

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

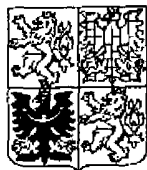
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1059-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06. 10. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.10.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/319987**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 01. 97**
(Věstník č. 1/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US95/12934**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/10995**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/36

(71) Přihlášovatel:

**BERWIND PHARMACEUTICAL SERVICES,
INC., West Point, PA, US;**

(72) Původce:

**Mehra Dev K., Furlong, PA, US;
Ramireddy Chittamuru, Landsdale, PA, US;
Tang Li-Juan, Norristown, PA, US;
Porter Stuart C., Hatfield, PA, US;**

(74) Zástupce:

**Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;**

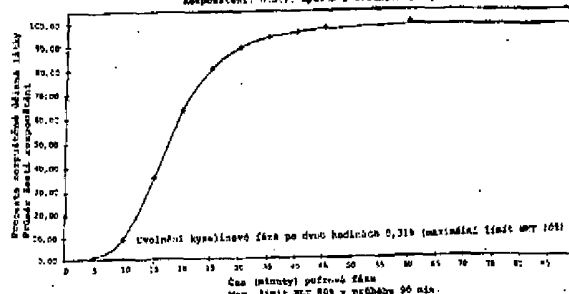
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Složení enterických fóliových kompozic,
způsob nanášení tohoto povlaku a formy
potažené tímto povlakem**

(57) Anotace:

Netoxická, jedná, foliová, potahová, suchá, prášková kompozice, použitelná při přípravě vodné enterické suspenze, která může být použita při potahování farmaceutických tablet apod., obsahuje polymer, tvořící enterickou folii, látku redukující lepivost, viskozitní modifikační činidlo a alkalizační/antikoagulační činidlo. Suché, práškové kompozice podle vynálezu mohou výhodně zahrnovat pevné plastifikační činidlo, mazivo, činidlo redukující spékavost, kapalné plastifikační činidlo a pigment.

Vancom X-0811/Averchil pLAW X-22-13576
Substrát: 25 mg enterických tablet
Kompozit: 0.5 P. Společ. z vlnění a podivem



CZ 1059-97 A3

Složení enterických fóliových kompozic, způsob nanášení tohoto povlaku a formy potažené tímto povlakem

Oblast techniky

Vynález se týká vodných enterických fóliových potahových suspenzí určených pro potahování farmaceutických tablet apod., jejichž úkolem je zabránit složkám potažených tablet v uvolňování trávicími šťávami žaludku a umožnit těmto složkám uvolnění ve střevech. Vynález tedy poskytuje suchou práškovou kompozici netoxického jedlého enterického fóliového povlaku, použitelnou pro výrobu vodné enterické potahové suspenze, kterou lze použít při potahování farmaceutických látek intestinálně rozpustným povlakem, tedy povlakem nerozpustným v trávicích šťávách žaludku.

Dosavadní stav techniky

V minulosti se používaly roztoky enterických povlaků, které vyžadují organická rozpouštědla. Nicméně vzhledem k problémům, souvisejícím s použitím organických rozpouštědel (tj. znečištění atmosféry, bezpečnostní a hygienické problémy pro pracovníky, nebezpečí ohně a exploze a ekonomicky náročné vybavení) se vyvinuly s cílem omezit nebo redukovat nebezpečí ohně nebo exploze vodné enterické povlakové suspenze, například COATERIC - enterický fóliový potahový systém společnosti Colorcon, West Point, Pennsylvania. Potahovací systém COATERIC je popsán v patentu

US 4,556,552 (Colorcon), který byl udělen 3. prosince 1985 a v patentu US 4,704,295 (Colorcon), který byl podán 3. listopadu 1987.

Další známé vodné enterické fóliové potahové systémy zahrnují vodnou disperzi akrylových pryskyřic, například polymethakrylmethakrylátového polymeru, a disperze acetátů, například acetátftalátu celulózy.

Problémem, spojeným se známými vodnými enterickými suspenzemi, je lepidivost takových povlaků.

Dalším problémem souvisejícím se známými vodnými enterickými potahovými systémy je to, že pro přípravu enterické potahové suspenze vyžadují alespoň tři provozní kroky. Například u systému EUDRAGIT je třeba v jednotlivých krocích postupně smísit plastikační činidlo, činidlo působící proti pěnivosti a mastek a vytvořit tak disperzi EUDRAGITU. Pokud jde o AQUATERICKÝ dispergační systém acetátftalátu celulózy, v tomto případě se práškový AQUATERIC disperguje ve vodě a následně se postupně v jednotlivých krocích přidá plastikační činidlo a povrchově aktivní činidlo Tween 80 za vzniku suspenze AQUATERIC. V případě COATERICKÉHO systému se práškový COATERIC, protipěnicí činidlo a hydroxid amonný vmísí do vody za vzniku suspenze COATERICU. Potřeba tří provozních kroků je nedostatkem, protože při větším počtu provozních kroků je vyšší šance, že dojde k nějaké provozní chybě.

Patent US 4,556,552 (Colorcon) a 4,704,295 uvádí, že se do vody vmísí suchý, práškový, netoxický, jedlý enterický fóliový povlak COATERIC (od společnosti Colorcon), který obsahuje polyvinylacetátftalát (PVAP),

vodou rozpustné plastikační činidlo, pomocné fóliotvorné suspenzní polymerní činidlo pro PVAP a pigmentové částice a potom se enterický suchý prášek zcela smáčí a k takto smáčenému prášku se přidá roztok hydroxidu amonného a dojde k vytvoření enterické potahové suspenze. Ačkoliv potahová suspenze COATERIC představuje velmi dobrý enterický potah, má pach hydroxidu amonného.

Podstata vynálezu

Cílem vynálezu je poskytnutí enterického povlaku, který je méně lepivý, než známé enterické fóliové povlaky na bázi vody.

Dalším cílem vynálezu je poskytnutí vodné enterické potahové suspenze.

Dalším cílem vynálezu je poskytnutí vodné enterické potahové suspenze, která nemá zápach hydroxidu amonného.

Dalším cílem vynálezu je poskytnutí předplastifikované práškové směsné enterické potahové kompozice.

Těchto a dalších cílů je dosaženo pomocí vynálezu, který bude detailněji popsán níže.

Stručný popis obrázků

Obr. 1 znázorňuje graf výsledků testů, který zachycuje procenta rozpuštěné účinné složky (průměr 6 rozpuštění) v závislosti na čase (minuty), pro aspirinová jádra, potažena způsobem popsaným v příkladu 1.

Suchá, prášková kompozice netoxické, jedlé, enterické kompozice, použitelná při přípravě vodné enterické potahové suspenze, kterou lze použít například při potahování farmaceutických tablet, obsahuje polymer tvořící enterickou fólii, látku redukující lepivost, modifikátor viskozity a alkalizační a antikoagulační činidlo. U zvláště výhodného provedení suchá, prášková, kompozice netoxického, jedlého, fóliového povlaku zahrnuje pevné plastikační činidlo.

Suché, práškové kompozice podle vynálezu mohou zahrnovat mazivo, činidlo působící proti spékání, kapalně plastikační činidlo a pigment.

Způsob přípravy suché práškové kompozice netoxického jedlého fóliového povlaku podle vynálezu zahrnuje smísení polymeru, tvořícího enterickou fólii s činidlem redukující lepivost, viskozitním modifikátorem a antikoagulačním a alkalizačním činidlem a případně s jednou nebo více složkami zvolenými z následující skupiny, zahrnující pevné plastikační činidlo, mazivo, činidlo působící proti spékavosti, kapalně plastikační činidlo a pigment, až do okamžiku

vytvoření suché homogenní práškové směsi. Výsledná suchá prášková kompozice enterického fóliového povlaku je snadno dispergovatelná v deionizované vodě za vzniku kapalně enterické potahové suspenze, která je připravena pro použití během 30 až 45 minut.

Vynález rovněž zahrnuje vodnou enterickou povlakovou suspenzi pro přípravu enterického povlaku pro farmaceutické tablety apod., která zahrnuje polymer tvořící enterickou fólii, látku redukující lepidlost, modifikátor viskozity a alkalizační, plastikační činidlo a antikoagulační činidlo. U zvláště výhodného provedení může suspenze zahrnovat případně mazivo, činidlo působící proti spékání a/nebo pigment.

Suché práškové kompozice podle vynálezu mohou zahrnovat mazivo, činidlo působící proti spékání, kapalně plastikační činidlo a pigment.

Způsob přípravy vodné enterické potahové suspenze podle vynálezu zahrnuje vmíchání činidla redukujícího pění do vody, vmísení suché enterické práškové kompozice podle vynálezu, nebo jednotlivých přísad suché enterické práškové kompozice podle vynálezu, samostatně do vody a míchání až do okamžiku vytvoření homogenní suspenze. Pokud se použije provedení suché práškové enterické kompozice podle vynálezu, do které není vmíšeno plastikační činidlo, výhodně kapalně plastikační činidlo, potom se vmísí do vody, výhodně po vmísení činidla působícího proti pění.

Suspenze podle vynálezu může zahrnovat pevně plastikační činidlo v kombinaci s kapalným plastikačním činidlem. U takové suspenze se kapalně plastikační

čínidlo může vmísit do suché práškové enterické potahové kompozice a stát se tak součástí této suché práškové enterické potahové kompozice podle vynálezu nebo lze toto kapalně plastikační čínidlo přidat samostatně do vody při přípravě suspenze podle vynálezu.

Vynález rovněž zahrnuje způsob potahování substrátů, například farmaceutických dávkových forem (například tablet), netoxickým jedlým enterickým fóliovým povlakem, přičemž tento způsob zahrnuje přípravu výše diskutované vodné enterické potahové suspenze podle vynálezu, aplikaci této vodné potahové suspenze podle vynálezu na substráty za vzniku fóliového povlaku na substrátech a sušení fóliového povlaku, naneseného na uvedených substrátech.

Polymerem tvořícím enterickou fólii je PVAP-T (titanizovaný polyvinylacetátftalát), PVAP-J (polyvinylacetátftalát, který by již rozemlet), HPMCP (ftalát hydroxypropylmethylcelulózy), HPMCS (acetátsukcinát hydroxypropylmethylcelulózy) nebo CAP (acetátftalát celulózy). Titanizovaný polyvinylacetátftalát (PVAP-T) obsahuje přibližně 10 % oxidu titaničitého, vmíseného do polyvinylacetátftalátu (PVAP) v průběhu jeho přípravy. Výhodným enterickým polymerem je PVAP-T.

Výhodně má enterický polymer takovou velikost částic, že 90 % polymerních částic je menší než 25 mikrometrů a výhodněji menších než 13 mikrometrů.

Enterický polymer představuje přibližně 65 až 85 hm. % suché práškové kompozice a výhodně se jeho

obsah pohybuje v rozmezí od 65 do 81 hm. % suché práškové kompozice.

Činidlem snižujícím lepivost je mastek, hydroxid hlinitý nebo jejich směsi. Toto činidlo představuje přibližně 5 až 15 hm. % suché práškové kompozice a výhodně se pohybuje přibližně v rozmezí od 6 do 12 hm. % suché práškové kompozice.

Modifikátorem viskozity je alginát sodný, hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), hydroxyethylcelulóza (HEC), karboxymethylcelulóza (natrium CMC), polyvinylpyrrolidon (PVP), Konjacova moučka, karrageenan, xantanová guma, další hydrofilní polymery nebo jejich směsi. Úkolem viskozitního modifikátoru, přítomného v suché práškové kompozici, je pomáhat tvořit fólii na tabletách a působit jako suspenzační činidlo pro nerozpustné sloučeniny v potahové suspenzi a rovněž zvyšuje viskozitu uvedené potahové suspenze. Viskozitní modifikátor pomáhá povlaku přilnout k povrchu tablety, zatímco částice enterického polymeru fúzí a tvoří fólii. Jinými slovy, viskozitní modifikátor činí potahovou suspenzi hustší, a tím ~~inhibuje usazování a působí jako suspenzační činidlo a~~ rovněž jako fóliotvorné činidlo. Výhodným viskozitním modifikátorem je alginát sodný se středním viskozitním stupněm (např. alginát sodný Kelco Manugel A3B812).

Viskozitní modifikátor představuje přibližně 0,5 až 7 hm. % suché práškové kompozice a výhodně se jeho hmotnost pohybuje přibližně v rozmezí od 1 do 6 hm. % suché práškové kompozice.

Alkalizačním činidlem je hydrogenuhličitan, uhličitan, fosforečnan nebo hydroxid sodný nebo draselný, uhličitan hořečnatý, hydroxid hořečnatý, uhličitan amonný, hydrogenuhličitan amonný, oxid hořečnatý, hydroxid vápenatý nebo jejich směsi.

Obsah alkalického činidla se pohybuje přibližně v rozmezí od 1 do 15 hm. % suché práškové kompozice a výhodně přibližně v rozmezí od 1,5 do 12 hm. % suché práškové kompozice. Hydrogenuhličitan sodný a/nebo uhličitan sodný, zastupující alkalizační činidlo, se výhodně používají v rozsahu přibližně od 2,0 hm. % do 6 hm. % suché práškové kompozice a výhodněji v rozmezí přibližně od 2,0 hm. % do 4,5 hm. %. Při zvýšený obsahu nad 6 hm. %, dochází k problémům spojeným s lepivostí. Pokud se použije jako alkalizační činidlo fosforečnan sodný, bude se jeho obsah v případě bezvodého fosforečnanu sodného výhodně pohybovat v rozmezí od 4,5 hm. % do 7 hm. % suché práškové kompozice a v případě hydrátovaného fosforečnanu sodného se bude výhodně pohybovat v rozmezí od 8 hm. % do 12 hm. % suché práškové kompozice.

Alkalizační činidlo působí jako antikoalescenční nebo-li stabilizační činidlo, které zvyšuje aglomeraci nebo gelační teplotu potahové suspenze, čímž brání koalescenci nebo-li blokování rozstřikovací linky a nástřikových pistolí. Alkalizační činidlo rovněž snižuje lepivost povlaku.

Pevným plastikačním činidlem je polyethylenglykol, který má molekulovou hmotnost 1 500 až 8 000, nebo Pluronic F86, (blokový kopolymer ethylenoxidu a propylenoxidu (EO/PO)), nebo jejich směsi. Výhodným

pevným plastikačním činidlem je polyethylenglykol 3350 (PEG 3350) nebo polyethylenglykol 4000 (PEG 4000).

Pevné plastikační činidlo, pokud je součástí suché práškové enterické kompozice podle vynálezu, představuje přibližně 1 až 20 hm. % této suché práškové kompozice a výhodně se jeho obsah pohybuje přibližně v rozmezí od 1 do 18 hm. % této suché práškové potahové kompozice.

Kapalným plastikačním činidlem může být triethylcitrát, glyceryltriacetát, acetyltriethylcitrát, dibutylsebakát, diethylftalát, polyethylenglykol 400, glycerol, ricinový olej, nebo jejich směsi.

Pokud je kapalně plastikační činidlo zahrnuto do suché práškové kompozice podle vynálezu, potom se jeho obsah pohybuje od více než 0 hm. % do 6 hm. % suché práškové kompozice. Suchá prášková kompozice podle vynálezu bude i v případě, že bude obsahovat přibližně 4 hm. % až 6 hm. % kapalného plastikačního činidla, vztaženo na celkovou hmotnost suché kompozice, stále ještě suchá.

Pokud se do suché práškové kompozice podle vynálezu nedá žádné plastikační činidlo, nebo pokud se do suché kompozice podle vynálezu nepřidá žádné kapalně plastikační činidlo potom se přibližně 5 až 20 hm. % kapalného plastikačního činidla, vztaženo k suchým pevným přísadám potahové kompozice podle vynálezu, vmísí samostatně do potahovací suspenze podle vynálezu.

Potahová suspenze podle vynálezu obsahuje přibližně 5 hm. % až přibližně 20 hm. % pevného

plastikačního činidla, kapalného plastikačního činidla, nebo kombinace pevného a kapalného plastikačního činidla, vztaženo k hmotnosti bezvodých složek potahové kompozice podle vynálezu.

Lubrikačním činidlem je kyselina stearová, která je v suché potahové kompozici obsažena přibližně maximálně 3 hm. %.

Protispékavým činidlem může být Cabosil, dýmavý oxid křemičitý, vyráběný společností Cabot, Inc., přičemž toto činidlo, pokud je přítomno, představuje maximálně přibližně 2 hm. % suché práškové kompozice a výhodně se jeho obsah pohybuje v rozmezí 0 hm. % do 1,5 hm. % suché práškové potahové kompozice. Protispékavé činidlo působí jako pomocný zpracovatelský prostředek a pomáhá zamezit hrudkování suchého prášku během skladování. Použití tohoto protispékavého činidla není nezbytné, protože veškeré hrudky, které se vytvoří během skladování, jsou odstraněny na sítích v rámci přípravy disperze.

Pigmentem může být libovolný z pigmentů, používaných při přípravě potahových disperzí, určených pro potahování farmaceutických tablet apod.. Jako pigmenty lze použít například FD&C a D&C laky, oxid titaničitý, uhličitan hořečnatý, mastek, pyrogenní oxid křemičitý, oxidy železa, plynové saze a nerozpustný barviva. Rovněž lze použít přírodní pigmenty, například riboflavin, karmín 40, kukurmin a annatto. Další příklady vhodných pigmentů jsou shrnuty v patentu US 3,149,040 (Jeffries); patentu US 3,297,535 (Butler a kol.); a US 3,981,984 (Colorcon).

Pigment může rovněž zahrnovat směsi laků, které obsahují plastikační činidla a OPADRY pigmentované potahové kompozice, z nichž některé jsou popsány v patentu US 4,543,370 (Colorcon), uděleném 24. září 1985.

Pigment, kromě toho, že potahu podle vynálezu dodá barvu, rovněž působí jako antigelační činidlo.

Pigment představuje přibližně 0 hm. % až přibližně 25 hm. % suché potahové kompozice a výhodně se pohybuje v rozmezí od 0 hm. % do přibližně 15 hm. % suché práškové kompozice.

Odpěňovacím činidlem je odpěňovadlo na bázi silikonu, například Antifoam FG-10, vyráběné společností Dow Corning. Odpěňovací činidlo představuje přibližně 0,1 hm. % až 5 hm. % suché práškové kompozice a výhodně přibližně 0,5 hm. % až 5 hm. % suché práškové kompozice.

Suchá, prášková, netoxická, potahová kompozice má být vyráběna a prodávána společností Colorcon, West Point, Pennsylvania 19486, pod-obchodním-označením-SURETERIC.

Vynález bude dále podrobněji objasněn na následujících příkladech provedení. Je však třeba uvést, že tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně určen přiloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

12 kg aspirinových jader (325 mg aspirinu na tabletu) se mělo potáhnout čirým spodním povlakem, vyrobeným z čiré potahové disperze OPADRY. Přes tento spodní povlak se měl nanést enterický povlak podle vynálezu a na něj zase pigmentovaný horní povlak, přičemž tento horní povlak byl vyroben z potahové disperze OPADRY II.

Čirá disperze OPADRY, pro vytvoření spodního povlaku v příkladu 1, se připravila vmísením 120 g čiré potahové kompozice OPADRY (formule YS-2-7013) do 1480,0 g deionizované vody za použití vrtulového mixéru, přičemž toto směšování, které vedlo ke vzniku suspenze pro spodní povlak, trvalo 45 až 60 minut. Suspenze pro spodní povlak obsahovala 7,5 hm./hm. celkového pevného podílu. Potahovou kompozici OPADRY vyrobila společnost Colorcon, West Point, Pennsylvania.

SURETERICKÁ suchá prášková kompozice podle vynálezu, použitá v tomto příkladu, se připravila důkladným smísením 24,00 g kapalného plastikačního činidla Citroflex triethylcitrátu s 876,00 g PVAP-T ve V-směčovači. Potom se do směsi PVAP-T a kapalného plastikačního činidla přidalo 113,52 g mastku, 40,80 g hydrogenuhličitanu sodného, 96,00 g PEG 3350, 21,60 g kyseliny stearové, 16,80 g alginátu sodného a 11,28 g oxidu křemičitého Cabosil EH5 a míchalo přibližně 10 minut. Směs se následně nechala projít drtičem a míchala dalších 10 minut.

Enterická suspenze podle vynálezu se připravila smísením 1200,0 g enterické suché práškové kompozice podle vynálezu s 6800,0 g deionizované vody ve směšovači, které trvalo přibližně 1 hodinu. Před přidáním enterické suché práškové kompozice podle vynálezu do vody se do 6800,0 g destilované vody vmísilo 12 g 10 % odpěňovacího roztoku FG-10. Enterická suspenze obsahovala celkem 15,0 % hm./hm. pevného podílu.

Pigmentovaná suspenze OPADRY II pro horní povlak se připravila vmísením 360,0 g pigmentové potahové kompozice OPADRY II (formule Y-22-13570) do 1 440,0 g destilované vody za použití lopatkového směšovače. Toto směšování trvalo 45 až 60 minut. Celkový pevný podíl v suspenzi pro horní povlak představoval 20 % hm./hm.. Pigmentovanou potahovou kompozici OPADRY II vyrobila společnost Colorcon, West Point, Pennsylvania.

Enterická suspenze se před nástřikem nechala projít sítí s velikostí ok 60 mesh.

12 kg aspirinových jader (352 mg aspirinu na tabletu) se umístilo do 60 cm pánve ACCELA-COTA, která měla čtyři směšovací mezistěny, čerpadlo Cole-Parmer Masterflex s dvěma čerpacími hlavami, rozvod Silicone 7015, dvě stříkací pistole Binks 605, kapalinové trysky 66SS a vzduchové uzávěry 66SH. Tyto tablety se nejprve opatřily spodním povlakem pomocí čiré suspenze OPADRY, následně enterickým povlakem pomocí enterické suspenze, připravené v příkladu 1 a následně horním povlakem pomocí pigmentované suspenze OPADRY II. Podmínky při nástřiku byly následující:

	Spodní povlak	Enterický povlak	Horní povlak
Hmotnost účinné složky (kg)	12	12	12
Průtok tekutiny (g/min)	60	70	60
Atomizační vzduch (MPa)	0,241	0,241	0,241
Teplota vzduchu (°C)			
Vstup	70	69	67
Výfuk	43	41	43
Rychlost otáčení pánve (ot/min)	15	15	15
Doba potahování (min)	27	114	30
Následné sušení	žádné	žádné	žádné
hm. % přírůstku	1	10	3

Takto potažené tablety se vyhodnotily za použití modifikované desintegrační metody U.S.P.. Při tomto vyhodnocování se ve fibrilátoru vylisovalo 50 tablet při 100 otáčkách. Potom se těchto 50 vylisovaných tablet umístilo do košíkové sestavy a ponořilo na jednu hodinu do roztoku simulujícího žaludeční šťávy. Košík se v uměle vytvořené žaludeční šťávě pohyboval směrem nahoru a dolů rychlostí přibližně 28 až 32 zdvihů za minutu.

Do košíkové sestavy se rovněž umístilo 50 nelisovaných tablet a ponořilo na jednu hodinu do roztoku simulujícího žaludeční šťávy. Košík se v uměle vytvořené žaludeční šťávě pohyboval směrem nahoru a dolů rychlostí přibližně 28 až 32 zdvihů za minutu.

Po vyjmutí z uměle vytvořené žaludeční šťávy se hodnotila celistvost tablet. Žádná z tablet nevykazovala známky praskání, nabobtnání nebo pukání.

Výsledky těchto testů jsou následující:

NELISOVANÉ TABLETY:	0 % PORUŠENÝCH
LISOVANÉ TABLETY:	0 % PORUŠENÝCH

U potažených tablet z příkladu 2 se rovněž provedl test rozpustnosti. Za použití U.S.P. zařízení I (košíky) se 6 tablet, potažených způsobem popsáním v tomto příkladu, umístilo do 0,1N HCl na dobu 2 hodin. Po dvou hodinách testu se do kyselinové fáze uvolnilo 0,31 %, zatímco oficiální požadavky umožňují maximálně 10 %. Šest tablet se následně umístilo do 6,8 fosfátového pufru a množství aspirinu, uvolněném v pufrové fázi, bylo v průběhu třiceti minut větší než 85 %, zatímco oficiálními požadavky vyžadují minimálně 80 % během 90 minut. Výsledky testů jsou vyneseny do grafu znázorněného na obrázku 1.

Příklad 2

12 kg jader Diclofenacu sodného (75 mg Diclofenacu sodného na tabletu) se mělo potáhnout čirým spodním povlakem vyrobeným z čiré potahové disperze OPADRY. Přes tento spodní povlak se měl nanést enterický povlak podle vynálezu a na něj zase čirý horní povlak, přičemž tento horní povlak byl vyroben z potahové disperze OPADRY. Jádra Diclofenacu sodného představují alkalický substrát, o kterém je známo, že se velmi špatně potahuje enterickými povlaky.

Čirá disperze OPADRY pro vytvoření spodního povlaku v příkladu 2 se připravila vmísením 120 g čiré potahové kompozice OPADRY --(formule, YS-2-7013) do 1480,0 g deionizované vody za použití vrtulového mixéru, přičemž toto směšování, které vedlo ke vzniku suspenze pro spodní povlak, trvalo 45 až 60 minut. Suspenze pro spodní povlak obsahovala 7,5 hm./hm. celkového pevného podílu. Potahovou kompozici OPADRY vyrobila společnost Colorcon, West Point, Pennsylvania.

SURETERICKÁ suchá prášková kompozice podle vynálezu použitá v tomto příkladu 2 se připravila důkladným smísením 24,00 g kapalného plastikačního činidla Citroflex triethylcitrátu s 876,00 g PVAP-T ve V-směšovači. Potom se do směsi PVAP-T a kapalného plastikačního činidla přidalo 113,52 g mastku, 40,80 g hydrogenuhličitanu sodného, 96,00 g PEG 3350, 21,60 g kyseliny stearové, 16,80 g alginátu sodného a 11,28 g oxidu křemičitého Cabosil EH5 a míchalo přibližně 10 minut. Směs se následně nechala projít drtičem a míchala dalších 10 minut.

Enterická suspenze podle vynálezu se připravila smísením 1200,0 g enterické suché práškové kompozice podle vynálezu do 6800,0 g deionizované vody ve směšovači, které trvalo přibližně 1 hodinu. Před přidáním enterické suché práškové kompozice podle vynálezu do vody se do 6800,0 gramů destilované vody vmísilo 12 g 10 % odpěňovacího roztoku FG-10. Enterická suspenze obsahovala celkem 15,0 % hm./hm. pevného podílu.

Enterická suspenze se před nástřikem nechala projít sítí s velikostí ok 60 mesh.

12 kg jader Diclifenacu sodného (75 mg Diclifenacu sodného na tabletu) se umístilo do 60 cm pánve ACCELA-COTA, která měla čtyři směšovací mezistěny, čerpadlo Cole-Parmer Masterflex s dvěmi čerpacími hlavami, rozvod Silicone 7015, dvě stříkací pistole Binks 605, kapalinové trysky 66SS a vzduchové uzávěry 66SH. Tyto tablety se nejprve opatřily spodním povlakem pomocí čiré suspenze OPADRY, následně enterickým povlakem pomocí enterické suspenze, připravené v příkladu 2 a následně horním povlakem pomocí suspenze OPADRY. Podmínky při nástřiku byly následující:

	Spodní povlak	Enterický povlak	Horní povlak
Hmotnost účinné složky (kg)	12	12	12
Průtok tekutiny (g/min)	60	70	60
Atomizační vzduch (MPa)	0,241	0,241	0,241
Teplota vzduchu (°C)			
Vstup	74	72	72
Výfuk	43	41	43
Rychlost otáčení pánve (ot/min)	15	15	15
Doba potahování (min)	27	114	30
Následné sušení	žádné	žádné	žádné
hm. % přírůstku	1	10	3

Takto potažené tablety se vyhodnotily za použití modifikované, desintegrační metody U.S.P.. Při tomto vyhodnocování se ve fibrilátoru vylisovalo 50 tablet

při 100 otáčkách. Potom se těchto 50 vylisovaných tablet umístilo do košíkové sestavy a ponořilo na jednu hodinu do roztoku simulujícího žaludeční šťávy. Košík se v uměle vytvořené žaludeční šťávě pohyboval směrem nahoru a dolů rychlostí přibližně 28 až 32 zdvihů za minutu.

Do košíkové sestavy se rovněž umístilo 50 nelisovaných tablet a ponořilo na jednu hodinu do roztoku simulujícího žaludeční šťávy. Košík se v uměle vytvořené žaludeční šťávě pohyboval směrem nahoru a dolů rychlostí přibližně 28 až 32 zdvihů za minutu.

Po vyjmutí z uměle vytvořené žaludeční šťávy se hodnotila celistvost tablet. Žádná z tablet nevykazovala známky praskání, nabobtnání nebo pukání.

Výsledky těchto testů jsou následující:

NELISOVANÉ TABLETY:	0 % PORUŠENÝCH
LISOVANÉ TABLETY:	0 % PORUŠENÝCH

Šest z 50 lisovaných tablet z testu, stanovujícího rozpustnost v uměle připravené žaludeční šťávě a šest z 50 nelisovaných tablet podrobených stejnému testu, se umístilo do košíkové sestavy ponořilo na jednu hodinu do uměle připravené intestinální šťávy. Košík se pohyboval směrem nahoru a dolů rychlostí 28 až 32 zdvihů za minutu. Všechny testované tablety se dezintegrovaly během 8 minut.

Příklady 3 až 93 dále ilustrují vynález, přičemž veškerá procenta znamenají hmotnostní procenta. V příkladech 3, 5 až 9, 11 až 21, 24, 27, 28, 32 až 44, 52, 61 a 62, se stejným způsobem jako v příkladech 1 a

2 složky jednotlivých formulací vzájemně smísí, vytvoří se z nich enterická potahová suspenze a aplikují se na tablety.

V příkladech 4, 10, 23, 29 až 32, 45 až 51, 53 až 60 a 80 až 93, se suché složky formulací vzájemně smísily za vzniku enterické suché práškové kompozice a z této suché práškové kompozice se posléze vytvořila enterická potahová suspenze, která se aplikovala na tablety stejným způsobem jako v příkladech 1 a 2.

V příkladech 22, 25, 26 a 63 až 79 se suché složky vzájemně smísily za vzniku suché práškové enterické kompozice, která se přidala do vody obsahující odpěňovadlo a kapalně plastikační činidlo.

SURÉTERICKÉ FORMULACE

Surový materiál	Př. 3	Př. 4	Př. 5	Př. 6	Př. 7	Př. 8	Př. 9	Př. 10	Př. 11
PVAP-T	65,00	81,00	75,00	68,00	73,00	73,00	73,00	67,00	75,00
Mastek 400	12,00	7,00	6,00	12,00	9,50	9,00	9,50	8,00	9,00
Kyselina stearová	2,60	0,00	2,60	2,60	1,80	1,60	1,80	1,50	0,00
Alginát sodný	1,80	1,30	1,40	1,60	1,00	2,00	1,40	1,40	1,50
PEG 3350	12,00	6,90	8,40	9,40	8,30	8,00	6,00	18,00	8,00
Citroflex-2	2,40	0,00	2,20	2,20	2,00	2,00	4,00	0,00	2,00
Hydrogenuhlíčitan sodný	3,00	3,50	3,40	3,20	3,40	3,40	3,40	3,20	3,40
Cabosil EH5	1,20	0,30	1,00	1,00	1,00	1,00	0,90	0,90	1,10
Celkem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

00.000

SURÉTERICKÉ FORMULACE

Surový materiál	Př. 12	Př. 13	Př. 14	Př. 15	Př. 16
PVAP-T	73,00	75,00	74,00	73,00	73,00
Mastek 400	8,40	9,00	9,00	8,90	8,90
Kyselina stearová	2,80	1,80	2,00	1,80	1,30
Alginát sodný	1,40	1,40	1,50	1,40	1,40
PEG 3350	8,00	7,80	8,00	8,00	8,00
Citroflex-2	2,00	2,20	2,00	2,00	2,00
Hydrogenuhlíčitan sodný	3,40		3,40	3,40	3,40
Hydroxid sodný		2,00			
Cabosil EH5	1,00	1,00	0,00	1,50	2,00
Celkem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

08.10.97

SURÉTERICKÉ FORMULACE											
Surový materiál	Př. 29	Př. 30	Př. 31	Př. 32	Př. 33	Př. 34	Př. 35				
PVAP-T	68,00	69,00	69,00	73,50	74,10	73,00	73,00				
Mastek 400	--	--	8,88	9,14	10,00	9,46	9,46				
Hydrát hliníku	10,30	8,65	--	--	--	--	--				
Kyselina stearová	2,80	1,90	1,76	1,72	1,80	1,80	1,80				
Alginát sodný	1,40	1,40	1,33	1,42	1,44	1,40	1,40				
PEG 3350	10,36	9,28	6,65	9,30	7,20	--	--				
Pluronic F68	--	--	3,00	--	--	--	--				
PEG 4000	--	--	--	--	--	--	8,00				
PEG 8000	--	--	--	--	--	--	--				
Citroflex-2	--	--	--	--	2,00	2,00	2,00				
Hydrogenuhlíčan sodný	--	--	--	--	--	3,40	3,40				
Uhlíčan sodný	--	--	--	4,00	2,50	--	--				
TSP 12H ₂ O	6,10	8,80	8,49	--	--	--	--				
Cabosil EH5	0,94	0,97	0,89	0,92	0,96	0,94	0,94				
Celkem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0				

3. 10. 97

SURÉTERICKÉ FORMULACE									
Surový materiál	Př. 17	Pigmentová směs		Př. 19	Př. 20	Př. 21			
PVAP-J	73,00	Surový materiál	Př. 18	--	--	--			
Mastek 400	9,46	Směs laků 1368	55,00	9,46	9,46	9,46			
Kyselina stearová	1,80	TiO ₂	20,00	1,80	1,80	1,80			
Alginát sodný	1,40	PEG3350	10,00	1,40	1,40	1,40			
PEG 3350	8,00	Citroflex-2	10,00	8,00	8,00	8,00			
Citroflex-2	2,00	Tween 80	3,00	2,00	2,00	2,00			
Hydrogenuhlíčitan sodný	3,40			3,40	3,40	3,40			
Cabosil EH5	0,94			0,94	0,94	0,94			
HPMCP	--			73,00	--	--			
HPMCAS	--			--	73,00	--			
CAP	--			--	--	73,00			
Celkem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0			

03.00.00

Surový materiál	Př. 18a	Př. 18b
Př. 17 Sureterický čirý	94,00	87,50
Př. 18 Pigmentová směs	6,00	12,50

08.10.97

Složky (%)	Př. 36	Př. 37	Př. 38	Př. 39	Př. 40	Př. 41	Př. 42	Př. 43	Př. 44
	15% pevné látky	15% pevné látky	15% pevné látky	15% pevné látky	15% pevné látky	15% pevné látky	15% pevné látky	15% pevné látky	205% pevné látky
PVAP-T	73	73,2	73,2	67,1	73	70,5	73	73	73
TALC	9,46	9,46	9,46	8,67	9,46	9,1	9,4	9,46	9,46
Kyselina stearová	1,8	1,8	1,8	1,65	1,8	1,74	1,8	1,8	1,8
Alginát sodný	1,4	1,4	1,4	1,3	1,4	1,35	1,4	1,4	1,4
Cabosil	0,94	0,94	0,94	0,86	0,94	0,9	0,94	0,94	0,94
Hydrogenuhlíčitan sodný	4	3,6	3,6	3,3	3,6	3,25	3,38	3,4	3,4
Citroflex	2,3	2,4	2,4	2	2,2	2,1	2,2	2	2
Mg oxid					0,4	0,36	0,38	0,2	0,2
PEG 3350	7,1	7,2	7,2	15,12	7,2	10,7	7,5	7,8	7,8
FG-10	1	1	1	1	1	1	1	1	1

09.10.97

SURÉTERICKÉ FORMULACE

Složky (%)	Př. 45	Př. 46	Př. 47	Př. 48	Př. 49	Př. 50	Př. 51	Př. 52	Př. 53	Př. 54	Př. 55
PVAP-J				68,03							
PVAP-T	74,79	71,15	66,56		69	68,1	69,02	68,3	69,73	68,3	71,15
Mastek	9,59	9,13					8,86	8,76	8,95	8,76	9,13
Hydroxid hlinitý			10,1	9,06	8,65	10,3					
Kyselina stearová	1,92	1,82	2,75		1,9	2,8	1,77	1,75	1,78	1,75	1,82
Alginát sodný	1,44	1,37	1,38	1,36	1,4	1,4	1,33	1,32	1,34	1,32	1,37
Cabosil	0,96	0,92	0,92	0,91	0,97	0,94	0,89	0,88	0,9	0,88	0,92
Fosforečnan sodný	4 ^(bezvodý)	8,75	8,12	9,3	8,8	6,1	8,49	8,4	8,58	8,4	8,75
Citroflex								4			
PVP									2	2	
PEG 3350	7,3	6,86	10,1	11,34	9,28	10,36	6,65	6,59	6,72	8,59	6,86
Pluronic F68							3				
FG-10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

03.00.00

SURÉTERICKÉ FORMULACE										
Složky (%)	Př. 56	Př. 57	Př. 58	Př. 59	Př. 60	Př. 61	Př. 62			
PVAP-T	68,03	72,6	73,55	74	73,5	73	73,2			
Mastek		8,54	7,64	9,1	9,14	9,46	9,46			
Hydroxid hlinitý	9,06									
Kyselina stearová		1,76	1,72	1,75	1,72	1,8	1,8			
Alginát sodný	1,36	1,4	1,43	1,42	1,42	1,4	1,4			
Cabosil	0,91	0,9	0,86	0,92	0,92	0,94	0,94			
Fosforečnan sodný	9,3	5	4,53							
Citroflex						2,3	2,4			
Hydrouhličitan sodný						4	3,6			
PEG 3350	9,34	8,6	9,07	9,3	9,3	7,1	7,2			
Uhličitan sodný				2,54	4					
Pluronic F68	2									
Mg oxid		1,2	1,2	0,97						
FG-10	1	1	1	1	1	1	1			

33 333

Složky (%)	Př. 63	Př. 64	Př. 65	Př. 66	Př. 67	Př. 68	Př. 69	Př. 70	Př. 71
PVAP-J					75,6			75,42	
PVAP-T	80,64	80,64	79,1	76,41		76,24	76,23		80
Mastek	10,33	10,33	10,15	9,78	9,7	9,77	9,77	9,67	8
Kyselina stearová	2,06	2,06	2,02	1,96	1,94	1,95	1,95	1,93	
Alginát sodný	1,54	1,54	1,52	1,47	1,46	1,47	1,46	1,45	1,92
Cabosil	1,04	1,04	1,01	0,98	0,97	0,97	0,98	0,97	
Fosforečnan sodný	4,39 (bezvodý)	4,39 (bezvodý)	6,2	9,4	10,33	9,6	9,61	10,56	10,08
Citroflex	10,9	10,9	10,7	10,32			10,29	11,09	
Glyceryltriacetát					10,36	10,29			10,08
FG-10	1	1	1	1	1	1	1	1	1

33 1093

Složky (%)	Př. 72	Př. 73	Př. 74	Př. 75	Př. 76	Př. 77	Př. 78	Př. 79	Př. 80
PVAP-J		79,69							
PVAP-T	80,11		80,6	80,73	80,64	72,8	73,45	80	70,92
Mastek	10,27	10,22	10,27	10,32	10,33	9,31	9,41	8	10
Kyselina stearová	2,05	2,04	2,05	2,07	2,06	1,86	1,88		
Alginát sodný	1,54	1,53	1,5	1,55	1,54	1,4	1,48	1,92	1,42
Cabosil	1,03	1,02	1,03	1,04	1,04	0,93	0,95		
Fosforečnan sodný	5 (bezvodý)	5,5 (bezvodý)	4,5 (bezvodý)	4,29 (bezvodý)	4,39	3,87	3,9	10,08	8,72
PEG 3350									8,94
Pluronic F68									
Citroflex								10,08	
Glyceryltriacetát	10,81	11,95	10,87	10,9	10,9	9,83	8,93		
FG-10	1	1	1	1	1	1	1	1	1

00 00 00

Složky	Př. 90	Př. 91	Př. 92	Př. 93
PVAP-T	70,13	69,35	66,98	69,35
Mastek	8	9	10	9
Kyselina stearová	1	1,5	2	0,5
Alginát sodný	1,4	1,39	1,34	1,39
Cabosil	0,5	0,75	0	0,25
Fosforečnan sodný	8,63	8,53	8,24	8,53
PEG 3350	8,84	8,74	8,44	8,74
Pluronic F68	1,5	0,75	3	2,25š
FG-10	1	1	1	1

08.00.93

Procento pevného podílu v enterických potahových suspenzích podle vynálezu se pohybuje přibližně od 10 hm. % do 30 hm. % a výhodně přibližně od 12 % do 20 %.

Je výhodné, ale nikoliv nezbytné, opatřit tabletu, potaženou způsobem podle vynálezu, ještě spodním nebo vrchním potahem, jak tomu bylo v příkladech 1 resp. 2. Je výhodné pokud jak spodní, tak vrchní povlak tvoří 1 až 10 hm. % tablety v závislosti na velikosti, hmotnosti a tvaru tablety. Malá tableta zpravidla vyžaduje, aby spodní nebo vnější povlak měl vyšší hmotnostní procentické zastoupení než větší tableta.

Enterický povlak podle vynálezu zpravidla tvoří více než 6 hm. % tablety a výhodně 8 až 12 hm. % tablety v závislosti na velikosti, hmotnosti a tvaru tablety. Malá tableta vyžaduje, aby povlak představoval větší procentické zastoupení, než větší tableta. Tablety, potažené potahovou suspenzí podle vynálezu mají intestinálně rozpustný povlak, který je nerozpustný v trávicích šťávách žaludku.

Pokud by se při přípravě enterické povlakové suspenze podle vynálezu vynechalo přidání odpěňovacího činidla, došlo by v průběhu vměšování suchých přísad do vody k zabudování vzduchových bublin do připravované suspenze. Vzduchové bubliny, pokud jsou přítomny v potahovací suspenzi, mohou během nástřiku na tabletové substráty tvořit ve fóliovém povlaku důlky, které mohou způsobit poškození enterického fóliového povlaku. Kromě toho některá alkalizační činidla, například hydrogenuhličitán sodný, jsou šumivé a jejich vměšování do vody při přípravě enterické potahové suspenze může

vést k vytvoření dalších vzduchových bublin v této suspenzi. Kromě toho alginát sodný má tendenci udržovat pěnu nebo bubliny, vytvořené v enterické potahové suspenzi. Odpěňovací činidlo brání zabudování vzduchových bublin do enterické potahové suspenze tím, že způsobuje její popraskání.

Enterický povlak podle vynálezu poskytuje zlepšení fóliových vlastností oproti vlastnostem známých enterických fóliových povlaků na bázi vodné enterické suspenze. Povlak podle vynálezu má například v porovnání se známými povlaky na bázi vodných enterických potahových suspenzí lepší adhezi, pružnost, není tolik křehký a má podstatně nižší modul elasticity. Kromě toho, příprava vodné enterické potahové suspenze podle vynálezu za použití suché, práškové enterické kompozice podle vynálezu, vyžaduje pouze dva provozní kroky, tj. vmísení odpěňovacího činidla do vody a následné vmísení enterické práškové kompozice do směsi odpěňovadla a vody.

Porovnání sureterického systému podle vynálezu s dalšími enterickými vodnými systémy je patrné z následující tabulky.

	SURÉTERICKÝ	EUDRAGIT	AQUATERICKÝ	COATERICKÝ
PŘÍPRAVNÉ KROKY	Smísení prá- šku a odpě- ňovadla s vodou	Smísení plastikačníc o činidla, odpěňovadla a mastku s disperzí	Smísení prá- šku, plasti- kačního či- nidla a Tweenu 80 s vodou	Smísení prá- šku odpěňo- vadla a amo- niaku s vo- dou
POČET PŘÍPRAVNÝCH KROKŮ	2	3	3	3
DOBA PŘÍPRAVY	45-60 min	60 min	90-110 min.	60 min
PROVOZNÍ PROBLÉMY	1. Lehká lepivost	1. Lepivost, 2. Rychlé u- sazení vyso- kého procen- ta mastku 3. Sklon k zacpávání trysky pis- tole	1. Šedesáti- minutové ná- sledné suše- ní	1. Lepivost 2. Nepříjem- ná práce s amoniakem

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice, použitelná při přípravě vodné enterické potahové suspenze, která může být použita při potahování farmaceutických tablet apod., v y z n a č e n á t í m, že obsahuje

polymer, tvořící enterickou fólii;

látku, redukující lepivost;

viskozitní modifikační činidlo; a

alkalizační činidlo.

2. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že dále zahrnuje plastikační činidlo.

3. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že dále zahrnuje mazivo.

4. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že dále zahrnuje činidlo redukující spékání.

5. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že dále zahrnuje kapalně plastikační činidlo.

6. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že dále zahrnuje pigment.

7. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že polymerem tvořícím enterickou fólii je PVAP-T (titanizovaný polyvinylacetátftalát), PVAP-J (polyvinylacetátftalát, který byl zpracován v tryskovém mlýnu), HPMCP (ftalát hydroxypropylmethylecelulózy), HPMCAS (acetátsukcinát hydroxypropylmethylcelulózy) nebo CAP (acetátftalát celulózy).

8. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že polymer tvoří přibližně 55 % až 85 % hmotnosti kompozice.

9. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že polymer tvoří přibližně 65 % až 81 % hmotnosti kompozice.

10. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že látkou redukující lepivost je mastek, hydroxid hlinitý nebo jejich směsi.

11. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že látka redukující lepivost tvoří přibližně 5 % až přibližně 15 % hmotnosti kompozice.

12. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že látka redukující lepivost tvoří přibližně 6 % až přibližně 12 % hmotnosti kompozice.

13. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že viskozitním modifikačním činidlem je alginát sodný, hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), hydroxyethylcelulóza (HEC), natriumkarboxymethylcelulóza (natrium CMC), polyvinylpyrrolidon (PVP), Konjaková moučka, karagenan, xantanová guma, další hydrofilní polymery nebo jejich směsi.

14. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á

t í m, že viskozitní modifikační činidlo tvoří přibližně 0,5 % až přibližně 7 % hmotnosti kompozice.

15. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že viskozitní modifikační činidlo tvoří přibližně 1 % až přibližně 6 % hmotnosti kompozice.

16. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že alkalizačním činidlem je hydrogenuhličitan, uhličitan, fosforečnan nebo hydroxid sodný nebo draselný, uhličitan hořečnatý, hydroxid hořečnatý, uhličitan amonný, hydrogenuhličitan amonný, oxid hořečnatý, hydroxid vápenatý nebo jejich směsi.

17. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že alkalizační činidlo tvoří přibližně 1 % až přibližně 15 % hmotnosti kompozice.

18. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že alkalizační činidlo tvoří přibližně 1,5 % až přibližně 12 % hmotnosti kompozice.

19. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 2, v y z n a č e n á t í m, že pevným plastikačním činidlem je polyethylenglykol mající molekulovou hmotnost 1 500 až 8 000, nebo Pluronic F86.

20. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 2, v y z n a č e n á t í m, že pevné plastikační činidlo tvoří přibližně 1 % až přibližně 20 % hmotnosti kompozice.

21. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 2, v y z n a č e n á t í m, že pevné plastikační činidlo tvoří přibližně 1 % až přibližně 18 % hmotnosti kompozice.

22. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 3, v y z n a č e n á t í m, že mazivem je kyselina stearová.

23. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 3, v y z n a č e n á t í m, že mazivo tvoří více než 0 % a přibližně až 3 % hmotnosti kompozice.

24. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 4, v y z n a č e n á

t í m, že činidlem redukujícím spékavost je oxid křemičitý.

25. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 4, v y z n a č e n á t í m, že činidlo redukující spékavost tvoří více než 0 % až přibližně 2 % hmotnosti kompozice.

26. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 4, v y z n a č e n á t í m, že činidlo redukující spékavost tvoří více než 0 % až přibližně 1,5 % hmotnosti kompozice.

27. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m, že kapalným plastikačním činidlem je triethylcitrát, glyceryltriacetát, acetyltriethylcitrát, dibutylsebakát, diethylftalát, polyethylenglykol 400, glycerol, ricinový olej nebo jejich směsi.

28. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 5, v y z n a č e n á t í m, že kapalinové plastikační činidlo tvoří více než 0 % a přibližně až 6 % hmotnosti kompozice.

29. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 6, v y z n a č e n á t í m, že pigmentem je směs laků s plastikačním činidlem, FD&C a D&C laky, oxid titaničitý nebo neprůhledné fóliové potahové kompozice OPADRY.

30. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 6, v y z n a č e n á t í m, že pigment tvoří více než 0 % a přibližně až 25 % hmotnosti kompozice.

31. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 6, v y z n a č e n á t í m, že pigment tvoří více než 0 % a přibližně až 15 % hmotnosti kompozice.

32. Netoxická, jedlá, fóliová, potahová, suchá, prášková kompozice podle nároku 2, v y z n a č e n á t í m, že dále zahrnuje mazivo, činidlo redukující spékání, kapalně plastikační činidlo a pigment, přičemž

polymerem tvořícím enterickou fólii je PVAP-T (titanizovaný polyvinylacetátftalát), PVAP-J (polyvinylacetátftalát, který byl zpracován v tryskovém mlýnu), HPMCP (ftalát hydroxypropylmethylecelulózy), HPMCAS (acetátsukcinát hydroxypropylmethylcelulózy) nebo CAP (acetátftalát celulózy);

polymer tvoří přibližně 65 % až 81 % hmotnosti kompozice;

látkou redukující lepivost je mastek, hydroxid hlinitý nebo jejich směsi;

látkou redukující lepivost tvoří přibližně 6 % až přibližně 12 % hmotnosti kompozice;

viskozitním modifikačním činidlem je alginát sodný, hydroxypropylmethylelulóza (HPMC), hydroxyethylcelulóza (HEC), natriumkarboxymethylelulóza (natrium CMC), polyvinylpyrrolidon (PVP), Konjaková moučka, karagenan, xantanová guma, další hydrofilní polymery nebo jejich směsi;

viskozitní modifikační činidlo tvoří přibližně 1 % až přibližně 6 % hmotnosti kompozice;

alkalizačním činidlem je hydrogenuhlitan, uhlitan, fosforečnan nebo hydroxid sodný nebo draselný, uhlitan hořečnatý, hydroxid hořečnatý, uhlitan amonný, hydrogenuhlitan amonný, oxid hořečnatý, hydroxid vápenatý nebo jejich směsi;

alkalizační činidlo tvoří přibližně 1,5 % až přibližně 12 % hmotnosti kompozice;

pevným plastikačním činidlem je polyethylenglykol 3350, polyethylenglykol 1800, polyethylenglykol 4000 nebo polyethylenglykol 8000;

pevné plastikační činidlo tvoří přibližně 1 % až přibližně 18 % hmotnosti kompozice;

mazivem je kyselina stearová;

mazivo tvoří více než 0 % a přibližně až 3 % hmotnosti kompozice;

čínidlem redukujícím spékavost je oxid křemičitý;

čínidlo redukující spékavost tvoří více než 0 % až přibližně 1,5 % hmotnosti kompozice;

kapalným plastikačním čínidlem je triethylcitrát, glyceryltriacetát, acetyltriethylcitrát, dibutylsebakát, diethylftalát, polyethylenglykol 400, glycerol, ricinový olej nebo jejich směsi;

kapalinové plastikační čínidlo tvoří více než 0 % a přibližně až 6 % hmotnosti kompozice;

pigmentem je směs laků s plastikačním čínidlem, FD&C a D&C laky, oxid titaničitý nebo neprůhledné fóliové potahové kompozice OPADRY;

pigment tvoří více než 0 % a přibližně až 15 % hmotnosti kompozice.

33. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze, použitelná při potahování farmaceutických tablet apod., v y z n a č e n á t í m, že obsahuje

polymer, tvořící enterickou fólii;

čínidlo, redukující lepivost;

viskozitní modifikační čínidlo;

alkalizační čínidlo;

plastikační čínidlo;

odpěňovadlo; a

vodu.

34. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že plastikačním činidlem je pevné plastikační činidlo, kapalně plastikační činidlo nebo jejich kombinace.

35. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že dále obsahuje mazivo.

36. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že dále obsahuje činidlo redukující spékavost.

37. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že dále obsahuje pigment.

38. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že polymerem, tvořícím enterickou fólii je PVAP-T (titanizovaný polyvinylacetátftalát), PVAP-J (polyvinylacetátftalát, který byl zpracován v tryskovém mlýnu), HPMČP (ftalát hydroxypropylmethylecelulózy),

HPMCAS (acetátsukcinát hydroxypropylmethylcelulózy)
nebo CAP (acetátftalát celulózy).

39. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová
suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m,
že polymer tvoří přibližně 55 % až 90 % hmotnosti
bezvodých složek suspenze.

40. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová
suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m,
že polymer tvoří přibližně 65 % až 81 % hmotnosti
bezvodých složek suspenze.

41. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová
suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m,
že látkou redukující lepivost je mastek hydroxid
hlinitý nebo jejich směsi.

42. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová
suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m,
že látka redukující lepivost tvoří přibližně 5 % až
přibližně 15 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

43. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová
suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m,
že látka redukující lepivost tvoří přibližně 6 % až
přibližně 12 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

44. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že viskozitním modifikačním činidlem je alginát sodný, hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), hydroxyethylcelulóza (HEC), natriumkarboxymethylcelulóza (natrium CMC), polyvinylpyrrolidon (PVP), Konjaková moučka, karagenan, xantanová guma, další hydrofilní polymery nebo jejich směsi.

45. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že viskozitní modifikační činidlo tvoří přibližně 0,5 % až přibližně 7 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

46. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že viskozitní modifikační činidlo tvoří přibližně 1 % až přibližně 6 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

47. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že alkalizačním činidlem je hydrogenuhličitan, uhličitan, fosforečnan nebo hydroxid sodný nebo draselný, uhličitan hořečnatý, hydroxid hořečnatý, uhličitan amonný, hydrogenuhličitan amonný, oxid hořečnatý, hydroxid vápenatý nebo jejich směsi.

48. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze, podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že alkalizační činidlo tvoří přibližně 1 % až přibližně 15 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

49. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že alkalizační činidlo tvoří přibližně 1,5 % až přibližně 12 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

50. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 34, v y z n a č e n á t í m, že pevným plastikačním činidlem je polyethylenglykol, mající molekulovou hmotnost 1 500 až 8 000, nebo Pluronic F86.

51. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 34, v y z n a č e n á t í m, že pevné plastikační činidlo tvoří přibližně 1 % až přibližně 20 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

52. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 34, v y z n a č e n á t í m, že pevné plastikační činidlo tvoří přibližně 1 % až přibližně 18 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

53. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 35, v y z n a č e n á t í m, že mazivem je kyselina stearová..

54. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 35, v y z n a č e n á t í m, že mazivo tvoří více než 0 % a přibližně až 3 % hmotností bezvodých složek suspenze.

55. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 36, v y z n a č e n á t í m, že činidlem redukujícím spékavost je oxid křemičitý.

56. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 36, v y z n a č e n á t í m, že činidlo redukující spékavost tvoří více než 0 % až přibližně 2 % hmotností bezvodých složek suspenze.

57. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 36, v y z n a č e n á t í m, že činidlo redukující spékavost tvoří více než 0 % až přibližně 1,5 % hmotností bezvodých složek suspenze.

58. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 34, v y z n a č e n á t í m, že kapalným plastikačním činidlem je triethylcitrát, glyceryltriacetát, acetyltriethylcitrát,

dibutylsebakát, diethylftalát, polyethylenglykol 400, glycerol, ricinový olej nebo jejich směsi.

59. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 34, v y z n a č e n á t í m, že kapalinové plastikační činidlo tvoří více než 0 % a přibližně až 6 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

60. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 34, v y z n a č e n á t í m, že kapalinové plastikační činidlo tvoří přibližně 5 % až 20 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

61. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 37, v y z n a č e n á t í m, že pigmentem je směs laků s plastikačním činidlem, FD&C a D&C laky, oxid titaničitý nebo neprůhledné fóliové potahové kompozice OPADRY.

62. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 37, v y z n a č e n á t í m, že pigment tvoří více než 0 % a přibližně až 25 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

63. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 37, v y z n a č e n á t í m,

že pigment tvoří více než 0 % a přibližně až 15 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

64. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že odpěňovadlem je odpěňovadlo na bázi silikonu.

65. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že odpěňovadlo tvoří přibližně 0,1 % až 5 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

66. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 33, v y z n a č e n á t í m, že odpěňovadlo tvoří přibližně 0,5 % až 5 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

67. Netoxická, jedlá, vodná, enterická potahová suspenze podle nároku 34, v y z n a č e n á t í m, že dále zahrnuje mazivo, činidlo redukující spékání a pigment, přičemž

polymerem tvořícím enterickou fólii je PVAP-T (titanizovaný polyvinylacetátftalát), PVAP-J (polyvinylacetátftalát, který byl zpracován v tryskovém mlýnu), HPMCP (ftalát hydroxypropylmethylecelulózy), HPMCAS (acetátsukcinát hydroxypropylmethylcelulózy) nebo CAP (acétátftalát celulózy);

polymer tvoří přibližně 65 % až 81 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

látkou redukující lepivost je mastek, hydroxid hlinitý nebo jejich směsi;

látkou redukující lepivost tvoří přibližně 6 % až přibližně 12 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

viskozitním modifikačním činidlem je alginát sodný, hydroxypropylmethylelulóza (HPMC), hydroxyethylcelulóza (HEC), natriumkarboxymethylcelulóza (natrium CMC), polyvinylpyrrolidon (PVP), Konjaková moučka, karagenan, xantanová guma, další hydrofilní polymery nebo jejich směsi;

viskozitní modifikační činidlo tvoří přibližně 1 % až přibližně 6 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

alkalizačním činidlem je hydrogenuhličitan, uhličitan, fosforečnan nebo hydroxid sodný nebo draselný, uhličitan hořečnatý, hydroxid hořečnatý, uhličitan amonný, hydrogenuhličitan amonný, oxid hořečnatý, hydroxid vápenatý nebo jejich směsi;

alkalizační činidlo tvoří přibližně 2 % až přibližně 14 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

pevné plastikační činidlo tvoří přibližně 5 % až přibližně 20 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

pevným plastikačním činidlem je polyethylenglykol 1500, polyethylenglykol 3350, polyethylenglykol 4000, polyethylenglykol 8000 nebo Pluronic F86;

kapalným plastikačním činidlem je triethylcitrát, glyceryltriacetát, acetyltriethylcitrát, dibutylsebakát, diethylftalát, polyethylenglykol 400, glycerol, ricinový olej nebo jejich směsi;

mazivem je kyselina stearová;

mazivo tvoří více než 0 % a přibližně až 3 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

činidlem redukujícím spékavost je oxid křemičitý;

činidlo redukující spékavost tvoří více než 0 % až přibližně 1,5 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

pigmentem je směs laků s plastikačním činidlem, FD&C a D&C laky, oxid titaničitý nebo neprůhledné fóliové potahové kompozice OPADRY;

pigment tvoří více než 0 % a přibližně až 15 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

odpěňovadlem je odpěňovadlo na bázi křemíku;

odpěňovadlo tvoří přibližně 0,5 % až 5 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

68. Způsob potahování substrátů, jakými jsou farmaceutické tablety apod., enterickým fóliovým potahem v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje vmísení odpěňovadla do vody; vmísení polymeru tvořícího enterickou fólii, činidla redukujícího lepivost, viskozitního modifikačního činidla, alkalizačního činidla a plastifikačního činidla do vody za vzniku vodné enterické potahové suspenze, aplikování této

vodné enterické potahové suspenze na substráty za vzniku enterického fóliového povlaku na substrátech a sušení enterického fóliového povlaku na zmíněných substrátech.

69. Způsob podle nároku 68, v y z n a č e n ý t í m, že dále zahrnuje vmísení maziva do vody.

70. Způsob podle nároku 68, v y z n a č e n ý t í m, že dále zahrnuje vmísení činidla redukujícího spékavost do vody.

71. Způsob podle nároku 68, v y z n a č e n ý t í m, že dále zahrnuje vmísení pigmentu do vody.

72. Způsob podle nároku 68, v y z n a č e n ý t í m, že dále zahrnuje vmísení maziva, činidla redukujícího spékání a pigmentu do vody, přičemž

polymerem tvořícím enterickou fólii je PVAP-T (titanizovaný polyvinylacetátftalát), PVAP-J (polyvinylacetátftalát, který byl zpracován v tryskovém mlýnu), HPMCP (ftalát hydroxypropylmethylecelulózy), HPMCAS (acetátsukcinát hydroxypropylmethylecelulózy) nebo CAP (acetátftalát celulózy),

polymer tvoří přibližně 65 % až 81 % hmotnosti bezvodých složek suspenze,

látkou redukující lepivost je mastek, hydroxid hlinitý nebo jejich směsi;

látko redukující lepivost tvoří přibližně 6 % až přibližně 12 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

viskozitním modifikačním činidlem je alginát sodný, hydroxypropylmethyleelulóza (HPMC), hydroxyethylcelulóza (HEC), nátriumkarboxymethylcelulóza (nátrium CMC), polyvinylpyrrolidon (PVP), Konjaková moučka, karagenan, xantanová guma, další hydrofilní polymery nebo jejich směsi;

viskozitní modifikační činidlo tvoří přibližně 1 % až přibližně 6 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

alkalizačním činidlem je hydrogenuhlitan, uhlitan, fosforečnan nebo hydroxid sodný nebo draselný, uhlitan hořečnatý, hydroxid hořečnatý, uhlitan amonný, hydrogenuhlitan amonný, oxid hořečnatý, hydroxid vápenatý nebo jejich směsi;

alkalizační činidlo tvoří přibližně 1,5 % až přibližně 12 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

plastikačním činidlem je pevné plastikační činidlo, kapalné plastikační činidlo nebo jejich kombinace;

pevné plastikační činidlo tvoří přibližně 5 % až přibližně 20 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

pevným plastikačním činidlem je polyethylenglykol 1500, polyethylenglykol 3350,

polyethylenglykol 4000, polyethylenglykol 8000 nebo Pluronic F86;

kapalným plastikačním činidlem je triethylcitrát, glyceryltriacetát, acetyltriethylcitrát, dibutylsebakát, diethylftalát, polyethylenglykol 400, glycerol, ricinový olej nebo jejich směsi;

mazivem je kyselina stearová,

mazivo tvoří více než 0 % a přibližně až 3 % hmotnosti bezvodých složek suspenze,

činidlem redukujícím spékavost je oxid křemičitý;

činidlo redukující spékavost tvoří více než 0 % až přibližně 1,5 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

pigmentem je směs laků s plastikačním činidlem, FD&C a D&C laky, oxid titaničitý nebo neprůhledné fóliové potahové kompozice OPADRY;

pigment tvoří více než 0 % a přibližně až 15 % hmotnosti bezvodých složek suspenze;

odpěňovadlem je odpěňovadlo na bázi silikonu;

odpěňovadlo tvoří přibližně 0,5 % až 5 % hmotnosti bezvodých složek suspenze.

Zastupuje:

Obrázek 1 Vzorec X-08314/Svrchní plášť Y-22-13570
 Substrát: 35 mg aspirinových jader
 Rozpouštění: U.S.P. Způsob I uvolňování z prodlevou

