

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

277 488

ČESKÁ
A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ
ÚŘAD PRO
VYNÁLEZY

(21) Číslo přihlášky: **1254-90**
(22) Přihlášeno: 15. 03. 90
(30) Právo přednosti:
16. 03. 89 US 89/324167
(40) Zveřejněno: 16. 07. 91
(47) Uděleno: 28. 12. 92
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 02. 93

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁵:
A 61 K 9/28
// **A 61 K 31/785**

(73) Majitel patentu:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, New
York, New York, US;

(72) Původce vynálezu:
Bequette Robert J., Evansville, Indiana, US;
Bonenberger Bruce A., Evansville, Indiana,
US;
Gallian Claude E., Newburgh, Indiana, US;
Reckelhoff John R., Evansville, Indiana, US;

(54) Název vynálezu:
Tableta s obsahem cholestyraminu

(57) Anotace:
Řešení se týká tablety, sestávající z jádra, přímo
lisovaného v aglomerátu cholestyraminu, tvoře-
ného velkým množstvím nových částic nepravi-
delného tvaru se zoubkovanými hranami s po-
měrně malým množstvím plochých nebo
hladkých povrchů a s obsahem vody 8 až 14 %
hmotnostních a z povlaku, prostého roz-
pouštědla. Aglomeráty cholestyraminu se získá-
vají drcením vlhkých kulovitých částic. Povlak,
prostý rozpouštědla obsahuje 60 až 95 %
hmotnostních kyseliny stearové a 5 až 40 %
hmotnostních polyethylenglykolu.

CS 277 488 B6

Vynález se týká tablety s obsahem cholestyraminu, s přímo lisovaným jádrem a zevním povlakem, prostým rozpouštědlem.

Cholesterylamín je chlorid bazické aniontoměničové pryskyřice. Má práškovou formu a užívá se jako látka, snižující koncentraci cholesterolu v krevním oběhu, podává se perorálně. Přestože je cholestyramín hydrofilní, je nerozpustný ve vodě a není vstřebáván ze zažívací soustavy. Cholestyramín je dodáván Bristol-Myers Co. jako prášek pod obchodním názvem Questran. Prášek se neužívá v suché formě, je nutno jej mísit s vodou nebo jinými kapalinami před požitím. Doporučená dávka pro dospělé je 4 g cholestyraminu jednou až šestkrát denně. Questran se dodává ve formě prášků v balíčcích o hmotnosti 9 g, z toho 4 g je poměrně bezvodá pryskyřice cholestyraminu. Zbývajících 5 g jsou pomocné látky jako sacharóza, chuťové a další látky, aby prášek byl přijatelnější.

Bylo by velmi žádoucí zpracovat cholestyramín na tablety, takže by již nebylo nutné mísit prášek s vodou a dalšími látkami pro zvýšení jeho požitelnosti. Nejvýhodnější by bylo cholestyramín přímo lisovat na tablety, protože jde o nejdokonalejší tabletovací postup ve srovnání s granulací za sucha nebo za vlhka. Avšak jen velmi omezený počet farmaceutických látek má dostatečnou sypanost a současně je dostatečně kohesivní tak, aby bylo možno tyto materiály lisovat bez předchozí granulace. Ve skutečnosti je možno tímto způsobem lisovat pouze 20 % všech materiálů, které se ve farmácii tabletují. Aby bylo možno tento jednoduchý postup více využívat, modifikují se četné materiály různými způsoby zpracování nebo se mísí s pomocnými látkami, které pomáhají získat sypanou a snadno lisovatelnou směs. Bylo by ovšem žádoucí lisovat materiály přímo bez jejich mísení s pomocnými látkami. Bylo by tedy žádoucí také přímo lisovat cholestyramín na tablety bez jejich mísení s pomocným materiálem.

I kdyby bylo možno úspěšně lisovat cholestyramín na tablety, vzniká další problém, který bude nutno vyřešit. Cholestyramín je velmi hygroskopický, takže tablety by se velmi obtížně polykaly. Cholestyraminová tableta v ústech rychle bobtná. V případě suchosti v ústech se tableta snadno nalepí na jazyk a není možno ji snadno spolknout. Bylo by tedy žádoucí tabletu povlékat, aby se snadněji polykala.

Povlékáním cholestyraminových tablet je však spojeno s obtížemi, vzhledem k tomu, že povlakové materiály obvykle obsahují vodu nebo organické rozpouštědlo. Je nemožné povlékat cholestyraminové tablety s použitím povlaku na bázi vody, protože hygroskopická tableta by v průběhu povlékání nabobtnala. Není sice obtížné povlékat cholestyramín s použitím povlaku na bázi rozpouštědla, avšak cholestyramín má afinitu k rozpouštědlům a tato afinita se uchovává i po usušení. To znamená, že cholestyramín zadržuje rozpouštědlo v matrici tablety v množství, které se obvykle považuje za nepříjemné. Užitá rozpouštědla často obsahují alkohol jako ethanol a methylenchlorid. Alkohol by mohl být přijatelný, methylenchlorid nikoliv. Bylo by tedy žádoucí navrhnout povlak, jehož základem by nebyla voda ani rozpouštědlo a který by usnadňoval polykání cholestyraminu i jiných tablet.

V US patentovém spisu č. 3 383 237 (Tuerck) se popisuje povlak, nanášený bez rozpouštědla v roztaveném stavu při teplotách 60 až 130 °C, Jde o povlak s obsahem 60 až 90 % hmotnostních polyethylenglykolu (PEG) se střední molekulovou hmotností 1000 až 9000 a 10 až 40 % hmotnostními jedné nebo většího počtu syntetických nebo přírodních pryskyřic a pryží, mísitelných v roztoku polyethylenglykolu při teplotách 45 až 200 °C. Povlékání se provádí v rotační pánvi, užívá se přehřívání a udržování tablet na teplotě v rozmezí 30 až 40 °C, roztavená směs se kontinuálně nanáší na tablety v rozmezí 60 až 130 °C až do dosažení požadované tloušťky povlaku, načež se tablety nechají na rotující pánvi zchladnout, čímž povlak ztuhne.

V publikaci Tierck a další, Formula Modifications in a Solvent-Free Tablet Film Coat, J. Pharm. Sci. sv. 62, 1534 až 37 (1973) se popisují výsledky sledování sedmnácti materiálů včetně kyseliny stearové, použitých k modifikaci základní roztavené směsi s obsahem buď 10 % šelaku a 90 % PEG nebo 20 % šelaku a 80 % PEG. Uvedené materiály byly jednotlivě přidávány do obou roztavených směsí v množství 10 % směsi. Modifikované směsi pak byly nanášeny na tablety s použitím zařízení, které bylo popsáno ve svrchu uvedeném US patentovém spisu. Ze zkoumaných látek zlepšoval základní směs pouze ricinový olej, kakaové máslo a isopropylmyristát.

Polyethylenglykol má poněkud nepříjemnou pachut' po spáleném materiálu. Bylo také prokázáno, že vysoký obsah polyethylenglykolu v povlaku způsobuje drsný vzhled tablet. Mimoto zvyšující se obsah polyethylenglykolu nad určité procento má za následek snížení trvanlivosti povlaku, který snadno praská. Obecně je možno uvést, že PEG nemá být užit v povlacích pro tablety ve vysoké koncentraci vzhledem k nepříjemné chuti a vůni. Bylo by tedy žádoucí navrhnout povlak bez rozpouštědla, který by vylučoval nevýhody, spojené s použitím vysokého množství polyethylenglykolu.

Vynález si klade za úkol navrhnout postup pro přímé lisování tablet s obsahem cholestyraminu.

Vynález si rovněž klade za úkol získat aglomerované částice cholestyraminu, které je možno přímo lisovat na tablety bez použití dalších přísad nebo jiných látek.

Vynález si také klade za úkol navrhnout hladký povlak bez obsahu rozpouštědla s obsahem malého množství polyethylenglykolu, vhodný k povlékání tablet, například s obsahem cholestyraminu.

Nejprve je nutno získat aglomerované částice cholestyraminu, které by bylo možno přímo lisovat. Aglomeráty lze získat z velkého množství malých fragmentů nepravidelného tvaru se zoubkovanými hranami s poměrně malým množstvím hladkých nebo plochých povrchů s obsahem vody 8 až 14 % hmotnostních. Tímto způsobem je také možno získat tablety, obsahující výlučně nebo téměř výlučně svrchu uvedené aglomerované částice cholestyraminu, a to přímým lisováním.

Povlak, prostý rozpouštědla je možno získat ze 60 až 95 % hmotnostních kyseliny stearové a 5 až 40 % hmotnostních polyethylenglykolu. Takto získaný povlak je možno užít k povlékání farmaceutických tablet včetně tablet s obsahem cholestyraminu, získaných svrchu uvedeným způsobem.

Vynález bude dále popsán v souvislosti s výkresy, kde na obr. 1 až 4 jsou znázorněny grafy, které vyjadřují vztah mezi obsahem vody, silou, užitou v průběhu lisování a průměrnou tvrdostí tablet pro tablety s obsahem cholestyraminu podle vynálezu, na obr. 5 graf, který ukazuje vztah mezi silou, užitou pro lisování a průměrnou tvrdostí tablet pro tablety, získané z aglomerátu cholestyraminu (Z0620) podle vynálezu a pro tablety, získané z částic práškového cholestyraminu (R1734), na obr. 6 graf, který ukazuje vztah mezi silou, užitou pro lisování a průměrnou tvrdostí tablet pro tablety, získané přímým lisováním cholestyraminu, a to aglomerátů Z0620, jsou uvedeny také hodnoty pro aglomeráty Amberlitu Dowex 1-X2 a Amberlit XE-269P a také pro práškové částice Amberlit XE-286P (R1734), na obr. 7 mikrofotografie v elektronovém mikroskopu pro kulovité částice pryskyřice Dowex 1-X2, kterou je možno užít k získání aglomerátů cholestyraminu (obr. 9), které lze přímo lisovat na jádra tablet, na obr. 8 mikrofotografie v elektronovém mikroskopu pro kulovité částice Amberlit XE-268P cholestyraminu, které je možno zpracovat podle vynálezu na aglomeráty cholestyraminu (obr. 10), které lze přímo lisovat na jádra tablet, na obr. 9 je znázorněna mikrofotografie v elektronovém mikroskopu pro aglomeráty cholestyraminu vyrobené z kulovitých částic Dowex 1-X2 cholestyraminové pryskyřice, tyto částice je možno přímo lisovat na jádra tablet, na obr. 10 v elektronovém mikroskopu mikrofotografie cholestyraminových aglomerátů, vyrobených z kuličkovitých částic pryskyřice Amberlit XE-268P, částice je možno přímo lisovat na jádra tablet, a na obr. 11 je znázorněno v elektronovém mikroskopu mikrofotografie práškových částic pryskyřice cholestyramin Amberlit XE-268P, R1734, tyto částice není možno přímo lisovat.

Jak již bylo uvedeno, je cholestyramin velmi hygroskopický a musí tedy být chráněn před stykem se sliznicí ústní dutiny. Tablety, vyrobené podle vynálezu obsahují jádro, vyrobené přímým lisováním cholestyraminu a povlečené povlakem bez použití rozpouštědla, tak jak bylo uvedeno svrchu. Tento povlak umožňuje snadné polykání tablet.

I. Přímé lisování cholestyraminového jádra tablet

Bylo zjištěno, že aglomerované částice cholestyraminu s určitým tvarem a obsahem vody je možno přímo lisovat na jádra tablet, která mají vhodnou tvrdost. Bylo zejména zjištěno, že částice cholestyraminu je možno přímo lisovat v případě, že jde o četné malé fragmenty nepravidelného tvaru se zoubkovanými hranami a malým množstvím hladkých nebo plochých povrchů a s obsahem vody 8 až 14 % hmotnostních. Sypná hustota těchto aglomerovaných částic je v rozmezí 0,35 až 0,37 g/ml při stanovení v odpovídajícím zařízení (Sargent-Welch Volumeter) ve volném stavu a 0,45 až 0,5 g/ml při stanovení v zařízení Tap-Pak Volumeter.

Částice cholestyraminu uvedeného typu je možno získat následujícím způsobem. Vlhké (asi 70 % vody) kuličkovité částice cholestyraminu se melou v kladivovém mlýnu. Zvláště výhodný výchozí materiál je možno získat pod obchodním názvem Dowex 1-X2 (Dow Chemical Company), dále bude tento materiál uváděn pouze jako Dowex. Jak je zřejmé z fotografie na obr. 7 ve zvětšení 300x, mají tyto částice obvykle kulovitý tvar, malé množství částic má tvar odlišný. Je možno užít také pryskyřice Amberlit XE-268P (Rohm a Haas, Mozzanica, Itálie), avšak při jejich použití je zapotřebí podstatně vyšší síly v průběhu lisování pro získání trvanlivých tablet. Tento materiál bude dále uváděn pouze jako Amberlit. Jak je zřejmé z mikrofotografie na obr. 8 ve zvětšení 300x, jsou kulovité útvary pryskyřice Amberlit podobného tvaru jako Dowex z obr. 7, avšak jsou většinou neúplné a vznikají tak částice polokulovitého tvaru, které mají v místě lomu poměrně velké, hladké a ploché povrchy, kdežto částice Dowexu nemají žádné viditelné plochy lomu, pouze některé částice mají kolabovaný tvar. Kulovité částice se nechají projít mlecím zařízením Mikro-Pulverizer typu 2-DH nebo 1SH (Pulverizing Machinery, Summit NJ). Zařízení je opatřeno sítím s otvory ok 6 mm a šesti vstupními otvory do mlecí komory. Při vhodné úpravě je možno užít také i jiné typy běžných mlecích zařízení.

Materiál z kladivového mlýnu se pak usuší na požadovaný obsah vody 8 až 14 % hmotnostních, s výhodou 9 až 13 % hmotnostních a zejména 12 až 13 % hmotnostních ve vířivé vrstvě nebo v jiném sušicím zařízení. Při sušení mletého materiálu ve vířivé vrstvě, jako Aeromatic nebo Procede Drier by měla být vstupní teplota nastavena na hodnotu 48 až 58 °C, s výhodou 53 °C. Je však také možné materiál sušit při jiných teplotách. Je například možno užít na začátku sušení i teplotu vyšší než 58 °C, avšak je nutno ji snížit na rozmezí 48 až 58 °C, jakmile se obsah vody v materiálu blíží rozmezí 8 až 14 %. Kdyby ke snížení teploty nedošlo, pryskyřice by se začala roztávat za současné tvorby trimethylaminu. Je možno užít i teplotu nižší než 48 °C, avšak dojde k prodloužení doby sušení, takže postup by byl nevhodný. V průběhu sušení má mletý materiál tendenci vytvářet shluky a požadované velikosti aglomerovaných částic cholestyraminu je možno dosáhnout použitím zařízení Model D Fitzmill s deskou # 000 s nastavením kladiv na velkou rychlost. Je možno užít i dalších mlýnů s tříděním částic podle velikosti.

Sušení je kritickou fází postupu, mají-li být získány tablety s vhodnou trvanlivostí. Jak je zřejmé z obr. 1, je tvrdost tablet v případě, že mletý materiál má obsah vody 9 % a k lisování se užije 3000 kg přibližně 5 jednotek (Strong Cobb Units, SCU). Zvýší-li se obsah vody na 12,5 %, dojde při stejném lisování k získání tablet s tvrdostí 14 SCU. Zvýší-li se tlak na 4000 až 6000 kg získají se tablety s tvrdostí 18 až 22 SCU, která spadá do rozmezí 18 až 26 SCU, které je požadováno pro výrobu ve velkém měřítku. Zvýšením obsahu nad 12,5 % nedochází k téměř žádným změnám v tvrdosti při použití 6000 kg a více. Obsah vody nad 14 % může vést ke vzniku problémů v průběhu lisování.

Částice cholestyraminu, které byly usušeny na obsah vody nižší než podle svrchu uvedeného rozmezí, je možno jednoduchým způsobem znovu zvlhčit, aby bylo dosaženo požadované slisovatelnosti.

nosti, srovnatelné s částicemi, které nebyly přesušeny, jak je znázorněno na obr. 2 a 4.

Je možno přidat kluznou látku jako stearan hořečnatý, aby bylo možno snadněji vyjímat tablety z forem po slisování a aby nedošlo k přilnutí tablet na plochu formy. Obvykle je možno získat dobré výsledky při množství 0,3 % těchto látek, vyšší množství může vést ke snížení tvrdosti tablet.

K částicím cholestyraminu je možno přidat ještě další pomocné látky. Není to však nutné, protože částice cholestyraminu se svrchu uvedeným obsahem vody jsou dostatečně lisovatelné a umožňují získání vyhovujících jader pro tablety. Mimoto by další pomocné látky mohly mít nežádoucí vliv na tvrdost, stálost a desintegraci tablet. Je možno použít předem gelatilizovaný kukuřičný škrob, monohydrát laktózy, mikrokrystalickou celulózu, fosforečnan vápenatý, kukuřičný škrob a dextrózu. Materiál pro výrobu jádra může obsahovat také desintegrační činidlo, které usnadňuje rozpad tablet za přítomnosti vody nebo biologických kapalin a tak urychluje uvolňování účinných složek. Materiál pro výrobu jádra může dále obsahovat také látky, které zlepšují sypnost materiálu a snižují možné variace v hmotnosti tablet. Tyto další možné složky jsou obvyklé a známé a stanovení jejich optimálního obsahu spadá do kompetence odborníků.

Jak již bylo uvedeno, je možno získat aglomeráty cholestyraminových částic z kulovitých částic cholestyraminu tak, že se

- a) zvlhčené kulovité částice nechají projít kládíkovým mlýnem, kde dochází k jejich drcení,
- b) rozdrcené částice se suší při teplotě v rozmezí 48 až 58 °C na obsah vody 8 až 14 % hmotnostních,
- c) rozdrcený materiál se třídí za získání aglomerátů cholestyraminu, které je možno přímo lisovat na tablety, tyto aglomeráty mají nepravidelný tvar a zoubkované hrany a současně poměrně malé množství plochých povrchů.

Aglomeráty cholestyraminu se popřípadě s dalšími složkami mísí a tabletují na běžných tabletovacích strojích.

II. Povlékání bez použití rozpouštědla

Jak již bylo uvedeno, cholestyramin je hygroskopický a je tedy nutno jej povlékat, aby bylo možno jej snadno polknout. Není však možné užít běžného povlékání s použitím vodných a organických rozpouštědel, protože pryskyřice má vysokou afinitu k rozpouštědlům. Nyní bylo zjištěno, že je možno použít nového typu povlaku, nanášeného z horké taveniny, tento povlak po zchlazení ztuhne na voskovitý povlak, který usnadňuje polykání a současně mírně zpožďuje rozpad tablet. Povlak má teplotu tání v rozmezí 55 až 60 °C.

Tento nový povlak sestává z 60 až 95 % hmotnostních kyseliny stearové a 5 až 40 % hmotnostních polyethylenglykolu a je mísitelný s vodou. S výhodou obsahuje povlak 80 až 95 % hmotnostních

kyseliny stearové a 5 až 20 % hmotnostních polyethylenglykolu. Povlak může obsahovat ještě 10 až 20 % hmotnostních částečně hydrogenovaného rostlinného oleje, jako sojového oleje, oleje z bavlníkových semen a podobně. Za přítomnosti této třetí složky se získají povlečené tablety s lépe definovaným tvarem a hranami. Vhodný částečně hydrogenovaný sojový olej je Durkee 17 (Durke Foods). Zvláště dobrý povlak obsahuje 18 % kyseliny stearové, 15 % částečně hydrogenovaného sojového oleje a 5 % polyethylenglykolu.

Povlak může ještě obsahovat další složky, jako barevné látky, chuťové a látky, které usnadňují zpracování. Tyto látky určí každý odborník.

Obecný postup pro povlékání je popsán v U.S.patentovém spisu č. 3 383 237 (Tuerck) a spočívá v tom, že se složky roztaví a smísí, tablety se přehřejí a roztavený povlak se nanese rozprašováním až do požadované vrstvy a do požadované doby rozpadu tablet. Obvykle se užije 50 až 150 mg povlaku na tabletu, povlak pak váží po usušení 80 až 100 mg. Základním zařízením je povlékací pánev, s výhodou s lopatkami a se zdrojem zahřátého vzduchu, zařízení pro roztavení a recirkulaci povlékacího materiálu a rozstříkovací systém s využitím zahřátého vzduchu k nanesení povlaku.

V příkladech 1 a 2 je popsán dramatický účinek obsahu vody na slisovatelnost aglomerátů cholestyraminu.

Příklad 1

Účinek obsahu vody na tablety, vyrobené z aglomerátu cholestyramidu, získaný mletím kuliček Dowexu za vlhka.

Pokusy byly prováděny tak, aby bylo možno stanovit vliv množství vody na vlastnosti aglomerátů cholestyraminu v průběhu lisování. Mletý sušený cholestyramin byl vyroben z kuličkovitých částic Dowexu svrchu uvedeným způsobem. Obsah vody byl 8,8 %, jak bylo stanoveno ztrátou hmotnosti v průběhu sušení 16 hodin při 70 °C ve vakuové peci. Část materiálu byla ponechána ve vysušeném stavu, obsah vody v dalších podílech materiálu byl upraven na 5,0 %, 7,5 %, 12 nebo 15 %. Bylo postupováno tak, že materiál byl sušen 22 hodin při 53 °C a pak 8 hodin při 65 °C v peci, jíž byl proháněn vzduch nebo byl sušen 5,5 hodin ve vakuové peci s teplotou 70 °C nebo bylo možno přidat vypočítané množství vody. V tomto případě byl materiál mísen 15 minut v mísicím zařízení (Lodige) při 210 ot/min, s objemem 0,06 m³. Zvlhčený materiál byl pak protlačen sítím s průměrem ok 30 mesh a byl mísen dalších 5 minut. Materiál sušený ve vakuu byl upraven přidáním vypočítaného množství vody s následným mísením stejným způsobem. Všechny vzorky byly uloženy do uzavřeného skleněného zásobníku na dobu alespoň 24 hodin před použitím.

Tabletovací směs byla získána smísením běžných neúčinných pomocných látek s vypočítaným podílem cholestyraminu ve svrchu uvedeném mísicím zařízení 5 minut při 210 ot/min. Směs pak byla lisována s použitím různé síly v tabletovacím lisu Manestry D3B na tablety s rozměrem 22 x 9 mm. Byla zaznamenávána síla, užitá

k výrobě tablet. Tvrdost výsledných tablet byla měřena testovacím zařízením (Pharmatest Hardness Tester Model HT-300).

Výsledky a diskuse

Srovnání síly, použité k lisování tablet a výsledná tvrdost tablet jsou srovnány na obr. 1. Výsledky ukazují, že obsah vody ovlivňuje lisovatelnost směsi s obsahem cholestyraminu, a to v tom smyslu, že se zvyšujícím se obsahem vody je možno získat tvrdší tablety nebo je možno použít menší síly k získání tablet s toutéž tvrdostí. Tento účinek se však snižuje, jakmile obsah vody je vyšší než 12,6 %, pak již není možno pozorovat žádný rozdíl až do hodnoty 14,1 % vody.

Problémy při tabletování vznikaly pouze v průběhu lisování směsi s obsahem cholestyraminu a s nejvyšším obsahem vody 14,1 %. Tato směs lnula k tabletovacímu lisu. Byl proto zvýšen obsah stearanu hořečnatého na 7 mg v tabletě, čímž došlo ke snadnému oddělování tablet od lisu, současně však došlo k nepříznivému ovlivnění lisování. Nejvyšší dosažitelná tvrdost byla 10,5 SCU.

V případě, že obsah vody v nejsušším vzorku cholestyraminu 5,2 % byl upraven v podstatě na původní obsah vody 9,9 %, byla lisovatelnost výsledné směsi v podstatě stejná jako směsi, vyrobené z původního cholestyraminu. Tento jev je znázorněn na obr. 2 a ukazuje, že přesušené šarže cholestyraminu je možno opět upravit na lisovatelné šarže doplněním odpovídajícího množství vody. Z přesušeného cholestyraminu s obsahem vody 5,2 % bylo cítit trimethylamin. Obsah trimethylaminu (TMA) byl ve vzorku s obsahem 5,2 % vody celkem 41 ppm a 17 ppm v původním materiálu. Při přesušení cholestyraminu tedy dochází ke zvýšení koncentrace TMA.

Tento příklad tedy prokazuje, že obsah vody v aglomerátech cholestyraminu ovlivňuje vlastnosti směsi v průběhu lisování na tablety a vlastnosti těchto tablet. Vlastnosti směsi se zlepšují se zvyšujícím se obsahem vody až do hodnoty přibližně 12,6 %. Přesušené šarže cholestyraminu je možno s ohledem na zlepšení jejich lisovatelnosti opět upravit doplněním odpovídajícího množství vody.

Příklad 2

Účinek přidání vody k přesušenému aglomerátu cholestyraminu, získanému mletím Dowexu na tvrdost tablet

Byl opakován postup z příkladu 1 s použitím jiné šarže kuličkovitých částic Dowexu, aby bylo možno stanovit reprodukovatelnost výsledků. Obsah vody v materiálu byl 9,1 %, jak bylo stanoveno ztrátou hmotnosti v průběhu sušení 16 hodin ve vakuové peci při 70 °C. Část materiálu byla ponechána, obsah vody v dalších podílech byl upraven na hodnotu 5,0, 7,5, 12,0 nebo 15,0 %. Postup byl proveden sušením na materiálu ve vakuové peci při 70 °C celkem 2,5 nebo 5,5 hodin nebo přidáním vypočítaného množství vody. Při přidání vody byl materiál 5 minut mísen v mísicím zařízení (Lodige) s objemem 0,06 m³ při 210 ot/min. Zvlhčený materiál byl pak ručně protlačen sítím s velikostí ok 30 mesh a mísen dalších 5 minut. Obsah vody v sušeném materiálu byl upraven v jednom podílu také na původní obsah přidáním vypo-

čítaného množství vody a promísením. Všechny vzorky byly uchovávány v uzavřené skleněné nádobě alespoň 24 hodin před použitím.

Tabletovací směsi byly získány smísením směsi neúčinných složek s cholestyraminem ve svrchu uvedeném mísicím zařízení 5 minut při 210 ot/min. Směsi byly lisovány na tabletovacím lisu (Manesty D3B) s různou silou a s použitím lisovacích forem s rozměrem 22 x 9 mm. Byla zaznamenána síla, užitá k výrobě tablet. Tvrdost výsledných tablet byla měřena použitím testovacího zařízení Pharmatest Hardness Tester Model HT-300.

Výsledky a diskuse

Na obr. 3 je provedeno srovnání užité síly a výsledné tvrdosti tablet pro každou tabletovací směs. Byly získány podobné výsledky jako v příkladu 1 (obr. 1) a tyto výsledky ukazují, že obsah vody v cholestyraminu ovlivňuje lisovatelnost cholestyraminu ve formě aglomerátů v tomto smyslu, že se zvyšujícím se množstvím vody je možno získat tvrdší tablety nebo je možno získat stejně tvrdé tablety s použitím menší síly v průběhu lisování. Tento účinek se však snižuje po dosažení obsahu vody 12,0 %, mezi hodnotami 12,0 a 14,9 % již nelze pozorovat žádný podstatný rozdíl.

K problémům docházelo v průběhu lisování směsi s nejvyšším obsahem vody 14,2 %. Tato směs lnula k formám. Obsah stearanu hořečnatého byl zvýšen na 6 mg v tabletě bez většího zlepšení. Mimoto došlo k nepříznivému ovlivnění lisovatelnosti, nejvyšší dosažitelná tvrdost byla 12,5 SCU. Výsledky z příkladu 1 ukazují, že se zvýšením obsahu stearanu hořečnatého na 7 mg v tabletě, tabletovací směs již nelnula k formám, avšak lisování bylo také nepříznivě ovlivněno, bylo možno dosáhnout tvrdosti pouze 10,5 SCU.

V případě, že obsah vody v nejsušším podílu cholestyraminu 5,8 % byl znovu upraven na v podstatě původní obsah 8,8 %, byly vlastnosti směsi v průběhu lisování téměř stejné jako u směsi s obsahem původního cholestyraminu. Tyto výsledky jsou uvedeny na obr. 4 a jsou v souladu s výsledky z příkladu 1 (obr. 2), což ukazuje, že přesušené vzorky cholestyraminu je možno opět učinit lisovatelnými přidáním odpovídajícího množství vody. Ze vzorku cholestyraminu s obsahem 5,8 % vody bylo možno opět cítit TMA, jehož obsah v tomto vzorku byl 48 ppm ve srovnání s 10 ppm v původním materiálu. Stejně jako v příkladu 1 tedy vedlo přesušení cholestyraminu ke zvýšení obsahu TMA.

Z příkladu 2 tedy vyplývá, že obsah vody v mletých a usušených částicích cholestyraminu ovlivňuje vlastnosti při lisování a vlastnosti tablet, které se zlepšují až do obsahu vody 12,0 %. Přesušené šarže cholestyraminu je možno upravit odpovídajícím množstvím vody. Výsledky pokusů jsou srovnatelné s výsledky z příkladu 1.

Příklad 3, 4 a 5 ukazují, že aglomeráty cholestyraminu podle vynálezu jsou přímo lisovatelné, kdežto jiné částice cholestyraminu tuto vlastnost nemají.

V těchto případech byla práškovaná pryskyřice Amberlit srovnávána s aglomeráty cholestyraminu podle vynálezu. Jak je zřejmé z následující tabulky 1, rozměr částic aglomerátů Dowexu (Z0620), aglomerátu Amberlitu, a práškovaného Amberlitu (R1734) jsou v podstatě stejné.

Tabulka I

Distribuce velikosti částic (zařízení Alpine)

rozměr (mesh)	zachycené částice v %		
	Z0620	Amberlit aglomerát	R1734
60	5	0	0
80	2	6	0
100	6	2	3
200	37	36	30
325	33	46	34
vyšší než 325	17	10	33

Mikrofotografie v elektronovém mikroskopu (250x), znázorněné na obr. 9, 10 a 11 aglomerátu a mikrofotografie práškované pryskyřice R 1734 při stejném zvětšení však ukazují podstatné rozdíly ve vzhledu částic. Jak je zřejmé z obr. 9, je celková velikost části Z0620 podobná nebo o něco větší než velikost obou typů částic Amberlitu. Z obr. 10 je zřejmé, že aglomeráty Amberlitu sestávají z malých částic, spojených s většími částicemi jádra. Na obr. 11 je možno pozorovat ve vzorku R1734 převahu jednotlivých velkých částic s velmi malým množstvím aglomerovaného materiálu. Rozdíly ve tvaru je možno pozorovat na mikrofotografiích. Částice Z0620 z obr. 9 mají nepravidelný tvar stejně jako částice obou zbývajících vzorků, avšak mají zoubkované hrany a poměrně malé množství hladkých a plochých povrchů. Částice Amberlitu z obr. 10 se více blíží aglomerátům Z0620 než práškovému vzorku R1734, avšak některé částice mají hladké a ploché povrchy. Práškový vzorek R1734 z obr. 11 převážně sestává z částic s poměrně velkými hladkými a plochými povrchy. Je tedy možno prokázat, že částice, které jsou vhodné pro přímé lisování by měly sestávat z aglomerátů velkého počtu malých částic nepravidelného tvaru se zoubkovanými hranami. Tyto částice mají větší soudržnost a snadno se navzájem slisují za vzniku trvanlivých tablet s použitím poměrně malé síly.

Pro srovnání byla stanovena také sypná hustota uvedených vzorků. Typické výsledky jsou uvedeny v následující tabulce II a ukazují, že vzorek Z0620 má nejmenší hustotu, pak následují aglomeráty Amberlitu a nakonec práškovitý vzorek R1734, který má nejvyšší sypnou hustotu.

Tabulka II

Sypná hmotnost

materiál	hustota g/ml	
	a ^x	b ^{xx}
Z0620	0,363	0,478
Amberlit aglomeráty	0,370	0,485
R1734	0,382	0,525

^x Sargent Welch Volumeter^{xx} Tap-Pak Volumeter

Výsledky ukazují, že aglomeráty, vhodné pro přímé slisování mají sypanou hustotu 0,35 až 0,37 g/ml (Sargent Welch Volumeter) nebo 0,45 až 0,5 g/ml (Tap-Pak Volumeter), s výhodou 0,47 až 0,49 g/ml.

Příklad 3

Srovnání lisovatelnosti práškové pryskyřice Amberlit R1734 a aglomerátů cholestyraminu

Bylo užito dvou různých vzorků práškové pryskyřice Amberlit R1734 pro získání dvou šarží cholestyraminových tablet s hmotností 1 g. První šarže obsahovala 9,2 % hmot. vody a druhá 8,4 % hmot. vody. Nejvyšší dosažitelná tvrdost tablet byla 7,0 SCU a 7,5 SCU a tablety nebyly trvanlivé, protože nevyhovovaly odpovídajícím zkouškám (100x upuštění tablety). Při použití materiálu podle vynálezu s v podstatě stejným složením bylo možno dosáhnout tablety s tvrdostí 21 SCU. Tablety s tvrdostí 18 až 26 SCU vyhovují testu na trvanlivost.

Další vzorek práškové pryskyřice Amberlit R1734 s obsahem vody 9,0 % hmot. byl užit v neúspěšném pokusu s výrobou jader tablet s obsahem cholestyraminu s hmotností 1 g. Nejvyšší dosažitelná tvrdost při použité síle 7 až 9 kp byla pouze 10 SCU a tablety nebyly trvanlivé. Na druhé straně bylo možno vyrobit několik šarží jader tablet s použitím aglomerátů cholestyraminu s obsahem vody 7,6 až 10,5 % hmot. Tablety byly lisovány na tvrdost 22 SCU, která se považuje za optimální a byly dostatečně trvanlivé a vhodné pro povlékání.

Tyto výsledky ukazují, že použití aglomerátů cholestyraminu k lisování je kritické pro získání přímo lisovatelných tablet s vyhovující tvrdostí.

Příklad 4

Srovnání vlivu obsahu vody na lisovatelnost tablet z Amberlitu R1734 a částic cholestyraminu podle vynálezu

Bylo provedeno srovnání lisovatelnosti tablet, získaných z aglomerátů cholestyraminu s obsahem 12,5 % hmot. vody a tří vzorků práškového Amberlitu R1734 s obsahem 10, 12,5 a 15 % hmot. Výsledky jsou uvedeny na obr. 5.

Výsledky ukazují, že vlastnosti pryskyřice Amberlit R1734 v práškové formě jsou nevhodné pro lisování, a to nezávisle na obsahu vody. Nejvyšší dosažitelná tvrdost tablet 12 až 13 SCU byla získána jen s použitím výjimečně vysoké síly pro lisování. Naproti tomu bylo možno získat přímým lisováním tablety z aglomerátů cholestyraminu Dowex ZO620, tyto tablety měly vyhovující tvrdost 18 až 26 SCU, současně bylo možno dosáhnout dostatečné tvrdosti, převyšující 18 SCU bez použití výjimečně vysokého tlaku v průběhu lisování.

Příklad 5

Srovnání lisovatelnosti aglomerátů cholestyraminu Dowex a Amberlit a práškového Amberlitu R1734

Byly provedeny pokusy pro srovnání lisovatelnosti aglomerátů cholestyraminu podle vynálezu a práškového Amberlitu R1734.

Všechny vzorky měly obsah vody 9 až 10 procent.

Pro zpracování ve velkém měřítku musí mít tablety tvrdost SCU v rozmezí 18 až 26, s výhodou 20 až 24 a zvláště 22 až 23, aby nebyly poškozovány v průběhu povlékání a balení.

Na obr. 6 jsou uvedeny výsledky pokusů, které ukazují, že pouze aglomerát Dowexu Z0620 a aglomerát Amberlitu, získaný podle vynálezu je možno přímo lisovat na tablety s požadovanou tvrdostí. Výsledky také ukazují, že jako výchozí látka je výhodnější Dowex než Amberlit vzhledem k tomu, že s použitím Dowexu je možno získat tvrdší tablety.

Tyto srovnávací pokusy jasně prokazují, že přímo lisované tablety s použitím práškové pryskyřice Amberlit R1734 mají podstatně horší vlastnosti pokud jde o tvrdost tablet a jejich trvanlivost ve srovnání s tabletami, které byly vyrobeny při použití aglomerátů cholestyraminu podle vynálezu.

Příklad 6

Příprava cholestyraminových tablet s hmotností 1 g lisováním

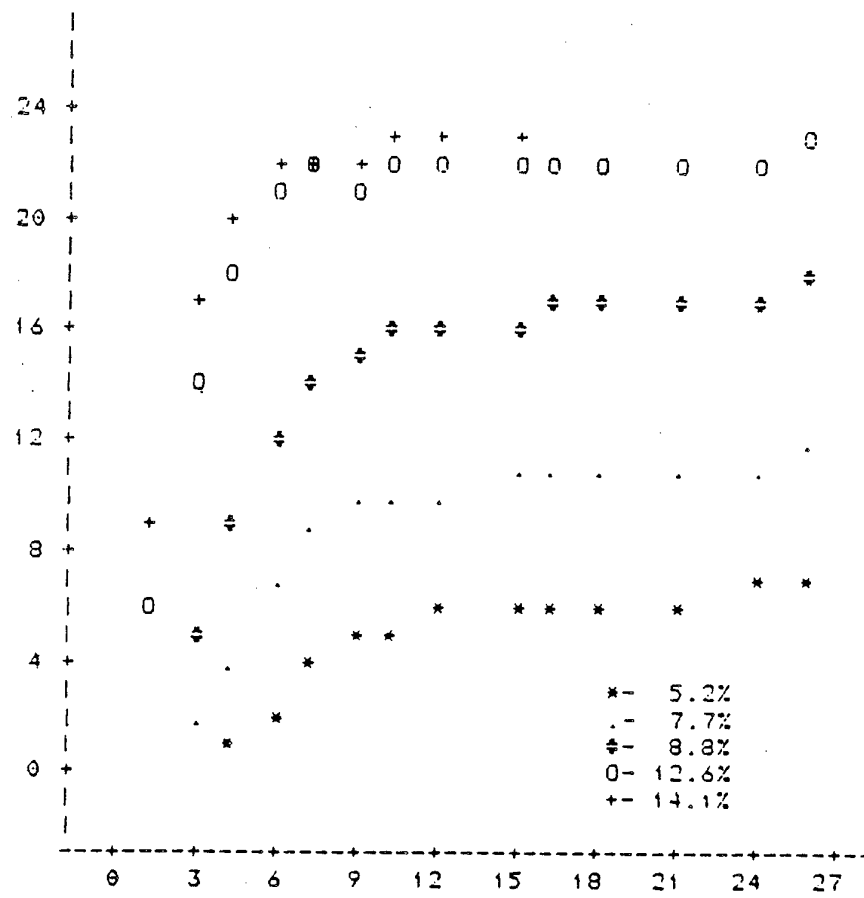
Tablety byly vyrobeny lisováním směsi 99,7 % cholestyraminu a 0,3 % stearanu hořečnatého v tabletovacím zařízení z příkladu 1, tablety měly hmotnost 1120 mg.

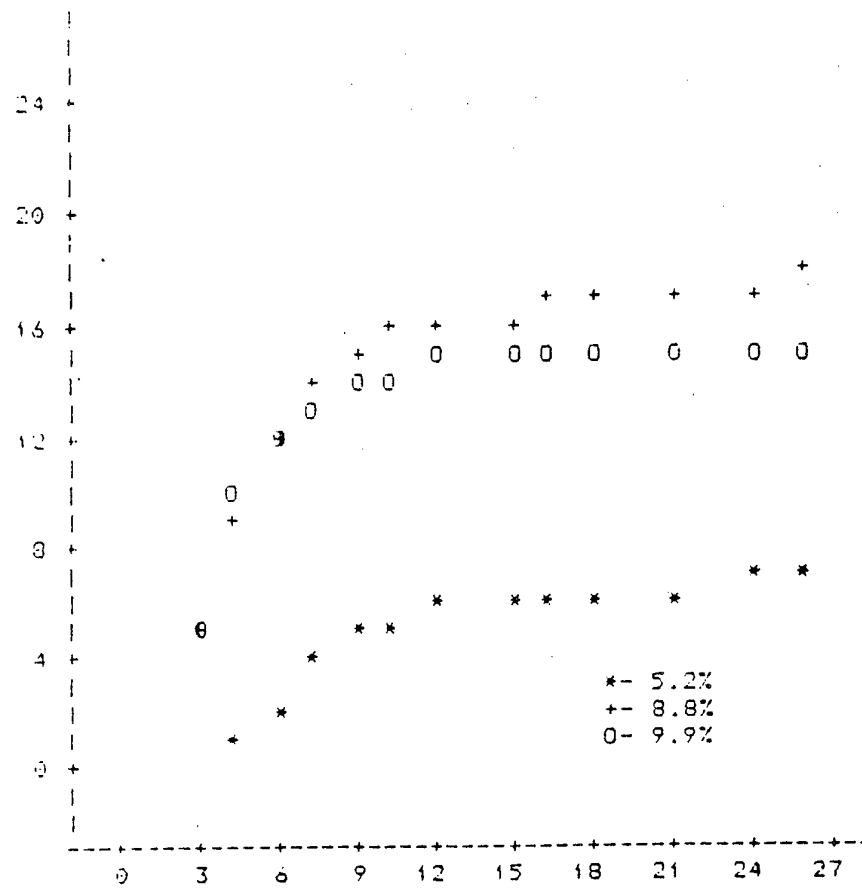
Roztavená povlékácí směs sestávala z 80 % kyseliny stearové, 15 % parciálně hydrogenovaného sojového oleje a 5 % polyethylen-glykolu 3350 s molekulovou hmotností 3015 až 3685, směs byla zahřáta po promíchání na teplotu 90 až 100 °C za stálého míchání.

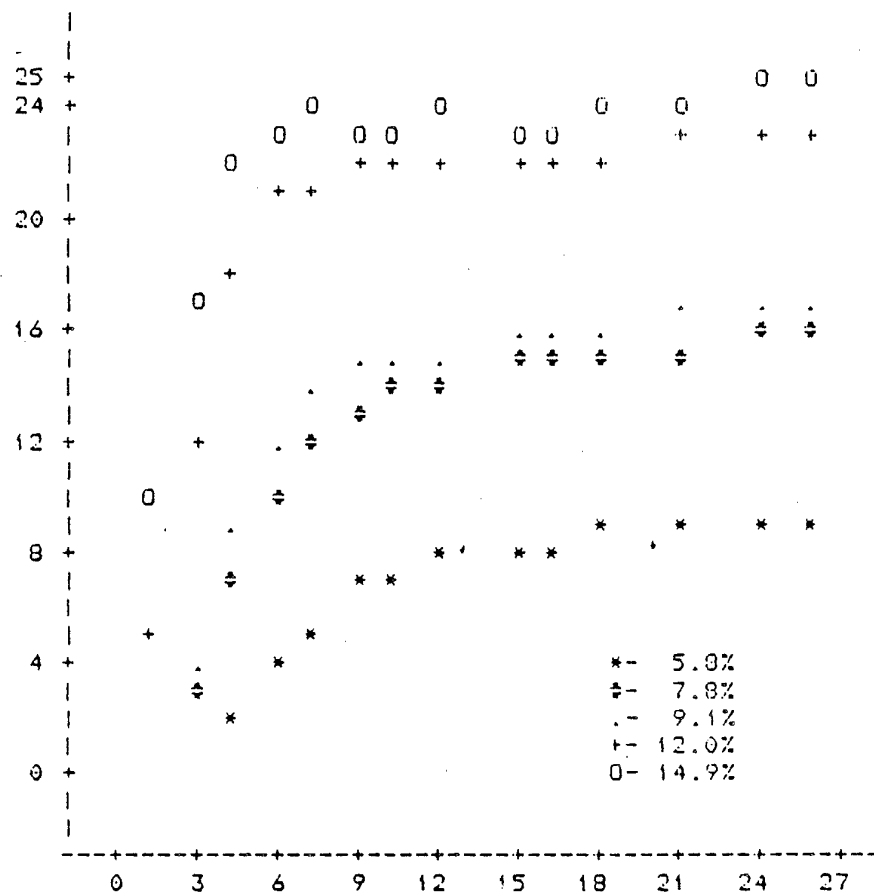
Přibližně 6000 tablet (6,7 kg) byla vložena do povlékácí pánve (Accela-Cota) s průměrem 60 cm a zahřáta na teplotu 40 až 45 °C teplým vzduchem. Za rotace 10 ot/min a za přívodu teplého vzduchu byly tablety povlékány uvedenou směsí. Zařízení obsahovalo systém pro pneumatické rozstříkávání se čtyřmi tryskami. Do systému byl vháněn vzduch s teplotou 110 až 120 °C k zahřátí trysek a atomizaci povlékácí směsi. Bylo užito 130 mg povlaku na tabletu. Postup trval 40 až 45 minut. Tablety pak chladly dalších 10 minut.

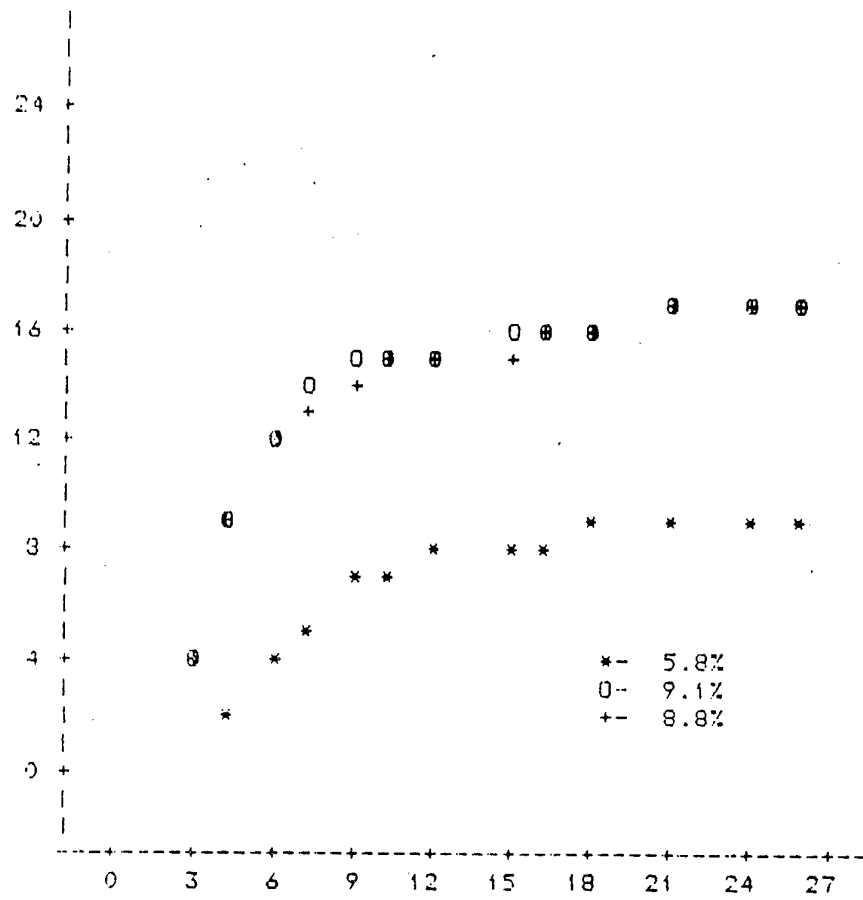
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Tableta s obsahem cholestyraminu, vyznačující se tím, že sestává z
 - a) přímo lisovaného vnitřního jádra z aglomerátu cholestyraminu se sypanou hustotou 0,45 až 0,5 g/ml a obsahem vody 8 až 14 %, aglomerát je tvořen velkým počtem částic nepravidelného tvaru se zoubkovanými okraji a poměrně malým počtem hladkých nebo plochých povrchů, jádro po přímém slisování má tvrdost 18 až 26 SCU a
 - b) zevního povlaku, prostého rozpouštědla a sestávajícího z 60 až 95 % hmotnostních kyseliny stearové a 5 až 40 % hmotnostních polyethylenglykolu.
2. Tableta podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje aglomeráty cholestyraminu, získané postupem, při němž se
 - a) vlhké kulovité částice cholestyraminu nechají projít kladivovým mlýnem k rozdrčení,
 - b) materiál se suší při teplotě 48 až 58 °C na obsah vody 8 až 14 % hmotnostních a
 - c) materiál se třídí podle velikosti za vzniku aglomerátů cholestyraminu.
3. Tableta podle bodu 2, vyznačující se tím, že kulovité částice cholestyraminu mají obecně kulovitý tvar s malým počtem částečně kolabovaných částic, jak je zřejmé z obr. 7.
4. Tableta podle bodu 1, vyznačující se tím, že cholestyraminové aglomeráty obsahují 8 až 14 % vody.
5. Tableta podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsah vody je 12 až 13 %.
6. Tableta podle bodu 1, vyznačující se tím, že povlak, prostý rozpouštědla obsahuje 80 až 95 % hmotnostních kyseliny stearové a 5 až 20 % hmotnostních polyethylenglykolu.
7. Tableta podle bodu 1, vyznačující se tím, že zevní povlak, prostý rozpouštědla obsahuje 10 až 20 % hmotnostních částečně hydrogenovaného rostlinného oleje.
8. Tableta podle bodu 1, vyznačující se tím, že povlak obsahuje 80 % hmotnostních kyseliny stearové, 15 % hmotnostních částečně hydrogenového sojového oleje a 5 % hmotnostních polyethylenglykolu.

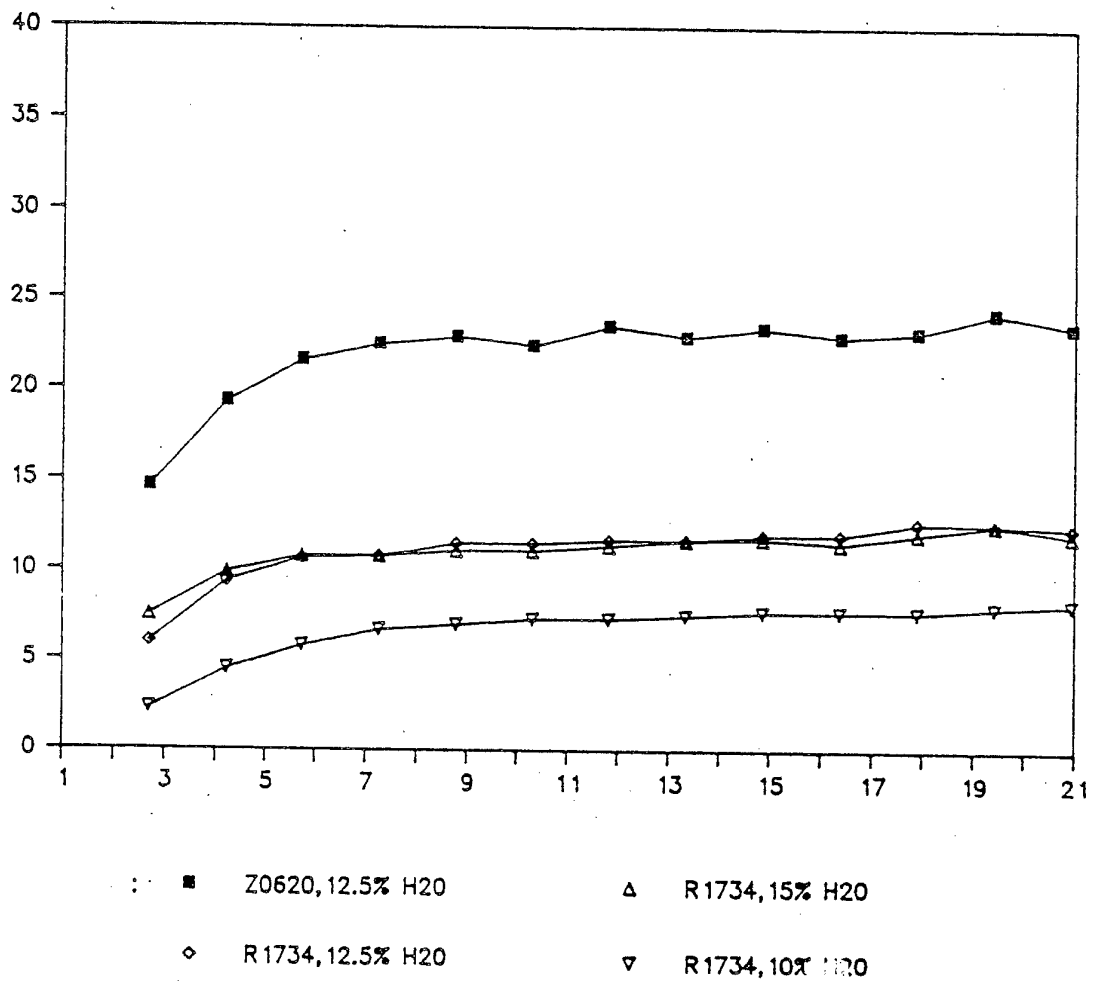




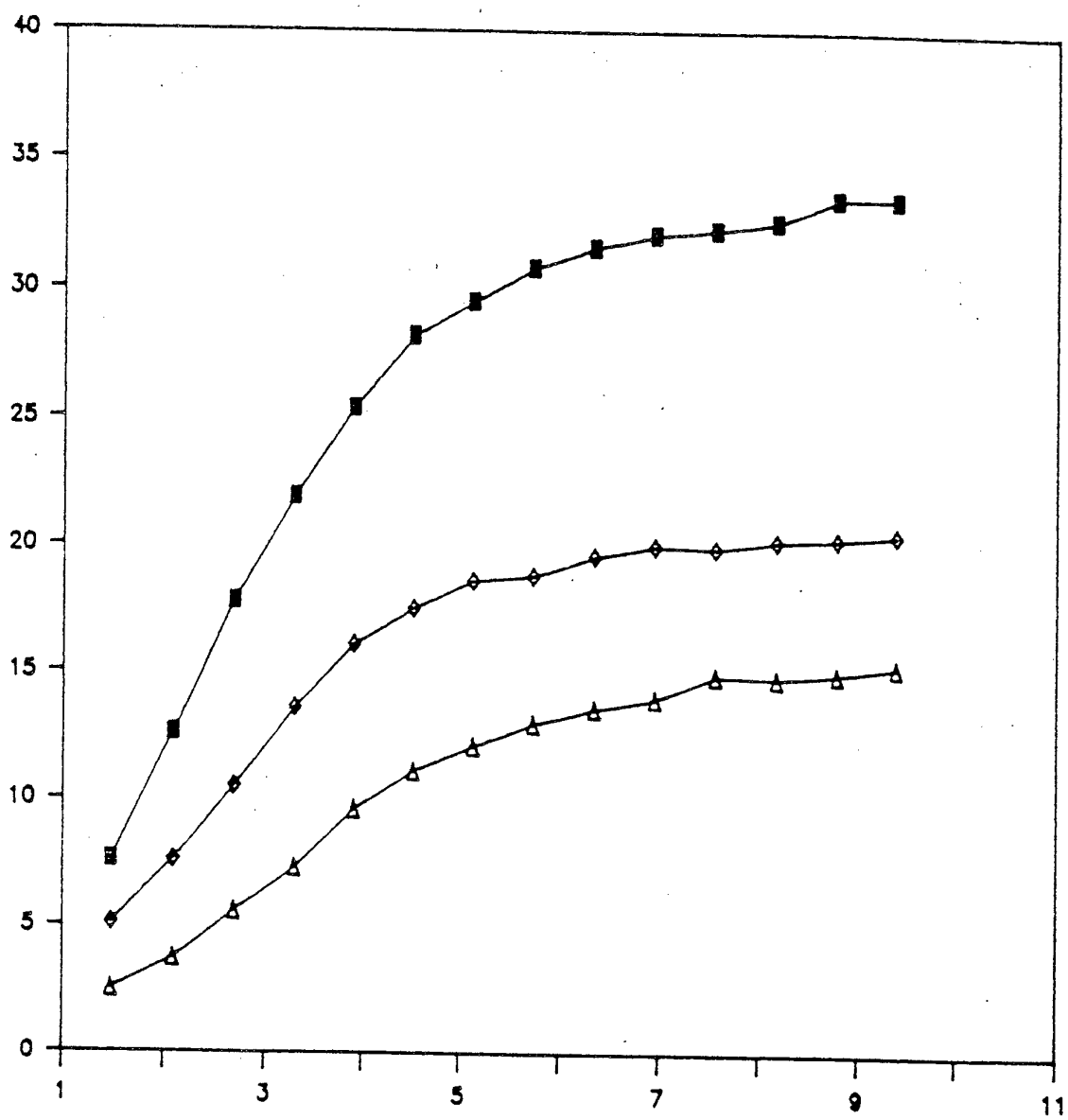




5

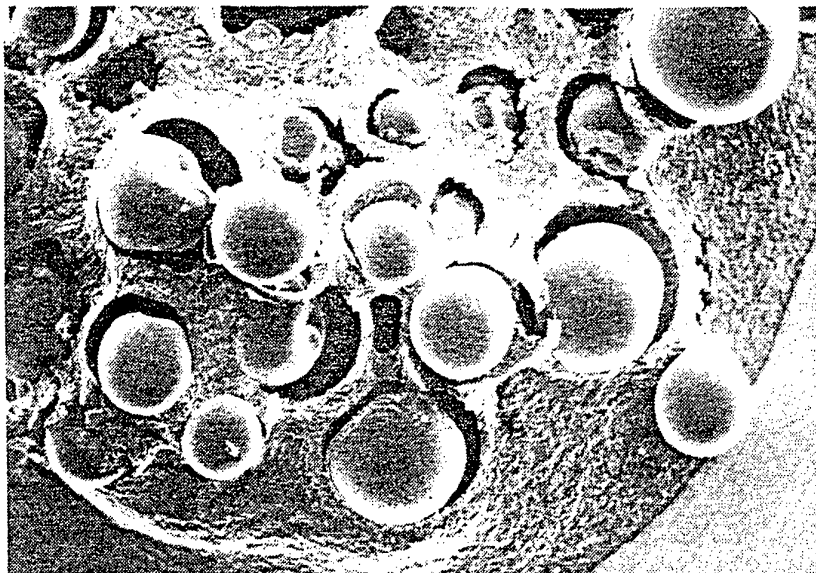


6

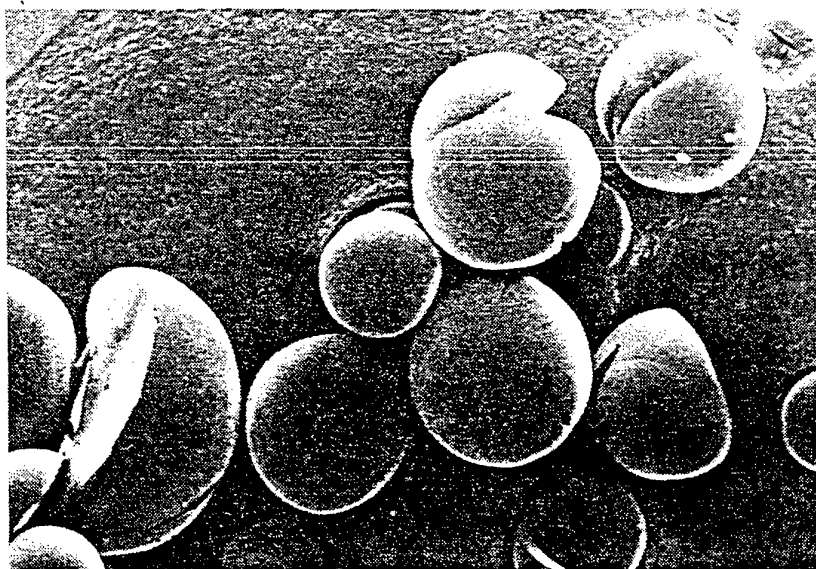


: ■ Z0620 ◇

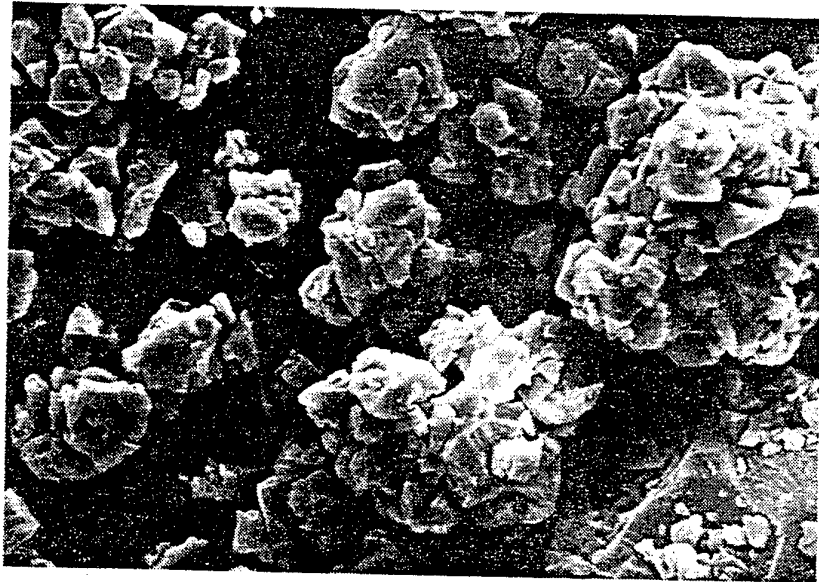
△ R1734



7



8



9



10

