím menšie kvapky sa vytvárajú, tým rovnomernejšia je nanesená vrstva), pretože je povrchové napätie vodného systému redukované.

Pelety pripravené podľa predloženého vynálezu majú veľmi výhodné vlastnosti. Pelety sú kompaktné, majú malú pórovitosť, ich povrch je rovnomerný a hladký, častice sú relatívne hydrofóbne, interval rozptýlenia veľkosti častíc je rovnomerný, špecifický povrch je podstatne výhodnejší než u kryštálov a potah vykazuje vyššie uvedené výhody. Navyše, pokiaľ sa aplikuje približne rovnaké množstvo potahu (alebo tenkej vrstvy polyméru), potom sa z produktu podľa predloženého vynálezu uvoľňuje podstatne menšie množstvo chloridu draselného než zo známych produktov. Výsledky týchto porovnávacích experimentov ukazuje tabuľka 1. Ako referenčné údaje sú použité údaje z obr. 3 prospektu "INFO 2.4" firmy Rohm Pharma.

Tabuľka 1

Uvoľňovanie chloridu draselného ako aktívnej zložky

Polymér (% hmotnosti)	Uvoľňovanie aktívnej zložky (v %)			
	Produkt podľa vynálezu		Referenčný produkt	
	2 hodiny	4 hodiny	2 hodiny	4 hodiny
5	36	81	94	100
5,5	32	75		
6	24	65	85	99
7			75	96
8			67	93

Z vyššie uvedenej tabuľky je možné vidieť, že množstvo uvoľňovanej aktívnej zložky z kompozície podľa vynálezu je iba asi 25 – 40 % množstva uvoľňovaného referenčným produktom.

Kompozícia podľa predloženého vynálezu s potiahnutou vrstvou disperzného rozpúšťadla má ďalšie výhody, ktoré sú zvlášť významné a prekvapujúce z hľadiska stability kompozície. Po nanosení vrstvy získava tenká vrstva vzniknutá na povrchu častíc konečné vlastnosti veľmi rýchlo, v rozmedzí niekoľkých dní, a preto nie je potrebná žiadna ďalšia úprava (napr. tepelná úprava). To tiež znamená, že potiahnutá vrstva "nestarne". Podľa našich testov zostáva kvalita nanesej vrstvy nezmenená počas aspoň 3 rokov.

Je veľmi dôležité chrániť častice proti adhézii ako počas výrobného procesu, tak i v žalúdku. Podľa predloženého vynálezu to môže byť dosiahnuté aplikovaním chloridu draselného na častice potiahnuté vrstvou, výhodne rozprášením nasýteného roztoku chloridu draselného na tieto častice. Tým na jednej strane sú častice potiahnuté vrstvou polyméru zabraňujúcou adhézii (inak sú častice náchylné k prichytávaniu napriek pridanému mastencu a oxidu kremičitému), zatiaľ čo na druhej strane sa povrch potiahnutých častíc stáva hydrofilným, vďaka čomu sa častice stávajú zmáčateľnými vo vodnom médiu (napr. v žalúdku) a neprichytávajú sa jedna na druhú. Množstvo chloridu draselného aplikované na povrch je 0,5 - 5,0 % hmotn. celkového obsahu aktívnej zložky, a preto neovplyvňuje významnou mierou rýchlosť uvoľňovania.

Podľa známeho stavu techniky sú na tento účel používané povrchovo aktívne látky (surfaktanty), ktoré však môžu mať nepriaznivé a nežiaduce vlastnosti (ovplyvňujú uvoľňovanie a absorpciu aktívnej zložky, spôsobujú zažívacie problémy, v žalúdku penia, atď.). Podľa tohto charakteristického znaku predloženého vynálezu je látka aplikovaná na povrch častíc rovnaká ako aktívna zložka a jej množstvo je zanedbateľné v porovnaní s celkovým obsahom aktívnej zložky; preto sa tu nevyskytujú nepriaznivé účinky.

Z vyššie uvedeného vyplýva, že predložený vynález je principiálne odlišný od doterajšieho stavu techniky

Podľa maďarského patentu číslo 194,495 s cieľom ovplyvnenia rýchlosti uvoľňovania je do pokrytia častice (t.j. tabletového jadra) začlenené vo vode rozpustné agens, zatiaľ čo podľa patentu US číslo 4,295,315 na zabránenie adhézie je používaná povrchovo aktívna látka.

Keďže podľa predloženého vynálezu je adhézii bránené použitím aktívnej zložky ako takej opísaným spôsobom, je zvýšený obsah aktívnej zložky peliet.

Predložený vynález sa nevzťahuje iba na prípravu kompozície chloridu draselného charakterizovanej profilom uvoľňovania poskytnutého typu, ale predložený vynález tiež poskytuje prostriedky na ovplyvnenie profilu uvoľňovania z akéhokoľvek bodu spôsobu výroby kompozície.

Podľa zvlášť výhodného uskutočnenia predloženého vynálezu sú pred ďalším spracovaním potiahnuté pelety chloridu draselného zmiešané v uvedenom pomere s nepotiahnutými časticami chloridu draselného (t.j. pred tabletovaním alebo zapuzdrením). To zaisťuje veľmi jednoduchý a elegantný spôsob prípravy farmaceutických kompozícií s rôznou rýchlosťou uvoľňovania, vrátane kompozícií poskytovaného typu (t. j. kinetika nultého alebo prvého rádu).

Ďalšie detaily predloženého vynálezu možno nájsť v nasledujúcich príkladoch, ktoré sa uvádzajú bez toho, aby akokoľvek limitovali rozsah predloženého vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Kompozícia plnená do kapsúl, obsahujúca potiahnuté a nepotiahnuté pelety. Príprava a poťahovanie peliet je uskutočňované v laboratórnom prístroji na odstredivé fluidizované granulovanie.

Proces prípravy východiskového materiálu

14,97 kg chloridu draselného (farmaceutickej kvality) sa vopred drví v poloprevádzkovom, vysokorýchlostnom prístroji na granulovanie (typ Lödige

FM50.Iz) počas 5 minút. Po pridaní 0,03 kg Aerosilu 200 sa zmes počas 10 minút mieša, a potom rozmeľňuje v mlecí stroji (typ Alpine 160Z) dokým 90 % hmotn. produktu nemá veľkosť častíc menšiu než 100 μm . Tento produkt sa ďalej bude nazývať ako "predzmes chloridu draselného".

Výroba peliet

255 g vyššie uvedenej predzmesi chloridu draselného sa mieša so 45 g Avicelu PH 105 v laboratórnom odstredivom fluidizačnom peletizéri. Zmes sa granuluje postupne so 150 g 20% hmotn. roztoku chloridu draselného, 50 g silikónovej emulzie zriedenej destilovanou vodou na 2% hmotn. (typ E2; obsah suchej látky je 35%; výrobca Wacker Chemie) a asi 35 g destilovanej vody a prevedie sa do peliet. Vlhké pelety sa sušia v rovnakom prístroji a produkt sa preoseje cez 0,8 a 1,6 mm sito. Týmto spôsobom sa získa 150 - 200 g peliet s veľkosťou častíc 0,8 - 1,6 mm (ďalej len "jadro peliet"). Tento krok spracovania peliet sa opakuje aspoň trikrát. Pri kroku, v ktorom sa poťahujú pelety, sú používané iba jadrá peliet (veľkosť častíc medzi 0,8 a 1,6 mm).

Poťahovanie peliet

Na 400 g jadier peliet sa naniesie poťahovacia vrstva 180 g disperzie v laboratórnom prístroji na odstredivé fluidizačné granulovanie podľa spôsobu známeho zo stavu techniky. Nanášaná disperzia sa pripraví nasledovne:

V 38,21 g destilovanej vody sa rozpustí 0,03 g farbiva (Ariavit indigo-karmín). Do tohto roztoku sa pridá 18,00 g 96% etanolu, načo sa postupne pridá 3,20 g mastenca, 42,37 g destilovanej vody, 6,17 g 35% silikónovej emulzie a 72,00 g 30% disperzie Eudragitu NE 30 D.

Po aplikovaní 38,2 g disperzie polyméru sa naniesie 20% hmotn. roztok chloridu draselného na povrch potiahnutých častíc.

Uvoľňovanie potiahnutých peliet

Spôsob testovania: 750 mg potiahnutých peliet v 900 ml destilovanej vody s teplotou 37 °C; prístroj na meranie uvoľňovania zodpovedajúci USP má rotačný bubon; stanovenie chloridu pomocou titrácie dusičnanom strieborným; potenciometrické stanovenie konca titrácie.

1 hodina: 11%; 2 hodiny: 27%; 4 hodiny: 52%;
6 hodín: 72%; 8 hodín: 85%.

Zmiešanie peliet

Pelety potiahnuté vrstvou a jadrá peliet sa zmiešajú v pomere 82:18, a potom sa 750 mg dávky zmesi plnia do kapsúl.

Výsledky uvoľňovania

Spôsob testovania: vid' vyššie uvedený spôsob s výnimkou v tom, že každá kapsula je testovaná zvlášť.

1 hodina: 30%; 2 hodiny: 43%; 4 hodiny: 64%;
6 hodín: 79%; 8 hodín: 89%; 10 hodín: 95%.

Príklad 2

Kompozícia plnená do kapsúl, obsahujúca potiahnuté a nepotiahnuté pelety. Príprava a pot'ahovanie peliet sa uskutočňuje v poloprevádzkovom prístroji na odstredivé fluidizačné granulovanie.

Proces prípravy východiskového materiálu

Predzmes chloridu draselného sa pripraví spôsobom opísaným vyššie v príklade 1.

Výroba peliet

7703,9 g predzmesi chloridu draselného sa zmieša s 1359,5 g Avicelu PH 105, zmes sa granuluje v poloprevádzkovom prístroji na odstredivé fluidizačné granulovanie postupne so 4531,8 g 20% hmotn. roztoku chloridu draselného, 1510,5 g silikónovej emulzie (typ E2, obsah suchej látky je 35%, výrobca Wacker Chemie) zriedenej destilovanou vodou na 2 % hmotn. a 266 - 925 g destilovanej vody. Potom sa tvarujú pelety. Vlhké pelety sa sušia v rovnakom prístroji a produkt sa preoseje cez 0,8 a 1,6 mm sito, čím sa získa 6 - 7 kg častíc majúcej veľkosť medzi 0,8 a 1,6 mm (ďalej len "jadrá peliet"). Tento postup sa opakuje aspoň dvakrát. Pri kroku, v ktorom sa poťahujú pelety, sú používané iba jadrá peliet (veľkosť častíc medzi 0,8 a 1,6 mm).

Poťahovanie peliet

Na 10 kg jadier peliet sa nanesie vrstva 4887 g poťahovacej disperzie v poloprevádzkovom peletizéri na odstredivú fluidizáciu (typ Glatt GPCH 5) podľa spôsobu známeho zo stavu techniky. Poťahovacia disperzia sa pripraví nasledovne:

V 500 g destilovanej vody sa rozpustí 1 g farbiva (Ariavit indigokarmín). Roztok sa zmieša so 488,69 g 96% etanolu, načo sa postupne pridá 86,99 g mastenca, 1000 g destilovanej vody, 167,55 g 35% silikónovej olejovej emulzie, 1954,75 g 30% disperzie Eudragitu NE 30 D a zmes sa doplní destilovanou vodou až do 4887 g.

Po aplikovaní 955 g disperzie polyméru sa nanesie 20% hmotn. roztok chloridu draselného na povrch potiahnutých častíc.

Uvoľňovanie potiahnutých peliet

Spôsob testovania: vid' vyššie

1 hodina:	1%;	2 hodiny:	4%;	4 hodiny	31%;
6 hodín:	50%;	8 hodín	68%.		

Zmiešanie peliet

Na dosiahnutie požadovanej miery uvoľňovania sa pelety potiahnuté vrstvou a jadrá peliet zmiešajú v pomere 80:20, a potom sa 750 mg dávky zmesi plnia do kapsúl.

Uvoľňovanie peletovej zmesi

Spôsob testovania: vid' vyššie príklad 1.

1 hodina:	20%;	2 hodiny:	25%;	4 hodiny:	43%;
6 hodín:	58%;	8 hodín:	71%;	10 hodín:	81%.

Príklad 3

Kompozícia plnená do kapsúl, obsahujúca potiahnuté a nepotiahnuté pelety. Príprava a poťahovanie peliet sa uskutočňuje v priemyselnom prístroji na odstredivé fluidizačné granulovanie.

Proces prípravy východiskového materiálu

174,65 kg chloridu draselného farmaceutickej kvality sa vopred drví v prevádzkovom, vysokorýchlostnom granulovacom prístroji (typ Diosna A400) počas 5 minút. Po pridaní 0,35 kg Aerosilu 200 sa zmes počas 10 minút mieša. Potom sa zmes rozmeľňuje v mlecem stroji (typ Alpine) dokým 90 % hmotn. produktu nemá veľkosť častíc menšiu než 100 µm. (Tento produkt sa ďalej bude nazývať ako "predzmes chloridu draselného".)

Výroba peliet

85 kg predzmesi chloridu draselného sa mieša s 15 kg Avicelu PH 105, zmes sa granuluje v prevádzkovom peletizéri na odstredivú fluidizáciu (typ Glatt GPCG 200) postupne s 50 kg 20% hmotn. roztoku chloridu draselného,

16,6 kg silikónovej emulzie typ Pharsil E 1049 zriedenej na 2 % hmotn. a asi 10 kg destilovanej vody. Potom sa tvarujú pelety. Vlhké pelety sa sušia v rovnakom prístroji a produkt sa preoseje cez 0,8 a 1,6 mm sito, čím sa získa 60 - 70 kg peliet majúcich veľkosť častíc medzi 0,8 a 1,6 mm (ďalej len "jadrá peliet"). Tento postup sa opakuje aspoň trikrát. Pri kroku, v ktorom sa poťahujú pelety, je používaná len frakcia jadier peliet (veľkosť častíc medzi 0,8 a 1,6 mm).

Poťahovanie peliet

Na 175 kg jadier peliet sa naniesie vrstva 105 kg poťahovacej disperzie v peletizéri prevádzkovej veľkosti na odstredivú fluidizáciu (typ Glatt GPCG 200) podľa spôsobu známeho zo stavu techniky. Nanášaná disperzia sa pripraví nasledovne:

V 36 kg destilovanej vody sa rozpustí 20,8 g farbiva (Ariavit indigokarmín). Do tohto roztoku sa primieša 10,27 kg 96% etanolu, načo sa postupne pridá 1,84 kg mastenca, 3,18 kg 39% silikónovej emulzie, 2 kg destilovanej vody a 41,38 kg 30% disperzie Eudragitu NE 30D. Zmes sa doplní destilovanou vodou až do 105 kg.

Po aplikovaní 16,7 kg disperzie polyméru, sa naniesie 20% hmotn. roztok chloridu draselného na povrch potiahnutých častíc.

Uvoľňovanie potiahnutých peliet

Spôsob testovania: vid' vyššie v príklade 1

1 hodina: 2%; 2 hodiny: 24%; 4 hodiny: 65%;
6 hodín: 84%;

Zmiešanie peliet

Na dosiahnutie požadovanej miery uvoľňovania sa pelety potiahnuté vrstvou a jadrá peliet zmiešajú v pomere 87:13, a potom sa 750 mg dávky zmesi plnia do kapsúl.

Uvoľňovanie peletovej zmesi

Spôsob testovania: vid' vyššie príklad 1.

1 hodina:	18%;	2 hodiny:	35%;	4 hodiny:	67%;
6 hodín:	86%;	8 hodín:	94%;		

Príklad 4

Kompozícia plnená do kapsúl. Pelety sa pripravujú v laboratórnom extrudéri a sféronizéri, sušia sa v laboratórnom prístroji na fluidizačné granulovanie a sušenie a poťahujú sa v laboratórnej nádobe.

Proces prípravy východiskového materiálu

Predzmes chloridu draselného sa pripraví podľa príkladu 1.

Výroba peliet

11,12 kg predzmesi chloridu draselného sa zmieša s 1,20 kg Avicelu PH 105 a s 0,60 kg Avicelu CL 611 vo farmaceutickom vysokorychlostnom peletizéri (typ Lödige FMZ50.Iz). Zmes sa navlhčí a hnetie sa s 2,40 kg 20% hmotn. roztoku chloridu draselného a silikónovou emulziou (typ E2, výrobca: Wacker Chemie) zriedenou s 0,54 kg destilovanej vody na 3,5 % hmotn. v niekoľkých dávkach. Vlhká zmes sa pridá do poloprevádzkového valcového extrudéra (typ

Schüter PP85) pomocou závitovkového dávkovača a podrobí sa extrúzii. 2 kg pretlačovaných vlákien sa umiestni do poloprevádzkového sféronizéra (priemer 300 mm; typ RM300; drážkový disk) a upravuje na sférický tvar pri asi 800 otáčkach za minútu. 4000 g získaných sférických častíc sa suší v laboratórnom prístroji na fluidizačné granulovanie a sušenie. Z usušeného produktu sa manuálnym preosievaním separujú 1,2 - 1,6 mm frakcie a použijú sa pri nanášaní vrstvy poťahovaním.

Poťahovanie peliet

Znáмым spôsobom sa na 1800 g jadier peliet nanesie vrstva 1670 g poťahovacej disperzie v laboratórnej nádobe. Poťahovacia disperzia sa pripraví nasledovne:

V 520,5 g destilovanej vody sa rozpustí 0,333 g farbiva (Ariavit indigo-karmín), načo sa postupne pridá 7,26 g silikónovej emulzie typu SA 2 a 20,04 g Cirtoglexu 2. V oddelenej nádobe sa zmieša 1,67 g Aerosilu 972 s 103,54 g mikromletého mastenca a pridá sa 150,0 g 96% etanolu. Táto zmes a 98,657 g destilovanej vody sa pridá do prvého roztoku. Do takto získaného homogénneho roztoku sa pridá 601,20 g Eudragitu RS30D, 66,80 g disperzie Eudragitu RL30D a 100 g destilovanej vody.

750 mg dávky potiahnutých peliet sa plnia do kapsúl.

Výsledky uvoľňovania enkapsulovaných potiahnutých peliet

Spôsob testovania: vid' vyššie príklad 1

1 hodina: 22%; 2 hodiny: 43%; 4 hodiny: 71%;
6 hodín: 92%;

Príklad 5

Kompozícia plnená do kapsúl, obsahujúca pelety. Pelety sa pripravujú v laboratórnom hnetači s vysokou rýchlosťou a poťahujú sa v laboratórnom prístroji na odstredivé fluidizačné granulovanie.

Proces prípravy východiskového materiálu

Predzmes chloridu draselného sa pripraví podľa spôsobu z príkladu 1.

Výroba peliet

913,25 g predzmesi chloridu draselného sa zmieša so 150 g Avicelu PH 105. Zmes sa granuluje v laboratórnom, farmaceutickom hnetači s vysokou rýchlosťou (typ Zanchetta Roto-Junior) 183,75 g 20% hmotn. roztoku chloridu draselného, 76,75 g silikónovej emulzie zriedenej na 4,34 % hmotn. a asi 40 g destilovanej vody. Potom sa tvarujú pelety. Vlhké pelety sa sušia v rovnakom prístroji a produkt sa preoseje cez 0,8 a 1,6 mm sito, čím sa získa 600 g jadier peliet majúcich veľkosť medzi 0,8 a 1,6 mm. Táto frakcia sa používa pri poťahovaní (veľkosť častíc medzi 0,8 a 1,6 mm).

Poťahovanie peliet

400 g jadier peliet sa poťahuje spôsobom opísaným v príklade 1.

750 mg dávky potiahnutých peliet sa plnia do kapsúl

Príklad 6

Kompozícia vo forme tablety obsahujúca potiahnuté pelety. Pelety sa pripravujú v laboratórnom extrudéri a sféronizéri, sušia sa v laboratórnom prí-

stroji na fluidizačné granulovanie a sušenie a poťahujú sa v laboratórnej nádobe.

Proces prípravy východiskového materiálu

Predzmes chloridu draselného sa pripraví podľa spôsobu z príkladu 1.

Výroba peliet

12,75 kg predzmesi chloridu draselného sa mieša s 1,50 kg Avicelu PH 105 a s 0,75 kg Avicelu CL 611, zmes sa navlhčí a hnetie vo vysokorýchlostnom peletizéri (typ Lödige FM50.Iz) s 2,75 kg 20% hmotn. roztoku chloridu draselného a silikónovou emulziou zriedenou 0,63 kg na 3,5% hmotn. v niekoľkých dávkach. Vlhká zmes sa pridá pomocou závitovkového dávkovača do poloprevádzkového valcového extrudéra (typ Schüter PP85) a extruduje sa. 2 kg extrudovaných vlákien sa umiestnia do poloprevádzkového sféronizéra (typ Schüter RM300; priemer 300 mm; drážkovaný disk) a sféronizujú sa pri 800 otáčkach za minútu. 4000 g guľovitých častíc sa suší v laboratórnom prístroji na fluidizačné granulovanie a sušenie. Z usušeného produktu sa manuálnym preosievaním separujú 1,2 - 1,6 mm frakcie a použijú sa pri poťahovaní.

Poťahovanie peliet

Známym spôsobom sa na 1850 g jadier peliet naniesie 1670 g poťahovacej disperzie v laboratórnom prístroji na fluidizačné granulovanie, sušenie a poťahovanie. Poťahovacia disperzia sa pripraví nasledovne:

V 520,5 g destilovanej vody sa rozpustí 0,333 g farbiva (Ariavit indigo-karmín). Do tohto roztoku sa pridá 14,52 g silikónovej emulzie typu SA 2. V oddelenej nádobe sa zmieša 1,67 g Aerosilu 972 so 103,54 g mikromletého mastenca a pridá sa 150,0 g 96% etanolu, pričom zmes takto získaná a 111,437 g destilovanej vody sa pridá do prvého roztoku. Do takto získaného homogén-

neho roztoku sa pridá 668,00 g disperzie Eudragitu NE30D a 100 g destilovanej vody.

Tabletovanie peliet

Potiahnuté pelety a Avicel PH 102 sa zmiešajú v pomere 70:30 a z takto získanej zmesi sa lisujú tablety s hmotnosťou 1,3 g a priemerom 15 mm.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Viacdávková farmaceutická kompozícia v tuhej perorálnej forme s riadeným uvoľňovaním, výhodne vo forme tabliet alebo tvrdých želatínových kapsúl, majúca obsah chloridu draselného v rozmedzí 500 až 1000 mg na jednu jednotku dávky, **vyznačujúca sa tým, že obsahuje aspoň 70 % hmotn. chloridu draselného, vo forme potiahnutých a čiastočne nepotiahnutých peliet.**
2. Tablety alebo tvrdé želatínové kapsuly podľa nároku 1, **vyznačujúce sa tým, že obsahujú pelety, ktoré obsahujú aspoň 70 % hmotn. chloridu draselného, 10 až 25 % hmotn. mikrokryštalickej celulózy, 0,1 až 0,5 % hmotn. antiadhézneho agens a 0,1 až 5,0% hmotn. hydrofobizujúcho agens; poťahovaciu vrstvu aplikovanú na uvedené pelety obsahujúcu 3 až 10% hmotn. kopolyméru etylakrylát/metylmetakrylát a/alebo kopolyméru metakrylátu amónneho, hydrofobizujúce agens, mastenec a prípadne farbivo; a prípadne nepotiahnuté častice chloridu draselného a ďalšie pomocné agens aplikované na uvedenú vrstvu.**
3. Kompozícia podľa nároku 2, **vyznačujúca sa tým, že obsahuje koloidný oxid kremičitý ako antiadhézne agens.**
4. Kompozícia podľa nároku 2, **vyznačujúca sa tým, že obsahuje dimetylpolysiloxán ako hydrofobizujúce agens.**

5. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4, **vyznačujúca sa tým, že potiahnuté častice obsahujú navrchu polyakrylátovej poťahovacej vrstvy 0,5 až 5 % hmotn. chloridu draselného vzťahnuté na celkovú hmotnosť kompozície.**
6. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 5, **vyznačujúca sa tým, že mikrokryštalická celulóza obsahuje karboxymetylcelulózu sodnú.**
7. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 6, **vyznačujúca sa tým, že potiahnuté a nepotiahnuté častice obsahujú 75 až 90 % hmotn. chloridu draselného, 13,5 až 24,8 % hmotn. mikrokryštalickej celulózy, 0,1 až 0,5 % hmotn. koloidného oxidu kremičitého a 0,1 až 5,0 % hmotn. dimetylpolysiloxánu.**
8. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 7, **vyznačujúca sa tým, že poťahovacia vrstva obsahuje 2 až 10 % hmotn. kopolyméru etylakrylát/metylmetakrylát, 0,2 až 2,0 % hmotn. mastenca a 0,1 až 5,0 % hmotn. dimetylpolysiloxánu.**
9. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 8, **vyznačujúca sa tým, že obsahuje 2,3 až 13 % hmotn. poťahovacej vrstvy vzťahnuté na celkovú hmotnosť častíc.**
10. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 9, **vyznačujúca sa tým, že obsahuje častice majúce priemer 0,5 až 2,0 mm.**

11. Spôsob prípravy kompozície podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa prípravu tabliet s riadeným uvoľňovaním alebo tvrdých želatínových kapsúl z peliet obsahujúcich aspoň 70 % hmotn. chloridu draselného.
12. Spôsob podľa nároku 11, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa
- zmiešanie chloridu draselného s 0,1 až 0,5 % hmotn. antiadhézneho agens a 10 až 25 % hmotn. mikrokryštalickej celulózy, prípadne obsahujúcej karboxymetylcelulózu sodnú;
 - konverziu zmesi na pelety spracovaním postupne s 15 až 20 % hmotn. vodného roztoku chloridu draselného, vodného hydrofobizujúceho agens zriedeného na 0,5 až 5 % hmotn. a prípadne vodou;
 - sušenie uvedených peliet;
 - poťahovanie uvedených sušených peliet poťahovacím roztokom, ktorý obsahuje vodnú disperziu kopolyméru etylakrylát/metylmetakrylát a/alebo kopolyméru metakrylátu amónneho ako agens vytvárajúceho tenkú vrstvu, hydrofobizujúce agens, 5 až 35 % hmotn. nižšieho alkanolu, mastenec a prípadne farbivo;
 - aplikovanie chloridu draselného na povrch uvedených potiahnutých častíc;
 - pokiaľ je požadované, zmiešanie uvedených potiahnutých častíc s nepotiahnutými časticami chloridu draselného, ktoré majú vyššie uvedené zloženie, a s vhodnými pomocnými agens alebo ich zmesou;
 - a lisovanie uvedenej zmesi do tabliet alebo plnenie do tvrdých želatínových kapsúl.

13. Spôsob podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje použitie koloidného oxidu kremičitého ako antiadhézneho agens.
14. Spôsob podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje použitie dimetylpolysiloxánu ako hydrofobizujúceho agens.
15. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 12 až 14, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje rozomletie zmesi chloridu draselného a antiadhézneho agens na stupeň, kde 90 % hmotn. rozomletého produktu má veľkosť častíc menšiu než 100 μm .
16. Spôsob podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje použitie etanolu, izopropanolu alebo ich zmesi pri príprave poťahovacieho roztoku.
17. Spôsob podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje aplikovanie vodného roztoku chloridu draselného na povrch potiahnutých peliet, výhodne rozstrekaním
18. Spôsob podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje použitie mikrokryštalickej celulózy alebo laktózy ako pomocného agens, pokiaľ sa zmiešavajú potiahnuté a nepotiahnuté pelety.
19. Spôsob podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje
 - zmiešanie chloridu draselného s 0,1 až 0,3 % hmotn. koloidného oxidu kremičitého

- rozomletie uvedenej zmesi na častice, z ktorých 90 % má veľkosť častíc menšiu než 100 μm ;
- zmiešanie uvedenej rozomletej látky s 10 až 25 % hmotn. mikrokryštalickej celulózy;
- zmáčanie takto získanej zmesi postupne s 5 až 15 % hmotn. 20% hmotn. vodného roztoku chloridu draselného a 0,3 až 0,7 % hmotn. 1,5 až 2,5% hmotn. vodnej disperzie dimetylpolysiloxánu;
- pokiaľ je požadované, rozstrekovanie vody na uvedenú zmes;
- sušenie takto získaných peliet;
- separovanie peliet majúcich veľkosť častíc medzi 0,8 mm a 1,6 mm;
- poťahovanie uvedených peliet nanášanou tekutinou obsahujúcou 4 až 6 % hmotn. 35% vodnej disperzie etylakrylát/metylmetakrylát, 5 až 35 % hmotn. etanolu, 0,5 až 1,0 % hmotn. mastenca, 0,2 až 1,0 % hmotn. dimetylpolysiloxánu a 0,01 až 1,0 % hmotn. farbiva;
- a aplikovanie 0,5 až 2,0 % hmotn. chloridu draselného na povrch uvedených potiahnutých peliet použitím vodného roztoku chloridu draselného.

20. Spôsob podľa nároku 19, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje zmáčanie zmesi v odstredivom fluidizačnom peletizéri.
21. Spôsob podľa nároku 19, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje uskutočnenie spôsobu vo fluidizačnom prístroji vybavenom rotačnou doskou.
22. Spôsob podľa nároku 12 alebo 19, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje vytváranie peliet v extrudéri upravujúcom ich sférický tvar.

23. Spôsob podľa nároku 12 alebo 19, **vyznačujúci sa tým, že zahrnuje uskutočnenie tvorby peliet vo vysokorýchlostnom hnetacom stroji.**