

707/91

17050
59588

Szabályozott hatóanyagleadású készítmény és eljárás előállítására

VECTORPHARMA INTERNATIONAL S.p.A., Trieszt, Olaszország

A bejelentés napja: 1991. 03. 05.

Elsőbbsége: 1990. 03. 06. (19571 A/90) Olaszország

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

A találmány szabályozott hatóanyagleadású gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó térhálósított nemionos polimer részecskékre felvitt hatóanyagot tartalmaznak, és ezeket vagy a hatóanyag oldattal való duzzasztás útján, vagy nagyenergiájú együtt őrlési módszerekkel állítjuk elő.

A hatóanyaggal töltött részecskéket polimer filmmel vonják be, amelyek a hatóanyag felszabadulást szabályozzák, és így készített hatóanyagleadású készítmények (24 órán túli leadást biztosító készítmények is) állíthatók elő a nagy biohosszú élettartam mellett.

J. M.

707/91

17258

59588

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

Budapest

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY -

A

MSZ05: AGIK 9/16
AGIK 9/22
AGIK 47/30

Szabályozott hatóanyagleadású készítmény és eljárás előállítására
VECTORPHARMA INTERNATIONAL S.p.A., Trieszt, Olaszország

Feltalálók:

CARLI Fabio,

Trieszt,

COLOMBO Italo,

Inzago,

RABAGLIA Leonardo,

Parma,

Olaszország

A bejelentés napja: 1991. 03. 05.

Elsőbbsége: 1990. 03. 06. (19571 A/90) Olaszország

71967-1770-SZŐ/KmO

A találmány tárgyát szabályozott hatóanyagleadású gyógyászati készítmények képezik, amelyekben a vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó polimer részecskék a hatóanyaggal vannak töltve, és ezeket polimer film vonja be. A találmány tárgyát képezi a készítmények előállítására szolgáló eljárás is.

Az orálisan alkalmazott gyógyszerek gyakran rosszul abszorbeálódnak, és ennek következtében alacsony a vérben a szintjük. Ez a probléma főként akkor merül fel, ha hosszú időn keresztül, 12 vagy 24 órán keresztül hatóanyag szabaddá válás szükséges. Ilyen vonatkozásban ismertek szabályozott hatóanyagleadású készítmények, amelyekkel a rosszul oldódó hatóanyagoknak a vérben való szintjét megnövelik, de ezek sok esetben a gyógyászatban nem alkalmazhatók.

A 8 770 043 számú ausztrál szabadalmi leírás dihidropiridinszármazékoknak (vízben oldhatatlanok) félszilárd vagy folyékony nemionos felületaktív anyagokban készített diszperzióit és oldatait ismerteti. A diszperziók javított biohosszáférhetőséget eredményeznek. A szabályozott hatóanyagleadást úgy érik el, hogy a diszperziókat gélesedő mátrixokba viszik be, ezek a mátrixok hidrofil polimerekből állnak, így például lehetnek hidroxipropil-metil-cellulóz alapúak.

A 2 159 714 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás szteroid hatóanyagokat ismertet, amelyeknek vízdoldhatósága 1/5000 tömegrészénél kisebb, és ezeket inert magokra szórják vízdoldható polimer kötőanyaggal képzett szuszpenziók vagy oldatok formájában. Ezután a hatóanyaggal töltött magokon szabályozott hatóanyagleadású polimer filmeket alkalmaznak. Az abszorpció

megnövekedését azáltal érik el, hogy a hatóanyagrészecskéket mikronizálják, és a felszórásra kerülő szuszpenzióba felületaktív nedvesítőszereket visznek be.

A 2 643 004, 3 320 583 számú német szövetségi köztársaságbeli és 78 439 számú európai közrebocsátási irat szerint térhálósított polivinil-pirrolidonra visznek fel rosszul oldódó hatóanyagokat oldószerben való duzzasztással.

A 2 153 676 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás szerint térhálósított polivinil-pirrolidonra viszik a hatóanyagot, a hatóanyag és a térhálósított polimer elegyének a melegítésével.

A 2 153 678 számú nagy-britanniai közrebocsátási irat szerin

t

a hatóanyag és térhálósított polimer elegyét nagy energiájú őrlőberendezésekben való együttőrléssel dolgozzák fel, és érik el a jobb abszorpciót.

A jelen találmány feltalálói további két eljárást dolgoztak ki rosszul oldódó hatóanyagoknak térhálósított hidrofil polimereken való aktiválására, ahol a polimerek vízben oldhatatlanok, de vízben duzzadó (22 336 A/88 és 22 770 A/88 számú olasz bejelentések).

Az előzőekben ismertetett rendszerek, amelyek hidrofil térhálósított polimerekre felvitt hatóanyagokat tartalmaznak, mind nagy oldékonyságot és feloldódási sebességet biztosítanak, de ugyanakkor a hatóanyag szabadrá válásának az ideje rendkívül rövid.

A 870 738 számú szaud-arábiai szabadalmi leírás (232 155 számú európai közrebocsátási irat) olyan rendszert ismertet, amelyben a térhálósított polivinil-pirrolidont a hatóanyagnak és

lineáris polivinil-pirrolidonnak az oldatával töltik meg, és ezt a terméket azután gélesedő polimerrel keverik össze. Az elegyet granulálják, vagy egyéb segédanyagok hozzáadása után sajtolják.

A 729 827 számú belga szabadalmi leírás olyan rendszereket ismertet, amelyek 0,1 és 1 mm közötti szemcseméretű ioncserélő gyanták részecskéit vagy granulátumait tartalmazzák, amelyeket bevonó berendezésben át nem eresztő polimerrel vontak be.

A 4 221 778 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és 171 528 számú európai közrebocsátási irat ionos hatóanyagokkal töltött ioncserélő gyantákat ismertet, ezeket poli-etilén-glikollal vagy glicerinnel előkezelik, majd fluidizált ágyban polimer filmmel vonják be.

A 294 103 számú európai közrebocsátási irat eljárást ismertet, amely szerint ioncserélő gyantákat a polimer részecskének (5 és 1000 nm közötti méretűek) a bevonó polimer oldatában való diszpergálással vonnak be, ezt követően fázis-elválasztást vagy porlasztva szárítást végeznek.

A 4 795 644 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás olyan ioncserélő gyanta részecskéket ismertet, amelyekre polimer film tartalmú vízoldható anyagokat, így alkálifém sókat vagy cukrokat visznek fel, amelyek pórusok kialakítására képesek.

Az előzőekben leírtak alapján nyilvánvaló, hogy a szabályozott hatóanyag leadás a polimer mikrorészecskéken lerakódott polimer membrán hatása, és a gyanta és a hatóanyag közötti ionos kölcsönhatás közötti szinergetikus hatáson alapul.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó nemionos polimer részecskékre felvitt ható-

anyagok szabaddá válása megnyújtható több órára is, ha a hatóanyaggal töltött részecskéket késleltető hatású lineáris polimer filmmel vonjuk be.

A találmányunk tárgyát ennek megfelelően szabályozott hatóanyagleadású készítmények képezik, amelyben a hatóanyagot térhálósított polimerre visszük fel, és ezeket polimer filmmel vonjuk be, találmányunk magában foglalja ezeknek a készítményeknek az előállítását és a gyógyászati készítményeket.

A találmányunk szerinti rendszer előállítására szolgáló eljárás lényegében a következő lépéseket foglalja magában:

1) a vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó polimer részecskéknél a kívánt hatóanyaggal való feltöltése a hatóanyag oldattal való duzzasztás, majd szárítás útján, vagy pedig nagy energiájú berendezésben együtt való őrlés útján;

2) az 1 és 200 μm közötti töltött polimer részecskéknél a szuszpendálása fluidizált ágyas berendezésben levegő áramban, majd a részecskéknél a bevonó polimer oldattal való beszórása, majd ebben a berendezésben vagy más eljárással történő szárítása;

3) a hatóanyaggal töltött polimer részecskék méretének a növelése nedves vagy száraz granulálással 100 és 1000 μm közötti homogén méretre, majd a 2) pont alatt leírtakkal azonos módon történő bevonása.

A bevont polimer részecskék mérete 10 és 1500 μm közötti, előnyösen 100 és 1000 μm közötti.

A leírtak szerint előállított szabályozott hatóanyag leadású rendszer a hatóanyagot kívánságnak megfelelően néhány

órától 24 - 48 óráig terjedő idő alatt adja le. A polimer részecskékre vitt hatóanyag termodinamikailag aktív állapotban van, azaz amorf, vagy rendkívül kis méretű kristályos anyag (nanokristályos).

A találmányunk szerinti eljárást két lépésben folytathatjuk le a következők szerint:

1. lépés

A hatóanyagot a vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó térhálósított polimer részecskékre (vagy kettő vagy több ilyen polimer elegyére) ismert módon visszük fel, így például

1a) A hatóanyagot megfelelő oldószerben oldjuk, és bizonyos térfogatnyi oldatot megadott mennyiségű polimerre szórunk fel, az oldatnak a polimerhez viszonyított tömegarányát, a polimer duzzadó kapacitásának és az oldat hatóanyag koncentrációjának figyelembevételével választjuk meg. A felszórást bármely megfelelő berendezésben lefolytathatjuk, így például folyamatosan kevert reaktorban, állandó forgás közben forgó rendszerű bepárló berendezésben, enyhe keveréssel mozsárban, vagy fluidizált ágyban polimerrel, amelyet levegőárammal tartunk szuszpendált állapotban.

A kapott terméket ezután ugyanabban a berendezésben vagy más megfelelő berendezésben szárítjuk.

1b) A hatóanyagot feloldjuk megfelelő oldószerben, és a kapott oldat feleslegében szuszpendáljuk a vízben oldhatatlan, de duzzadó polimer megfelelő mennyiségét (vagy két vagy több polimer elegyét). A szuszpenziót keverjük addig, míg a polimer

részecskék duzzadnak. Az így kapott szuszpenziót szűrjük vagy más megfelelő módon elválasztjuk és a terméket kinyerjük és szárítjuk.

1c) A poralakú hatóanyagot és a szintén poralakú vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó térhálósított polimert (vagy két vagy több ilyen polimer elegyét) homogéneen elkeverjük, majd megfelelő berendezésben, így golyósmalomban, nagyenergiájú vibrációs malomban vagy levegő befúvásos malomban őröljük.

1d) A poralakú hatóanyagot és a szintén poralakú vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó térhálósított polimert (vagy két vagy több ilyen polimer elegyét) homogéneen elkeverjük, majd megfelelő berendezésben együtt őröljük, és az őrlő berendezést oldószer gőzzel telítjük, vagy a berendezésen oldószer gőzt vezetünk át, ennek során az oldószer olyan, amely a polimer duzzasztására képes. Az együtt őrlést például golyósmalomban, nagyenergiájú vibrációs malomban vagy kalapácsos malomban folytatjuk le, az őrlő kamrát szelepen és csővezetéken keresztül oldószer tartállyal kötjük össze.

1e) A poralakú hatóanyagot és a szintén poralakú vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó térhálósított polimert homogéneen összekeverjük, majd a hatóanyag olvadáspontjáig terjedő hőmérsékleten az elegyet melegítjük megfelelő berendezésben, így szárítószekrényben, forgórendszerű bepárló berendezésben, reaktorban, olajfürdő alkalmazásával addig, amíg a hatóanyag megolvad és abszorbeálódik a polimeren.

A hatóanyagnak a polimerhez illetve a polimer elegyhez viszonyított tömegaránya minden esetben 0,1 és 1000 tömegrész

hatóanyag 100 tömegrész polimerre számítva, előnyösen 10 és 100 tömegrész hatóanyag közötti 100 tömegrész polimerre számítva.

2. Lépés

Amikor a hatóanyaggal megtöltöttük a polimert, a kapott port közvetlenül polimer filmmel vonjuk be. A polimer film bevonatot alkalmazhatjuk nem közvetlenül a hatóanyaggal töltött polimer poron, hanem granulátumokon (pelleteken) is, amelyeket a kapott porból vagy ennek a pornak megfelelő segédanyagokkal képzett elegyből méretnagyobbítással kaptunk.

A méretnagyobbítást a következő módon végezhetjük például:

- száraz granulálással, ennek során a töltött polimer port, vagy ennek megfelelő segédanyagokkal képzett elegyét sajtoljuk, majd porlasztjuk és kívánt méretre szitáljuk;

- nedves granulálással, ennek során a töltött polimer port, vagy ennek megfelelő segédanyagokkal képzett elegyét kötőanyagnak, így cukornak, lineáris polimernek a vizes vagy oldószeres oldatával keverjük össze karos, szigma vagy egyéb keverővel ellátott keverő berendezésben, majd a kapott pasztát nedvesen szitáljuk, az így keletkező aggregátumokat levegővel működő sztatikus szárító berendezésben vagy fluidizált ágyban szuszpenzió formájában szárítjuk, majd aprítjuk és kívánt méretre szitáljuk;

- gyors nedves granulálással, ennek során az aggregátumot nagy sebességű homogenizáló berendezésben nedvesítjük, gyúrjuk és megfelelő méretre alakítjuk, majd a kapott terméket szárítjuk és szitáljuk;

- az előzőekben ismertetett nedves granulálással, amelyet követően a terméket extrudáljuk, vagy kívánt formára alakítjuk, és így a bevonásra kerülő granulátumok morfológiai tulajdonságait javítjuk, majd a terméket szárítjuk és szitáljuk.

A hatóanyaggal töltött polimer port vagy granulátumot ezt követően bevonjuk oly módon, hogy megfelelő mennyiségű port vagy granulátumot forró levegő áramban Wurster-betéttel és biner szórófejjel felszerelt fluidizált ágyas berendezés dobjában szuszpendálunk. A levegőáramot úgy állítjuk be, hogy a szuszpendált por állandó áramát tartsuk fenn abban a részben, ahova a bevonó polimer oldatát vagy szuszpenzióját beporlasztjuk. A polimer diszperziót (vagy oldatot) perisztaltikus szivattyúval visszük be. Az időegységenként beporlasztott filmképző szer mennyisége, ennek összmenyisége, a porlasztási nyomás, a szórófej mérete, a hőmérséklet és a felhasznált levegő térfogata egy cikluson belül függ a bevonásra kerülő termék mennyiségétől és dimenziójától, és az elérni kívánt szabályozott hatóanyagleadás mértékétől. A beszórás befejezésével a terméket közvetlenül a fluidizált ágyban vagy pedig levegővel működő kemencében szárítjuk. Kívánt esetben a termékhez tapadást megakadályozó szert adhatunk, hogy a filmmel bevont részecskék elválását biztosítsuk.

Vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó térhálósított polimerként például a következőket alkalmazhatjuk:

- térhálósított polivinil-pirrolidon (crospovidone-ként rövidítjük), mint azt a National Formulary, Supplement 3, 368. oldala ismerteti;

- térhálósított nátrium-karboxi-metil-cellulóz, mint azt a National Formulary, Supplement 3, 367. oldala ismerteti;

- térhálósított β -ciklodextrin-polimer, mint azt a 83/00809 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés, és Fenyvesi és munkatársai, Pharmazie 39, 473, 1984. irodalmi hely ismerteti;

- térhálósított dextrans, stb.

Különösen előnyös a térhálósított β -ciklodextrin-polimer alkalmazása, amelyet eddig csak szétválasztást elősegítő anyagként alkalmaztak szilárd gyógyászati készítményekben, és nem hatóanyagoknak a hordozójaként, előnyös továbbá a crospovidon.

Megjegyezzük, hogy a találmányunk szerint bármely, a következő jellemzőkkel rendelkező polimer használható:

- hidrofil polimer latex, amely számottevő duzzadással rendelkezik vízben;

- vízben oldhatatlan, a polimer latex természetéből adódóan.

Az előzőekben ismertetett módon hatóanyaggal töltött térhálósított polimer részecskéken bevonó filmként alkalmazható lineáris polimerek például a következők lehetnek:

- vizes oldatokban oldható vagy oldhatatlan cellulóz vagy származékai, így etil-cellulóz, metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropilmetil-cellulóz, cellulóz-acetát, cellulóz-aceto-butirát, cellulóz-aceto-trimellitát, cellulóz-aceto-ftalát stb,

- vizes oldatokban oldható vagy oldhatatlan akril- vagy metakril-polimerek és ezek kopolimerjei, így metakrilsav-metil-

-metakrilát-kopolimer, etil-akrilát-metil-metakrilát-kopolimer, etil-akrilát-metil-metakrilát és trimetil-ammónium-etil-metakrilát-klorid-kopolimer, stb,

- különböző molekulatömegű lineáris polivinil-pirrolidon, vinil-pirrolidon-vinil-acetát-kopolimer stb.

- polianhidridek, így vinil-éter-maleinsav-anhidrid-kopolimer,

- polivinil-alkohol.

Megjegyezzük, hogy találmányunk szerint bármely, a következő jellemzőkkel rendelkező polimer alkalmazható:

- minden pH értéken oldhatatlanság, csak meghatározott pH-értéken (például 4,5, 5,5, 6,0, 7,0) való oldhatóság,

- minden pH értéken oldhatóság.

Az előzőekben említett polimereket alkalmazhatjuk önmagukban vagy elegyeik formájában megfelelő lágyítókkal, így glicerinnel, polietilén-glikolokkal, citromsav-észterekkel, glicerín-észterekkel, ftálsav-észterekkel stb.; adhéziót gátló anyagokkal, így talkummal, szilícium-dioxiddal, magnézium-sztearáttal stb.; vagy porogén anyagokkal, így mikrokristályos laktózzal, kalcium-karbonáttal, kalcium-foszfáttal, szacharózzal, nátrium-kloriddal, kálium-kloriddal stb.

A találmányunk szerint alkalmazott hatóanyaggal kapcsolatban különösebb kikötések nem állnak fenn, alkalmazható vízoldható hatóanyag vagy vízben rosszul oldódó hatóanyag. A találmányunk szerint vízben rosszul oldódó hatóanyagként alkalmazhatók például

a következők: griseofulvin, indometacin, diacerein, megestrol-acetát, ösztradiol, progeszteron, medroxi-progeszteron-acetát, nifedipin, nicergolin, paracetamol, klonidin, etoposid, lorazepam, temazepam, digoxin, glibenclamid, ketoprofen, indobufen, ibuprofen, diclofenac, naproxén, acetaminofen stb.

Vízoldható hatóanyagok esetén a találmányunk szerinti eljárás fő előnye, hogy a megfelelő formájú vízben oldhatatlan térhálósított polimer részecskébe való beépülésük esetén az ezt követő polimer filmmel való bevonás könnyebb. Számos esetben ezeknek a hatóanyagoknak az eredeti morfológiája nagyon szabálytalan (tűszerűek, nagyon vékony lemezek stb.), és megnehezíti a részecskék felületének homogén és folytonos bevonását, és ennek következtében a hatóanyag szabadonbocsátás csak nagyon gyenge. Erős bázisok gyenge savakkal képzett sóinak formájában lévő oldhatatlan hatóanyagok előnye a találmányunk értelmében, hogy az oldhatatlan térhálósított polimerbe való beépülésük következtében jobban védve vannak a környezeti pH-értéktől az intesztinális traktus különböző szegmenseiben, ez a változó pH-érték befolyásolja a hatóanyag ionizációját, és ennek következtében permeációs jellemzőit. Az ionizálódás szabályozására az oldhatatlan térhálósított polimert olyan szerekkel is tölthetjük, amelyek a térhálósított polimernek magának a pH-értékét képesek megváltoztatni.

A vízoldható hatóanyag példáiként felsoroljuk például a következőket: diltiazem-hidroklorid, nicardipin-hidroklorid, nátrium-klorid, kaptopril, enalapril, teofillin, ranitin, verapamil-hidroklorid, naproxén-nátrium-só, diclofenac-nátrium-

só, propanolol, atenolol, nátrium-monofluor-foszfát.

1. példa

600 g Crospovidon-t (Kollidon CL, BASF cég terméke) megtöltünk 120 g griseofulvinnal, amelyet 1,2 liter metilén-kloridban oldottunk, szigma keverővel ellátott berendezésben folyamatos keverés közben. A kapott duzzadt polimert ugyanebben a berendezésben szárítjuk szobahőmérsékleten, 450 - 500 mbar nyomáson, majd a szárítást szárítószekrényben folytatjuk vákuumban 1 órán át 30 °C hőmérsékleten.

700 g előzőek szerint griseofulvinnal töltött poralakú polimert összekeverünk 35 g F.U. talkummal és 3,5 g aerosil 200-zal, és a keveréket GPCG1 fluidizált ágy berendezésben 6" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendáljuk, és a kapott terméket bevonjuk 700 g Eudragit RS 30D (ROEHM PHARMA cég terméke) kolloid szuszpenziójával, amelyhez F.U. talkumot, trimetil-citrát lágyítót és Tween 80 felületaktív anyagot adtunk, a következő körülmények között: porlasztási nyomás 1 - 1,5 bar, a bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége 8 - 10 g/perc, bevezetett levegő hőmérséklete 50 °C, termék hőmérséklete 22 - 25 °C.

A beporlasztás befejezésével a terméket a megadott hőmérsékletű levegő bevezetésével szárítjuk. A kapott bevont por százalékos összetétele a következő:

Griseofulvin	12,91
PVP CL	64,28
Eudragit RS	8,11
Talkum F.U.	12,68
Citroflex 2	1,63
Tween 80	0,01
SiO ₂	<u>0,38</u>
	100,00

2. példa

120 g griseofulvint 1,2 ml metilén-kloridban oldva felviszünk 600 g crosopovidon-ra (kollidon CL, BASF cég terméke) állandó keverés közben megfelelő méretű szigma keverő berendezésben. Az így kapott duzzasztott polimert ugyanebben a berendezésben szárítjuk vákuumban (450 - 500 mbar nyomás) szobahőmérsékleten. A szárítást vákuumszárítószekrényben fejezzük be 1 órán át 30 °C hőmérsékleten.

Az előzőek szerint kapott griseofulvinnal töltött poralakú polimer 700 g-ját összekeverjük 35 g F.U. talkummal és 3,5 g Aerosil 200-zal, és ezt GPCG1 fluidizált ágy berendezésben 6" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendáljuk (a berendezés a GLATT cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság), és a kapott terméket Eudragit RS 30D (ROEHM PHARMA cég terméke) akril-polimer 1050 g kolloid szuszpenziójával vonjuk be, amelyhez F.U. talkumot (tapadást csökkentő szert), trietil-citrátot (lágyító) és Tween 80-at adtunk, és a bevonást a következő körülmények között végezzük: porlasztási nyomás 1 - 1,5 bar, a bevonó szuszpenzió

betáplálási sebessége 8 - 10 g/perc, a bevitt levegő mennyisége 2 - 3 m³/perc, a levegő bevezetési hőmérséklete 50 °C, a termék hőmérséklete 22 - 25 °C. A porlasztás befejeztével a terméket a megadott levegő bevezetés mellett és hőmérsékleten szárítjuk. A kapott bevont por százalékos összetétele a következő:

Griseofulvin	11,77
PVP CL	58,67
Eudragit RS	11,33
Talkum F.U.	15,60
Citroflex 2	2,26
Tween 80	0,02
SiO ₂	<u>0,35</u>
	100,00

3. példa

250 g diacereint 250 g povidonnal (Kollidon CL-MM, BASF cég terméke) nagy energiájú őrléssel aktiválunk. 500 g kapott őrlött termékhez 500 g segédanyag keveréket (30 % laktóz, 40 % mikro-kristályos cellulóz és 30 % búzakeményítő) adunk, és az így kapott keveréket nedvesen granuláljuk 5 %-os vizes hidroxipropil-cellulóz oldattal, mint kötőanyaggal. A kapott keveréket nedvesen szűrjük és fluidizált ágy berendezésben (GPCG1 Glatt, Német Szövetségi Köztársaság) szárítjuk a következő műveleti feltételek között: levegő bevezetési hőmérséklete 55 °C, bevezetett levegő térfogata 1 - 1,5 m³/perc. A kapott terméket ezután oszcilláló granulátorban szárazon szűrjük. Az előzőek szerint kapott 2 g granulátumot GPCG1 fluidizált ágy berende-

zésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendáljuk és Eudragit NE 30D (Roehm Pharma cég terméke) akril polimer 160 g kolloid szuszpenziójával vonjuk be, a szuszpenzió tartalmaz F.U. talkumot (tapadást csökkentő szer), és a bevonást a következő műveleti körülmények között végezzük: porlasztási nyomás 1 - 1,5 bar, a bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége 2 - 3 g/perc, a bevezetett levegő hőmérséklete 30 - 40 °C, a termék hőmérséklete 25 - 30 °C, a bevezetett levegő tömege 1,5 - 2 m³/perc. A porlasztás befejeztével ugyanabban a berendezésben ugyanolyan levegő bevezetés és hőmérséklet mellett szárítjuk a terméket. A kapott bevont granulátumok százalékos összetétele a következő:

Diacerein	21,45
PVP CL	21,45
Eudragit NE	8,80
Laktóz	12,83
Mikrokristályos cellulóz	17,14
Hidroxi-propil-cellulóz	2,20
Búzakeményítő	12,83
F.U. talkum	<u>3,30</u>
	100,00

4. példa

500 g 3. példa szerint előállított granulátumot (szemcseméret eloszlása: 300 - 800 μ m) GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 6" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendálunk, és Eudragit RS 30D (Roehm

Pharma cég terméke) akril polimer 560 g kolloid szuszpenziójával vonjuk be, amelyhez F.U. talkumot (tapadást csökkentő szert), trietil-citrátot (lágyítót) és Tween 80-at adtunk, és a bevonást a következő műveleti körülmények között végezzük: porlasztási nyomás 1,5 bar, a bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége 10 - 12 g/perc, a levegő térfogata 2 - 3 m³/perc, a levegő bevezetési hőmérséklete 50 - 60 °C, a termék hőmérséklete 30 - 35 °C. A porlasztás befejeztével ugyanabban a berendezésben ugyanolyan levegő bevezetés és hőmérséklet mellett szárítjuk a terméket. A kapott bevont granulátumok százalékos összetétele a következő:

Diacerein	19,68
PVP CL	19,68
Eudragit RS	12,09
Laktóz	11,78
Mikrokristályos cellulóz	15,72
Hidroxi-propil-cellulóz	2,01
Búzakeményítő	11,78
F.U. talkum	4,83
Tretil-citrát	2,41
Tween 80	<u>0,02</u>
	100,00

5. példa

200 g 3. példa szerinti granulátumot GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendálunk, és Eudragit RS 30D és Eudragit RL 30D akril polimer 125 g kolloid szuszpenziójával

vonjuk be, amelyhez F.U. talkumot (tapadást csökkentő szert), trietil-citrátot (lágyítót) és Tween 80-at adtunk, és a bevonást a következő műveleti körülmények között végezzük: porlasztási nyomás 1 - 1,5 bar, a bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége 2,5 - 5 g/perc, a bevezetett levegő hőmérséklete 55 - 60 °C, a termék hőmérséklete 30 - 32 °C, a bevezetett levegő térfogata 1 - 1,5 m³/perc. A porlasztás befejeztével ugyanabban a berendezésben ugyanolyan levegő bevezetés és hőmérséklet mellett szárítjuk a terméket. A kapott bevont granulátumok százalékos

összetétele a következő:

Diacerein	21,78
PVP CL	21,78
Eudragit RS	3,35
Eudragit RL	3,35
Laktóz	13,04
Cellulóz	17,41
Hidroxi-propil-cellulóz	2,23
Búzakeményítő	13,04
F.U. talkum	2,67
Tretil-citrát	1,34
Tween 80	<u>0,01</u>
	100,00

6. példa

200 g 3. példa szerinti granulátumot GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendálunk, és Eudragit L 100

akril polimernek, 6 rész etanolnak és 4 rész ionmentesített víznek az elegyében készített 10 %-os oldatának 1000 g-jával vonjuk be, amely tartalmaz F.U. talkumot (tapadást csökkentő szert) és n-dibutil-ftalátot (lágyítót), és a bevonást a következő műveleti körülmények között végezzük: porlasztási nyomás 1 bar, a bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége 2 - 6 g/perc, a bevezetett levegő hőmérséklete 40 - 45 °C, a termék hőmérséklete 30 - 35 °C, a bevezetett levegő térfogata 1,5 - 2 m³/perc. A porlasztás befejeztével ugyanabban a berendezésben ugyanolyan levegő bevezetés és hőmérséklet mellett szárítjuk a terméket. A kapott bevont granulátumok százalékos összetétele a következő:

Diacerein	14,78
PVP CL	14,78
Eudragit L	30,30
Laktóz	8,84
Cellulóz	11,82
Hidroxi-propil-cellulóz	1,52
Búzakeményítő	8,84
F.U. talkum	3,04
n-dibutil-ftalát	<u>6,08</u>
	100,00

7. példa

45 g nifedipint feloldunk 450 cm³ metilén-kloridban és ezt felvisszük 225 g povidonra (Kollidon CL-M, BASF cég terméke) állandó keverés közben szigma keverő berendezésben. A pasztaszerű

anyagot homogenizáljuk, majd a duzzasztó oldószert vákuum szivattyúval 450 - 500 bar nyomáson kivonjuk. Bepárlás, és a metilén-klorid kivonása után a kapott terméket összegyűjtjük és vákuum szárítószekrényben szárítjuk (1 óra, 30 °C hőmérsékleten).

270 g így készített terméket visszaviszünk a szigma keverő berendezésbe és metilén-klorid gőz hatásának tesszük ki 24 órán át. Ezt követően a kapott terméket szárítószekrényben szárítjuk, szűrjük és keveréssel homogenizáljuk. A kapott termékhez kolloid szilícium-dioxidot (Aerosil 200, Degussa cég terméke) adunk, majd 15 mm átmérőjű, 500 mg tömegű lapos tablettákra osztjuk, amelyeknek keménysége 7 - 10 kp. A kapott tablettákat ezután granulátumokká aprítjuk oszcilláló granulátorban (vagy késes malomban). A 425 - 1200 μm méretű granulátum frakciót szitálással összegyűjtjük.

Az előzőek szerint kapott 200 g granulátumot GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendáljuk, és Eudragit S 100 akril polimer (Roehm Pharma cég terméke) etanol/víz (80:20) elegyében készített 1330 g oldatával vonjuk be, amelyhez F.U. talkumot (tapadást csökkentő szert) és n-dibutil-ftalátot (lágýtót) adtunk, és a bevonást a következő műveleti körülmények között végezzük: porlasztási nyomás 1 - 1,5 bar, a bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége 3,5 - 5 g/perc, a bevezetett levegő hőmérséklete 38 - 40 °C, a termék hőmérséklete 30 - 32 °C, a bevezetett levegő térfogata 1,5 - 2,5 m^3 /perc. A porlasztás befejeztével ugyanabban a berendezésben ugyanolyan levegő bevezetés és hőmérséklet mellett szárítjuk a terméket. A

kapott bevont granulátumok százalékos összetétele a következő:

Nifedipin	10,00
PVP CL	50,00
Kolloid szilícium-dioxid	0,61
Eudragit S	30,30
n-dibutil-ftalát	3,03
F.U. talkum	<u>6,06</u>
	100,00

8. példa

200 g 7. példa szerint készített granulátumot GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendálunk, és Eudragit L30D akril polimer (Roehm Pharma cég terméke) 833 g kolloid szuszpenziójával vonjuk be, amely F.U. talkumot (tapadást csökkentő szert), n-dibutil-ftalátot (lágyítót) és Tween 80-at tartalmaz, a következő műveleti körülmények között:

porlasztási nyomás 1 - 1,5 bar, a bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége 3 - 5 g/perc, a bevezetett levegő hőmérséklete 48 - 52 °C, a termék hőmérséklete 30 - 34 °C, a bevezetett levegő térfogata 1,5 - 2,5 m³/perc. A porlasztás befejeztével a szárítást a megadott berendezésben folytatjuk le a megadott levegő hőmérséklet és térfogat mellett. A kapott bevont granulátumok százalékos összetétele a következő:

Nifedipin	10,00
PVP CL	50,00
Eudragit L30D	30,3
Kolloid szilícium-dioxid	0,61
n-dibutil-ftalát	3,0
F.U. talkum	6,06
Tween 80	<u>0,03</u>
	100,00

9. példa

200 g 7. példa szerinti granulátumot GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendálunk, és Povidonnak (Kollidon 25, BASF cég terméke) etanolban készített 525 g oldatával vonjuk be, amelyhez F.U. talkumot (tapadást csökkentő szert) és glicerint (lágylítót) adtunk, a következő körülmények között: porlasztási nyomás 1 bar, a bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége: 4,5 - 6 g/perc, a bevezetett levegő hőmérséklete 30 - 34 °C, a termék hőmérséklete 28 - 30 °C, a bevezetett levegő térfogata 1,5 - 2,0 m³/perc. A porlasztás befejeztével a szárítást a megadott berendezésben folytatjuk le a megadott levegő hőmérséklet és bevezetett levegő mennyiség mellett. 215 g így kapott bevont granulátumot GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendálunk, és etil-cellulóznak (Aquacoat ECD-30 FMC) 285 g kolloid szuszpenziójával vonjuk be, amelyhez F.U. talkumot (tapadást csökkentő

szert), n-trietil-citrátot (lágyítót) adtunk, a következő körülmények között: porlasztási nyomás: 1 - 1,5 bar, a bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége: 3,5 - 5,5 g/perc, a bevezetett levegő hőmérséklete 50 - 55 °C, a termék hőmérséklete 30 - 35 °C, a bevezetett levegő térfogata 1,5 - 2,0 m³/perc. A porlasztás befejeztével a szárítást a megadott berendezésben folytatjuk le a megadott levegő hőmérséklet és bevezetett levegő mennyiség mellett. A kapott bevont készítmény százalékos összetétele a következő:

Nifedipin	12,35
PVP CL	61,80
Kolloid szilícium-dioxid	0,75
PVP K25	5,14
Glicerin	0,48
Etil-cellulóz	14,98
Trietil-citrát	<u>4,5</u>
	100,00

10. példa

215 g 9. példa első része szerint bevont granulátumot GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendálunk, és etil-cellulóznak (Aquacoat ECD-30 FMC) 285 g kolloid szuszpenziójával vonjuk be, amelyhez hidroxipropilmetilcellulózt (Methocel E5, Dow Chemical cég terméke) és trietil-citrátot (lágyítót) adtunk, a következő körülmények között: porlasztási nyomás 1 - 1,5 bar, a bevonó szuszpenzió betáplálási

sebessége: 4 - 8 g/perc, a bevezetett levegő hőmérséklete 50 - 55 °C, a termék hőmérséklete 32 - 35 °C, a bevezetett levegő térfogata 1,5 - 2,0 m³/perc. A porlasztás befejeztével a szárítást a megadott berendezésben, megadott levegő hőmérséklet és bevezetett levegő mennyiség mellett végezzük. A bevont termékhez ezután 1 % porított F.U. talkumot adunk, majd 60 °C hőmérsékletű szárítószekrénybe helyezük 2 órán át. Az így kapott bevont granulátumok százalékos összetétele a következő:

Nifedipin	12,35
PVP CL	61,75
Kolloid szilícium-dioxid	0,75
PVP K25	5,14
Glicerin	0,71
Hidroxi-propil-etil-cellulóz	3,7
Etil-cellulóz	11,1
Trietil-citrát	<u>4,5</u>
	100,00

11. példa

45 g ketoprofent feloldunk 450 cm³ metilén-kloridban, és a kapott oldatot felvisszük 225 g térhálósított β-ciklodextrinre (Ciclolab - Chinoin cég terméke, Budapest) állandó keverés közben szigma keverő berendezésben. A kapott pasztaszerű anyagot homogenizáljuk, majd vákuum szivattyúval 450 - 500 mbar nyomáson eltávolítjuk a duzzasztó oldószert. Bepárlás, és a metilén-klorid kinyerése után a kapott terméket összegyűjtjük és a szárítást vákuum szárítószekrényben (1 óra 30 °C hőmérsékleten) fejezzük be.

270 g így kapott terméket szitálunk és keveréssel homogenizálunk. A kapott termékhez kolloid szilícium-dioxidot (Aerosil 200, Degussa cég terméke) adunk, majd 15 mm átmérőjű, 500 mg tömegű lapos tablettákká daraboljuk. A kapott tablettákat ezután késes malomban (vagy oszcilláló granulátorban) granuláljuk. A 425 - 1000 μm közötti granulátum frakciókat szitálással összegyűjtjük.

200 g így kapott granulátumot GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendálunk, és povidonnak (Kollidon 25, BASF cég terméke) etanolban készített 525 g-nyi oldatával vonunk be, amelyhez F.U. talkumot (tapadást csökkentő szert) és glicerint (lágyítót) adtunk, a következő körülmények között: porlasztási nyomás 1 bar, a bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége 4,5 - 6 g/perc, a bevezetett levegő hőmérséklete 30 - 34 °C, a termék hőmérséklete 28 - 30 °C, a bevezetett levegő térfogata 1,5 - 2,0 m^3 /perc. A porlasztás befejeztével a szárítást a megadott levegő bevezetési térfogattal és hőmérséklet mellett végezzük.

215 g így kapott bevont granulátumot GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendálunk, és etil-cellulóznak (Aquacoat ECD-30 FMC) 285 g kolloid szuszpenziójával vonjuk be, amely trietil-citrátot (lágyítót) tartalmaz, a következő körülmények között: porlasztási nyomás 1 - 1,5 bar, a bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége 3,5 - 5,5 g/perc, a bevezetett levegő hőmérséklete 50 - 55 °C, a termék hőmérséklete 30 - 35 °C, a bevezetett levegő térfogata 1,5 - 2,0 m^3 /perc. A porlasztás

befejeztével a szárítást a megadott levegő bevezetési térfogattal és hőmérséklet mellett végezzük. A kapott bevont termék százalékos összetétele a következő:

Ketoprofen	12,35
térhálósított β -ciklodextrin	61,8
Kolloid szilícium-dioxid	0,37
Magnézium-sztearát	0,37
PVP K25	5,15
Glicerín	0,48
Etil-cellulóz	<u>14,51</u>
	100,00

12. példa

293 g diltiazem-hidrokloridot 147 g PVP Cl-lel nagy energiájú együtt őrléssel aktiválunk golyós malomban. Az őrlést 2 órán át folytatjuk a malom maximális sebessége mellett.

424 g 2:1 arányú együtt őrlött diltiazem/PVP CL elegyet fluidizált ágyban (Glatt GPCG1 berendezés, Német Szövetségi Köztársaság) granulálunk kötőpolimer granuláló diszperziót használva. 208 g granulátumot a következők szerint formálunk:

Granulált diltiazem	208,0 g
Magnézium-sztearát	4,5 g
Mikronizált talkum	1 g
Avicel PH 102	<u>38 g</u>
	251,5 g

és a keveréket automata forgó sajtoló gépen sajtoljuk. Az így kapott tablettákat VIANI oszcilláló granulátorban granuláljuk,

és 1,3 mm méretű szitán szűrjük.

225 g előzőek szerint kapott granulátumot GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendálunk, és Eudragit RS PM akril polimer (Roehm Pharma cég terméke) 10 %-os alkoholos oldatának 301,6 g-nyi mennyiségével vonjuk be, a bevonáshoz a következő összetételű keveréket használjuk:

Eudragit RS PM	22,5 g
Mikronizált talkum	4,48 g
Citroflex 2	4,48 g
96 % etanol	270,16 g

Ezt az első bevonatot a granulátum tömegére számítva 10 % mennyiségben alkalmazzuk a következő műveleti körülmények között:

Porlasztási nyomás	1 bar
A bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége	5,6 g/perc
A bevezetett levegő hőmérséklete	30 °C
A termék hőmérséklete	25 °C

230 g előzőek szerint bevont granulátumot 10 % Eudragit RS PM-mel együtt szuszpendálunk az előzőekben említett 4 " átmérőjű Wurster oszlopban, és bevonunk 182 g Eudragit NE 30D polimer szuszpenzióval.

A filmbevenő készítmény összetétele:

Eudragit NE 30D	76,64 g (23 száraz)
Mikronizált talkum	7 g
Víz	98,37 g

Az összes bevonat ekkor 20 %. A bevonási folyamat befejezése céljából a kapott terméket gyorsan szárítjuk a megadott levegő

bevezetési és hőmérsékleti körülmények között. A kapott bevont granulátum százalékos összetétele a következő:

Diltiazem HCl	38,85
PVP CL	19,49
Eudragit NE 30D	14,68
Eudragit RS PM	7,80
Magnézium-sztearát	1,39
Mikronizált talkum	4,55
Avicel PH 102	11,7
Citroflex 2	<u>1,54</u>
Összesen:	100,00

Összehasonlítás céljából előállítjuk a következőkben ismertetett készítményeket oly módon, hogy a hatóanyagot egyszerűen duzzadó hidrofil polimerre visszük fel, de bevonó polimer filmet nem alkalmazunk.

13. példa

332 g nátrium-monofluor-foszfátot feloldunk 2000 g ásványmentesített vízben, és felviszünk 1660 g crospovidonra (Kollidon CL, BASF cég terméke), amelyet előzetesen összekevertünk 166 g povidonnal (Kollidon 25, BASF cég terméke) szigma keverő berendezésben állandó keverés közben. A kapott homogenizált keveréket fluidizált ágyban (Glatt GPCG1) szárítjuk 2 órán át 60 - 70 °C hőmérsékleten 4 -5 m/perc levegő sebesség mellett.

Szitálás után a kapott granulált termék szemcsemérete 200 - 500 μm , és ezt GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég

terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendáljuk és 10 %-os etanolban készített povidon-oldat 140 g-nyi mennyiségével vonjuk be 95 °C hőmérsékleten, amelyhez talkumot és glicerint adtunk, a következő körülmények között: porlasztási nyomás 1 - 1,5 bar, porlasztó nyílás mérete 1 mm, a bevonó szuszpenzió betáplálási sebessége 4 - 6 g/perc, a bevezetett levegő hőmérséklete 40 - 45 °C, a termék hőmérséklete 25 - 30 °C, a bevezetett levegő térfogata 1,5 - 2 m³/perc.

A porlasztás befejeztével a szárítást a megadott levegő bevezetés mellett végezzük. A kapott bevont granulált termék százalékos összetétele a következő:

Nátrium-monofluor-foszfát	14,40
Kollidon CL	72
Kollidon 25	12,09
Talkum	1,08
Glicerin	<u>0,43</u>
	100,00

14. példa

210 g 13. példa szerinti granulátumot GPCG1 fluidizált ágy berendezésben (Glatt cég terméke, Német Szövetségi Köztársaság) 4" átmérőjű Wurster oszlopban szuszpendálunk, és etil-cellulóznak (NF 22, Hercules cég terméke) metilén-klorid/etanol (80:20) elegyében készített 6 %-os oldatának 1000 g-nyi mennyiségével vonjuk be, amelyhez mikronizált talkumot és dibutil-szebacátot adtunk, a következő körülmények között: porlasztási nyomás 1 bar, porlasztó nyílás 1,2 mm, betáplálási sebesség 5 - 8 g/perc,

bevezetett levegő hőmérséklete: 41 - 42 °C, a termék hőmérséklete 28 - 30 °C, a bevezetett levegő árama: 1,5 - 2 m³/perc.

A porlasztás befejeztével a szárítást a megadott levegő bevezetés mellett végezzük. A kapott bevont granulált termék százalékos összetétele a következő:

Nátrium-monofluor-foszfát	10,02
Kollidon CL	50,12
Kollidon 25	8,42
Glicerín	0,30
Talkum	5,66
Etil-cellulóz	19,60
Dibutil-szebacát	<u>5,88</u>
	100,00

A példa

600 g crosprovidont (Kollidon CL, BASF cég terméke) 120 g griseofulvinnal kezelünk, amelyet 1,2 l metilén-kloridban oldottunk, szigma keverő berendezésben állandó keverés közben. A kapott duzzasztott port ugyanebben a berendezésben szárítjuk szobahőmérsékleten 450 - 500 mbar nyomáson. A szárítást vákuum szárítószekrényben fejezzük be 1 órán át 30 °C hőmérsékleten.

%-os összetétel:

Griseofulvin	16,6
PVP CL	<u>83,4</u>
	100,0

B példa

250 g diacereint nagy energiájú őrléssel aktiválunk 250 g crospovidonnal (Kollidon CL-M, BASF cég terméke). 500 g így kapott együtt őrlött termékhez 500 g segédanyag keveréket (30 % laktóz, 40 % mikrokristályos cellulóz, 30 % búzakeményítő) adunk, és a kapott elegyet 5 %-os vizes hidroxipropilcellulózoldatot kötőanyagként alkalmazva nedvesen granuláljuk. A kapott keveréket nedvesen szitáljuk és fluidizált ágyban (GPCG1 Glatt, Német Szövetségi Köztársaság) szárítjuk a következő körülmények között: levegő bevezetési hőmérséklet 55 °C, a bevezetett levegő térfogata 1 - 1,5 m³/perc. A kapott terméket szárazon szitáljuk oszcilláló granulátorban.

%-os összetétel:

Diacerein	24,4
PVP CL	24,4
Cellulóz	19,5
Búzakeményítő	14,6
Laktóz	14,6
Hidroxipropilcellulóz	<u>2,5</u>
	100,0

C példa

45 g nifedipint feloldunk 450 cm³ metilén-kloridban és felviszünk 225 g crospovidonra (Kollidon CL-M, BASF cég terméke) állandó keverés közben szigma keverő berendezésben. A kapott pasztaszerű masszát homogenizáljuk, majd a duzzasztó oldószert vákuum szivattyúval 450 - 500 mbar nyomáson eltávolítjuk.

Bepárlás után a metilén-kloridot kinyerjük, és a kapott terméket összegyűjtjük és vákuum szárítószekrényben szárítjuk (1 óra 30 °C hőmérsékleten).

270 g így kapott terméket visszaviszünk a szigma keverő berendezés keverő kamrájába, és 24 órán át metilén-klorid gőz hatásának teszünk ki. Ezt követően a terméket szárítószekrényben szárítjuk, szitáljuk és a termék keverésével homogenizáljuk. A kapott termékhez kolloid szilícium-dioxidot (Aerosil 200, Degussa cég terméke) adunk, majd lapos 15 mm átmérőjű, 500 mg tömegű tablettákká osztunk szét, amelyeknek keménysége 7 - 10 kp. A tablettákat ezután oszcilláló granulátorban (vagy késes malomban) granulátumokká aprítjuk. A 425 - 1200 μ m közötti méretű granulátum frakciót szitálással összegyűjtjük.

%-os összetétel:

Nifedipin	16,6
PVP CL	82,9
Kolloid szilícium-dioxid	<u>0,5</u>
	100,0

D példa

293 g diltiazem-hidrokloridot nagy energiájú együtt őrléssel aktiválunk 147 g PVP Cl-lel golyós malomban. Az őrlést 2 órán át folytatjuk a malom maximális sebessége mellett:

%-os összetétel:

Nifedipin	66,6
PVP CL	<u>33,4</u>
	100,0

A kioldódási sebesség meghatározása

A találmány szerinti eljárással előállított termékek (1 - 14. példa szerinti termékek) kioldódási sebességét az 1 - 6. táblázatokban adjuk meg. Összehasonlítás céljából minden táblázat tartalmaz adatot az olyan termékek vonatkozásában, amelyeket egyszerűen a duzzadó hidrofil polimerre való felvitellel állítottunk elő ezt követő polimer filmmel való bevonás nélkül (A, B, C és D példák).

A vizsgálathoz, kivéve a 14. példa szerinti hatóanyagot az U.S.P. XXI No. 2. szerinti eljárást alkalmaztuk, az eljárásban Sotax berendezést használtunk 37 °C hőmérsékleten, valamint Beckman Du 65 spektrofotométert.

A griseofulvint tartalmazó termékekhez 900 ml 7,5 pH-értékű puffert használtunk keverés közben 150 ford/perc mellett. A megfelelően hígított minták spektrofotometriai kiértékelését $\alpha = 294$ nm-nél végeztük.

A diacereint tartalmazó termékekhez 900 ml 5,5 pH-értékű puffert használtunk keverés közben 100 ford/perc mellett. A spektrofotometriás kiértékelést megfelelően hígított mintákon végeztük $\alpha = 255$ nm-nél.

A nifedipint tartalmazó termékekhez 900 ml 7,5, 4,6 és 5,5 pH-értékű puffert használtunk Tween 80 felületaktív anyaggal együtt vagy enélkül keverés közben 150 fordulat/percnel. A spektrofotometriás kiértékelést megfelelően hígított mintákon végeztük $\alpha = 235$ nm-nél.

A diltiazemet tartalmazó termékeknel 900 ml 7,5, 5,5 és 1,2 pH-értékű puffereket használtunk keverés közben 100 fordulat/perc

érték mellett. A spektrofotometriás kiértékelést megfelelően hígított mintákon végeztük $\alpha = 233$ nm-nél.

A nátrium-monofluor-foszfátot tartalmazó termék (14. példa) kioldódási sebességét az U.S.P. XXII No. 2. előírásai szerint végeztük SOTAX berendezést használva 37 °C hőmérsékleten.

500 ml ionmentesített ultratisztított vizet használtunk keverés közben 100 fordulat/perc érték mellett.

A minták kiértékelését potenciometriás úton végeztük enzimatikus érlelést követően fluorid-ionnal való átalakítással az ionerő korrekciójával.

Mint az 1-6. táblázatból látható, minden hatóanyag és minden bevonó polimer esetén a találmány szerinti eljárással előállított termék hatóanyag kioldódási sebessége, illetve a hatóanyag kioldódásának a késleltetése sokkal nagyobb volt, mint a megfelelő csak duzzadó hidrofíli polimerre felvitt termék hasonló jellemzője.

A 4. táblázatban bemutatjuk a különböző pH-értékeken kapott szabadon bocsátási sebességet Nifedipin esetén pH-függő oldhatóságú akril polimerrel bevont térhálósított polivinil-pirrolidon részecskékből. A találmány szerinti eljárással előállított termékkel olyan szabadon bocsátási sebességek érhetők el, amelyek rendkívüli mértékben függenek a pH-értéktől.

1. táblázat

**Crospovidonra felvitt akril polimerrel bevont griseofulvint
tartalmazó termékek kioldódási sebessége**

Idő	% SZABADONBOCSÁTOTT GRISEOFULVIN		
	Összehasonlító	Találmány szerinti	Találmány szerinti
	készítmény (A példa)	készítmény (1. példa)	készítmény (2. példa)
15 perc	47,6 %	16,2 %	22,2 %
30 perc	65,7 %	26,3 %	30,3 %
60 perc	83,8 %	38,9 %	41,5 %
120 perc		55,9 %	54,2 %
180 perc		69,3 %	68,5 %
240 perc		76,6 %	74,0 %
360 perc		80,2 %	
480 perc		88,2 %	81,2 %
600 perc		96,0 %	85,6 %
720 perc			89,9 %

2. táblázat

Crospovidonra felvitt akril polimerrel bevont diacereint
tartalmazó termékek kioldódási sebessége

Idő	% SZABADONBOCSÁTOTT DIACEREIN				
	Összehasonlító		Találmány szerinti		
	készítmény		készítmény		
	(B példa)	(3. példa)	(4. példa)	(5. példa)	(6. példa)
15 perc	83,4 %	5,4 %	3,3 %	9,9 %	3,5 %
30 perc	94,6 %	7,2 %	4,2 %	18,3 %	5,3 %
60 perc	100,7 %	12,9 %	4,9 %	31,4 %	12,9 %
120 perc		22,6 %	7,9 %	47,8 %	32,4 %
180 perc		29,1 %	10,8 %	60,6 %	51,0 %
240 perc		36,2 %	12,7 %	64,4 %	66,6 %
360 perc		44,1 %	15,9 %	71,5 %	81,3 %
420 perc		45,5 %	17,0 %	75,2 %	90,4 %
480 perc		48,5 %	19,8 %	79,2 %	93,0 %
540 perc		49,4 %	21,2 %	82,4 %	
600 perc		51,3 %		83,6 %	
720 perc		58,2 %			

3. táblázat

Crospovidonra felvitt akril polimerrel bevont nifedipint
tartalmazó termékek kioldódási sebessége

Idő	% SZABADONBOCSÁTOTT NIFEDIPIN				
	Összehasonlító		Találmány szerinti		
	készítmény		készítmény		
	(C példa)	(8. példa)	(9. példa)	(10. példa)	
pH 7,5	pH 4,6	pH 7,5	pH 7,5 + 1% tween 80		pH 7,5 + 1% tween 80
15 perc	64,8 %		80,0 %	12,1 %	34,4 %
30 perc	87,5 %	30,0 %	98,9 %	13,0 %	49,4 %
60 perc	104,8 %	33,0 %		13,2 %	54,3 %
120 perc		36,1 %		15,5 %	58,6 %
180 perc			105,0 %	16,4 %	61,2 %
300 perc			41,2 %		71,0 %
360 perc				22,4 %	
420 perc			42,6 %		75,1 %

4. táblázat

Crospovidonra felvitt pH-függő oldékonyságú akril polimerrel bevont nifedipint tartalmazó termékek kioldódási sebessége a pH függvényében

Idő	% SZABADONBOCSÁTOTT NIFEDIPIN		
	Összehasonlító készítmény		Találmány szerinti készítmény
	(C példa)		(7. példa)
	pH 7,5	pH 5,5	pH 7,5
15 perc	64,8 %	17,2 %	62,3 %
30 perc	87,5 %	29,0 %	64,6 %
60 perc	104,8 %	38,2 %	90,5 %
120 perc		38,6 %	108,0 %

5. táblázat

**Crospovidonra felvitt polimerrel bevont diltiazem-hidrokloridot
tartalmazó termékek kioldódási sebessége**

Idő	% SZABADONBOCSÁTOTT DILTIAZEM	
	Összehasonlító készítmény	Találmány szerinti készítmény
	(D példa)	(12. példa)
1 perc	86,9 %	-
2 perc	96,0 %	-
3 perc	96,8 %	-
15 perc		2,5 %
60 perc		3,2 %
120 perc		10,5 %
240 perc		25,7 %
360 perc		41,4 %
480 perc		61,0 %
600 perc		85,4 %

6. táblázat

Crospovidonra felvitt etil-cellulózzal bevont nátrium-monofluor-
foszfátot (MFP) tartalmazó termékek kioldódási sebessége

<u>Idő</u>	<u>% szabadonbocsátott MFP (14. példa)</u>
60 perc	57,83 %
120 perc	74,77 %
240 perc	83,06 %
480 perc	94,29 %
12 óra	99,70 %

Szabadalmi igénypontok

1. Szabályozott hatóanyagleadású gyógyászati készítmények, amelyek vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó nemionos polimer részecskékből állnak, és amelyek hatóanyaggal vannak töltve, és polimer filmmel vannak bevonva.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmények, ahol a vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó nemionos polimer polimerek elegye.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmények, ahol a hatóanyaggal töltött polimer térhálósított β -ciklodextrin-polimer.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmények, ahol a hatóanyaggal töltött polimer crosprovidon.

5. Az 1. igénypont szerint készítmények, ahol a polimer bevonó film egy vagy több lineáris polimerből áll.

6. Az 1. igénypont szerint készítmények, ahol a hatóanyag diltiazem-hidroklorid, nicardipin-hidroklorid, nátrium-klorid, kaptopril, enalapril, teofillin, ranitidin, verapamil-hidroklorid, naproxen-nátrium-só, diclofenac-nátrium-só, propranolol, atenolol, nátrium-monofluor-foszfát.

7. Az 1. igénypont szerinti készítmények, ahol a nemionos polimer szemcsék mérete 1 és 200 μ közötti.

8. Az 1. igénypont szerinti készítmények, ahol a nemionos polimer részecskék mérete 100 és 1000 μ közötti.

9. Eljárás szabályozott hatóanyagleadású készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy a vízben oldhatatlan, de vízben duzzadó polimer részecskéket hatóanyaggal töltjük, majd lehetőség szerint méretüket száraz vagy nedves granulálással

megnöveljük, majd közvetlen levegő áramban szuszpendáljuk, majd a bevonó polimer oldatával beszórjuk és szárítjuk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, ahol a hatóanyagnak a polimer részecskékhez viszonyított tömegaránya 0,1 és 1000 rész hatóanyag/100 rész polimer közötti.

11. A 9. igénypont szerinti eljárás ahol az arány 10 és 100 rész hatóanyag/100 rész polimer közötti.

A meghatalmazott:

 DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29. 

iraja
mellet
CUM