

P 00 00140

ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Tárolással szemben stabil felszabadulásprofillal rendelkező retard tramadolkészítmények és eljárás ezek előállítására

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás tramadol vagy valamely gyógyászatilag alkalmas tramadol-sót tartalmazó, tárolással szemben stabil hatóanyag-felszabadulás profilú orális retardált készítmény előállítására, oly módon, hogy a hatóanyagkompozíciót valamely C₆-C₄₀ alifás vagy aromás dikarbonsavból és valamely C₁-C₈ alifás alkoholból képezett, legalább egy gyógyászatilag alkalmas lipofil--diésztert, mint lágyítót tartalmazó vizes etil-cellulóz diszperzióval vonjuk be; és a bevonatot a bevonás alatt szokásos hőmérsékleten szárítjuk; mimellett már azt követő temperálás nélkül tárolással szemben stabil hatóanyag-felszabadulás profilú terméket kapunk; és adott esetben a készítményt a hatóanyag-felszabadulás profil növelése céljából, a tárolási stabilitás befolyásolása nélkül >35 °C hőmérsékleten a kiválasztott nagyobb hatóanyag-felszabadulás profil eléréséig temperáljuk. *A tárolással szemben stabil felszabadulás profilt képező a fentiek mellett használt készítmények is.*

Jellemző ábrák nincsenek.

Dr. Fedina Lidia

P 00 00140

ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Tárolással szemben stabil felszabadulásprofillal rendelkező retard tramadolkészítmények és eljárás ezek előállítására

Találmányunk tárgya előnyösen multipartikuláris orális tramadoltartalmú gyógyászati készítmények, amelyek retardált hatóanyag-felszabadulási profilját lágyítótartalmú etil-cellulóz bevonattal, temperálás, nélkül tárolással szemben stabilra állítjuk be.

Az irodalomból multipartikuláris retardált, etil-cellulózból készült retardáló bevonattal ellátott tramadoltartalmú gyógyászati készítmények már ismertté váltak.

Így a DE-A-196 30 035 sz. német közrebocsátási iratban etil-cellulózból készült retardáló bevonattal ellátott pellet-alapú multipartikuláris tramadol-készítmények kerültek ismertetésre. A készítményt oly módon állítják elő, hogy a pelleteket etil-cellulóz szerves oldószerekkel képezett oldata segítségével egy vagy több membrán réteggel vonják be. Az eljárás hátránya, hogy a szerves oldószert környezetvédelmi okokból vissza kell nyerni és ez a gyártási eljárást meglehetősen költségessé teszi. Ezenkívül szerves oldószerek alkalmazása gyógyszerek készítésénél hátrányos.

Retard bevonatoknak vizes etil-cellulóz diszperziókból szubsztrátumokra történő felvitele esetén általánosan elfogadott szakmai vélemény szerint ezek a bevonatok előállításuk után tárolással szemben stabil hatóanyag-felszabadulási profilokat általában nem biztosítanak. Az említett etil-cellulóz-bevonatokról ugyanis ismert, hogy ún. utólagos filmképződésre hajlamosak, azaz a hatóanyag felszabadulása a tárolás során egyre lassabbá válik. Az említett probléma kiküszöbölése és a hatóanyag tárolással szemben stabil felszabadulásának biztosítása céljából az irodalom szerint magasabb hőmérsékleten és adott esetben meghatározott levegőnedvességtartalom mellett végzett

költséges temperálási eljárásokat javasolnak és ilymódon többhónapos tárolás helyett napokig tartó tárolással szemben stabil felszabadulási profilt érnek el (EP-A-0 548 448, EP-A-0 630 646).

Az US-A-5 645 858 sz. amerikai egyesület államokbeli szabadalmi leírás szerint multipartikuláris tramadol készítmény pellet formájában etil-cellulózból álló több retard bevonattal látnak el és a kapott bevont hatóanyag-pelletet egy napon át magasabb hőmérsékleten temperálási eljárásnak vetik alá; ily módon stabil felszabadulási profilt érnek el.

A retard bevonatok vizes etil-cellulóz diszperzióból történő ismert előállítás eljárasainak hátránya, hogy tárolással szemben stabil hatóanyag-felszabadulás profilú tramadol- vagy tramadol-hidroklorid-tartalmú gyógyászati készítmények csak költséges temperálási eljárásokkal vagy több réteg felvitelének egy temperálási eljárással történő kombinálásával állíthatók elő.

Találmányunk célkitűzése olyan orális tramadol-tartalmú készítmények kifejlesztése, amelyek retardáló etil-cellulóz bevonata már közvetlenül az előállítás után tárolással szemben messzemenően stabil hatóanyag-felszabadulási profilt biztosít, annak ellenére, hogy felvitele vizes etil-cellulóz diszperzióból történik, és a felszabadulási profil az adott követelményeknek megfelelően a tárolási stabilitás befolyásolása nélkül növelhető.

Találmányunk értelmében a fenti célkitűzést a találmány szerinti eljárás segítségével oldjuk meg, amelynek során előnyösen multipartikuláris, orális, retardált tramadol-készítményt, illetve a tramadol valamely gyógyászatilag alkalmas sóját tartalmazó készítményt tárolással

szemben stabil hatóanyag-felszabadulási profillal állítunk elő. Ebből a célból az előnyösen multipartikuláris hatóanyagkompozíciót valamely C_6-C_{40} alifás vagy aromás dikarbonsavból és valamely C_1-C_8 alifás alkoholból képezett gyógyászatilag alkalmas lipofil diésztert mint lágyítót tartalmazó vizes etil-cellulóz diszperzióval vonjuk be és a bevonatot szokásos hőmérsékleten szárítjuk.

A találmány szerint előállított retardált tramadol-készítmények meglepő módon már közvetlenül előállításuk után tárolással szemben stabil hatóanyagfelszabadulási profillal rendelkeznek, anélkül, hogy a szokásos szárítás utáni temperálásra szükség lenne. A találmány szerint előállított retardált tramadol-készítmények ún. koaleszcált etil-cellulóz bevonatot tartalmaznak, amelynél az egyes etil-cellulóz részek bevonattá folynak össze.

A találmány szerinti retardált hatóanyagkészítmények további meglepő előnye, hogy a hatóanyag-felszabadulási profil a szükségleteknek megfelelően növelhető anélkül, hogy a megnövelt hatóanyag-felszabadulási profil tároláskor mutatott stabilitása megváltozna. Ezt oly módon érjük el, hogy a retardált hatóanyag-készítményeket előállításuk után $> 35\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten a kiválasztott nagyobb felszabadulási profil eléréséig temperáljuk.

A találmány szerinti eljárásnál a tramadolt vagy előnyösen gyógyászatilag alkalmas sóját (pl. tramadol-hidroklorid) tabletták, mikrotabletták, granulátumok, kristályok, pelletek (pl. extrudált pelletek vagy felépítéssel pelletek, előnyösen 0,3-2,5 mm nagyságú pelletek) alakjában alkalmazhatjuk. Az ilyen multipartikuláris szubsztrátumok előállítása a szakember által ismert.

A retardáló bevonatok előállításához 3-35 tömeg %, előnyösen 10-25 tömeg % vízoldhatatlan etil-cellulózt tartalmazó vizes etil-cellulóz diszperziókat alkalmazunk. A bevonatanyagként felhasznált vizes etil-cellulóz diszperziók lágyítóként valamely C_6-C_{40} , előnyösen C_6-C_{30} , különösen előnyösen $C_{10}-C_{16}$ alifás vagy aromás dikarbonsavból és valamely C_1-C_8 , előnyösen C_2-C_6 , különösen előnyösen C_2-C_5 alifás alkoholból képezett, gyógyászatilag alkalmas lipofil diésztert tartalmaznak. Lágyítóként előnyösen dibutil-ftalátot, dietil-ftalátot, dibutil-szebacátot, vagy dietil-szebacátot, különösen előnyösen dibutil-szebacátot alkalmazhatunk. A lágyító mennyisége - etil-cellulózra vonatkoztatva - 5-50 tömeg %, előnyösen 10-40 tömeg %, különösen előnyösen 10-30 tömeg %. Az etil-cellulózból készült retardáló bevonatok különösen előnyösen 10-30 tömeg % dibutil-szebacátot tartalmaznak (az etil-cellulózra vonatkoztatva).

A találmány szerinti eljárásnál felhasznált vizes etil-cellulóz diszperziók kereskedelmi forgalomban levő termékek lehetnek, pl. Aquacoat[®] vagy Surelease[®]. Ezek a termékek (pl. a Surelease) a szükséges lágyítót már tartalmazhatják. Eljárhatunk azonban oly módon is, hogy a lágyítót a vizes etil-cellulóz diszperzióba bedolgozzuk, előnyösen tenzidek vagy emulgeálószerrel segítségével [pl. Polysorbat 80 (Tween 80[®])]. Vizes etil-cellulóz-diszperzióként különösen előnyösen olyan diszperziót alkalmazhatunk, amely a lágyítót az etil-cellulóz diszperzió előállítása során komponensként már tartalmazza (pl. a kereskedelmi forgalomba levő Surelease E-7-7050[®]).

A készítmény előállítása után közvetlenül kapott felszabadulási profilt a szakember által ismert módszerekkel állíthatjuk be (pl. a bevonat rétegvastagságával vagy oly módon, hogy a bevonat komponenseként további segédanyagokat adunk hozzá). E célból pigmentek (pl. vas-oxid, titándioxid), csúsztatóanyagok (pl. talkum, aerosil, glicerín-monosztearát), hidrofil pórusképzők (pl. laktóz, polietilén-glikol, mannit) és/vagy vízoldható polimerek (pl. hidroxipropil-metil-cellulóz, Polividon) jöhetnek tekintetbe. Eljárhatunk oly módon is, hogy a hatóanyag felszabadulását más bevonatdiszperziók (Eudragit[®] RS 30D, RL30D, Ne 30D, gyomorsaválló filmképzők diszperziói, mint pl. Eudragit L 30 D) hozzákeverésével oly módon szabályozzuk, hogy a retardálás legalább 4 és 24 óra közötti időtartamban következzen be.

Az etil-cellulóz alapú retardáló bevonatot oly módon állítjuk elő, hogy a hatóanyag-szubsztrátumot előállítása után a vizes diszperzióval ráporlasztás útján (előnyösen örvénylőágyas eljárás segítségével) bevonjuk és egyidejűleg szokásos hőmérsékleten szárítjuk.

Előnyösen legalább 35 °C, különösen 35-80 °C, különösen előnyösen 40-45 °C termékhőmérséklet elérésére törekszünk és ezt a hőmérsékletet legalább 50 °C-ra, előnyösen 55-70 °C-ra beállított levegő segítségével érjük el.

Az előállítás után közvetlenül kapott tárolással szemben stabil hatóanyag-felszabadulási profilt szükség esetén utólag oly módon változtathatjuk, hogy a retardált hatóanyag-készítményt szárítás után > 35 °C hőmérsékleten a kívánt hatóanyag-felszabadulásnövekedés eléréséig temperáljuk. A szakember a felszabadulási profil és a temperá-



lási körülmények közötti összefüggést a mindenkori hatóanyag-felszabadulási profilnak a meghatározott hőmérsékleten végzett temperálási eljárás időtartamának függvényében történő mérésével határozhatja meg. Ezáltal az adott igényeknek megfelelő hatóanyag-felszabadulási profil minden nehézség nélkül bármikor beállítható.

Találmányunk tárgya továbbá tramadolt illetve valamely gyógyászatilag alkalmas tramadol-sót tartalmazó, tárolással szemben stabil hatóanyag-felszabadulási profilú orális, előnyösen multipartikuláris retardált készítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag-kompozíció valamely C_6 - C_{40} alifás vagy aromás dikarbonsavból és valamely C_1 - C_8 alifás alkoholból képezett lipofil-diésztert, mint lágyítót tartalmazó vizes etil-cellulóz diszperzióval történő bevonással koaleszcált etil-cellulóz bevonattal van bevonva; és a bevonatnak csupán szokásos hőmérsékleten történő szárításával tárolással szemben stabil hatóanyag-felszabadulási profil van kialakítva, amely > 35 °C hőmérsékleten történő utólagos temperálással a tárolási stabilitás befolyásolása nélkül növelhető.

A vízben nagyon jól oldódó tramadolnak illetve tramadol-sónak (pl. tramadol-hidroklorid) a vizes etil-cellulóz diszperzióval történő bevonás során történő megvédése céljából előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a hatóanyagszubsztrátumra a retard bevonat felvitele előtt védőbevonatot viszünk fel. A védőbevonatot szigetelésként a bevonandó hatóanyagszubsztrátum tömegére vonatkoztatva 1-10 tömeg %, előnyösen 2,5-5 tömeg % mennyiségben vihetjük fel.

A fenti eljárás lépés nem vezet a retardáláshoz szükséges felvitel jelentős csökkenéséhez, ugyanakkor azonban

megakadályozza a vízoldható hatóanyagnak az etil-cellulózzal történő bevonáskor bekövetkező feloldódását és meggátolja a hatóanyagnak a retardáló filmbe történő behatolását.

Védőbevonatanyagként vízoldható polimerek (pl. hidroxil-propil-metil-cellulóz vagy hidroxil-propil-cellulóz, Polyvidon) vizes oldatait további segédanyagokkal (pl. talkum) együtt vagy azok nélkül alkalmazhatjuk. Eljárhatunk oly módon is, hogy a védőbevonatot szerves oldatokból felvitt lipofil anyagokkal (pl. zsíralkoholok, zsírsavak, zsírok, viaszok, gliceril-monosztearát, gliceril-benehát) visszük fel.

A szubsztrátumnak a tárolás alatt történő összeragadásának megakadályozása céljából a retardált szubsztrátum fölé általában külső bevonatokat viszünk fel. A külső bevonatok azonban funkcionális bevonat szerepét is betölthetik, amelyek további védelmet biztosítanak, pl. magas levegőnedvességtartalommal szemben, vagy pedig meggátolják gyomorsavnak a szubsztrátumban történő behatolását. A külső bevonat mennyisége a funkciótól függ és ≤ 1 tömeg% (összetapadással szemben történő védelemnél) és 30 tömeg% (gyomorsavállóság növelése) közötti érték lehet.

Az 1-3. ábrából látható, hogy a tramadol-hidroklorid mindhárom felszabadulási profilja, a szokásos 25-30 °C-os tárolási körülmények között, a tárolás teljes időtartama alatt és mindkét tárolási hőmérsékleten változatlan marad.

A tárolási stabilitást az USP 23, 1959 oldal ff [1196] „The Stability Testing of new drug substances and products - The tripartite Guideline” helyen leírtak szerint mérjük.

Ennek során a kombinált kioldódási teszt (2 óra pH 1,2 értékű gyomorsavból és 8 óra pH 7,2 bélnedvekből) az azonos filmréteg vastagság és filmösszetétel ellenére egymástól teljesen eltérő kiindulási felszabadulásokat mutat. Míg a film utólagos kezelés nélkül az előállítás után a legerősebb retardálást (kb. 75 %-os felszabadulás) 8 óra alatt mutatja, addig ugyanebből a filmből 60 °C-on 24 órán át végzett temperálás után a hatóanyag 100 %-a már 5 óra után felszabadul. A 60 °C-on 2 órán át végzett temperálás 8 óra alatt kb. 90 %-os tramadol-felszabadulást eredményez. Ezek az eltérő felszabadulási profilok azt mutatják, hogy a megfelelő lágyítókat tartalmazó koaleszcált etil-cellulóz bevonatok segítségével az igényeknek megfelelő tárolással szemben stabil tramadol-felszabadulás érhető el, amely - az igények szerint - vagy közvetlenül az előállítás után bekövetkezik vagy csak a találmány szerinti bevonattal bevont tramadol-készítmények közbenső tárolása után áll be. Ez a körülmény a készítmények ipari méretekben történő gyártásánál igen nagy előny, minthogy a szarzsok bármikor lassú leadási profillal rendelkező készítményekké dolgozhatók fel. A kb. 60 °C hőmérsékleten végzett célzott utókezeléssel a felszabadulási profil az igényeknek megfelelő felszabadulási profillal összhangba hozható, a készítmény tárolási stabilitásának hátrányos befolyásolása nélkül.

A 4. ábra bemutatja, hogy a találmány szerinti bevonattal ellátott és közvetlenül az előállítás után viszonylag lassú hatóanyag-felszabadulású (300 perc után a hatóanyagnak kevesebb, mint 45 %-a szabadul fel) tramadol-hidroklorid pellet felszabadulási profilja utólagos melegítéssel lépésekben hogyan változtatható meg a gyors-

sabb felszabadulás irányában (300 perc alatt a hatóanyag 70 %-ig terjedő mennyisége szabadul fel).

A találmány szerinti retardált tramadol-hidroklorid készítmények hatóanyagfelszabadulását standard kioldódási teszttel az alábbi körülmények között mérjük: 2 óra gyomornedvben +6 óra bélnedvekben; majd 8 óra pH 1,2 és 7,2 közötti pH gradienssel; 8 óra mesterséges bélnedvekben (pH 7,2, 100 mM nátrium-klorid (250 mM kálium-dihidrogénfoszfát + 100 mM nátrium-klorid jelenlétében); 8 óra mesterséges bélnedvekben (pH 6,8, 220 mM kálium-klorid + 30 mM kálium-dihidrogén-foszfát jelenlétében); 8 óra mesterséges gyomornedvben (pH 1,2); 8 óra pH 4,6 pufferben (100 mM $\text{Na C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ + 50 mM nátrium-klorid) és 8 óra mesterséges bélnedvekben (pH 6,8), 5 mM nátrium-tau-rokolát (220 mM kálium-klorid + 30 mM kálium-dihidrogén-foszfát) jelenlétében. A felszabadulást kosárkákban 100 perc^{-1} forgatási sebesség mellett mérjük, feltéve, hogy mást nem közlünk. A mechanikus terhelésnek a hatóanyagfelszabadulásra gyakorolt hatásának vizsgálata céljából azonban alternatív módon más forgatási sebességeket is alkalmazunk.

Az 5. és 6. ábrából látható, hogy sem a felszabaduláshoz használt közeg összetétele (molaritás, pH-érték vagy ionfajta tekintetében), sem pedig a pelletek mechanikus terhelése a találmányunk szerinti bevonattal ellátott pelletekből történő tramadol-felszabadulásra nagyobb hatást nem gyakorol. A találmányunk szerinti készítmények erőteljes felszabadulási viselkedését *in vitro* tesztek igazolják és ezek alapján *in vivo* is megbízható felszabadulás várható.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük, anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

Példák

A tramadol in vitro felszabadulását az Európai Gyógyszerkönyvben leírt kioldódási teszt szerint a forgókosaras módszerrel 100 perc^{-1} forgatási sebesség mellett határozzuk meg. A készítményt előbb 2 órán át mesterséges gyomornedvben (pH 1,2), majd további 6 órán keresztül mesterséges bélnedvben (pH 7,2) mérjük, feltéve, hogy mást nem közlünk. Az adott mérési időpontban az oldatban levő tramadol mennyiségét spektrálfotometriásan határozzuk meg és az összdózis százalékában (tramadol-hidroklorid) adjuk meg. A megadott felszabadulási értékek és görbék $n=3$ mérés középértékeinek felelnek meg.

1. példa

Tramadol-hidroklorid pelleteket (hatóanyagtartalom 70 tömeg %) mikrokristályos cellulózzal és alacsony helyettesítési fokú hidroxil-propil-cellulózzal történő vizes granulálással, extrudálással, majd azt követő szferonizálással állítunk elő. A pelleteket szárítjuk, és a $800\text{-}1250 \mu\text{m}$ részecskenagyságú frakciót kiszitáljuk, és örvénylőágyas eljárással $60 \text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékletű levegő jelenlétében előbb 3 tömeg %, hidroxil-propil-metil-cellulózból, PEG 400-ból és talkumból készült bevonattal látjuk el, majd a védőbevonattal ellátott pelletek tömegére vonatkoztatva 11 tömeg % retardáló bevonatot viszünk fel.

Az 5 kg pellet készítéséhez felhasznált vizes diszperzió összetétele a következő:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Hidroxi-propil-metil-cellulóz (Pharmacoat 603/ShinEtsu)	104,0 g
PEG 400	12,0 g
Talkum, mikronizált	35,0 g
<u>Tisztított víz</u>	<u>2160,0 g</u>
Össztömeg	2311,0 g

Az 5 kg védőbevonattal ellátott pellet bevonásához felhasznált vizes bevonódiszperzió összetétele a következő:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Surelase E-7-7050 (vizes etil-cellulóz diszperzió; Colorcon)	2115,0 g
<u>Tisztított víz</u>	<u>1323,0 g</u>
Össztömeg	3438,0 g

A diszperzió szilárdanyagtartalma = 16 tömeg %.

A pellet bevonása után temperálást nem alkalmazunk vagy a hatóanyag-felszabadulást 2 órán át 60 °C-on végzett kezeléssel állítjuk be.

160 mg pelletet (100 mg tramadol-hidroklorid dózisnak felel meg) 1. nagyságú kapszulákba töltünk és a hatóanyagfelszabadulást a korábbiakban leírt módon meghatározzuk.

A megadott felszabadulási értékek $n=6$ mérés középértékeinek felelnek meg (7. ábra).

Idő (perc)	Fel- szaba- dult rész %-ban	Felsza- badult rész, (%-ban) 25 °C-on történő 6 hóna- pos tá- rolás után	Felsza- badult rész, (%-ban) 30 °C-on történő 6 hóna- pos tá- rolás után	Felsza- badult rész, (%-ban) 2 órán át 60 °C-on végzett kezelés után	Felsza- badult rész, (%-ban) 25 °C- on 6 hónapig végzett tárolás után	Felsza- badult rész, (%-ban) 30 °C- on 6 hónapig végzett tárolás után
120	1	1	1	5	4	5
240	29	26	27	46	45	48
360	61	61	60	75	70	74
480	80	79	78	91	86	90
600	94	95	94	99	98	100

2. példa

Tramadol-hidroklorid pelleteket (hatóanyagtartalom 55 tömeg %) mikrokristályos cellulózzal és alacsony helyettesítési fokú hidroxipropil-cellulózzal végzett vizes granulálással, extrudálással, majd azt követő szferonizálással állítunk elő. A pelleteket szárítjuk, a 800-1250 μm részecskenyagyságú frakciót kiszitáljuk, majd örvénylőágyas eljárással 60 °C levegőhőmérséklet mellett a pelletek kiindulási tömegére vonatkoztatva 8 tömeg % összmenyiségű bevonattal vonjuk be.

A 300 g pellet bevonásához felhasznált vizes bevonódiszperzió összetétele a következő:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Aquacoat ECD 30 (vizes etil-cellulóz diszperzió)	53,0 g
Dibutil-szebacát	4,8 g
Talkum (mikronizált)	3,2 g
Polysorbat 80	0,02 g
Szilícium emulzió	0,02 g
Tisztított víz	65,0 g
Össztömeg	126,0 g

A diszperzió szilárdanyagtartalma =19 tömeg %.

A pelleték bevonása és a bevonat szárítása után a hatóanyag-felszabadulást 60 °C-on 2 órán illetve 27 órán át történő kezeléssel állítjuk be.

196 mg pelletet (100 mg tramadol-hidroklorid dózisnak felel meg) 1. nagyságú kapszulákba töltünk és a hatóanyag-felszabadulást a korábbiakban leírt módon meghatározzuk. A megadott felszabadulási értékek n=3 mérés középértékeinek felelnek meg (8. ábra).

Idő perc	Felszabadult rész, (%-ban) 2 órán át 60 °C-on végzett kezelés után	Felszabadult rész, (%-ban) 27 órán át 60 °C-on végzett kezelés után
120	26	38
240	63	91
360	82	101
480	92	101

3. példa

Tramadol-pelleteket (hatóanyagtartalom 55 tömeg %) mikrokristályos cellulózzal és alacsony helyettesítési fokú hidroxipropil-cellulózzal végzett vizes granulálással, extrudálással, majd azt követő szferonizálással állítunk elő. A pelleteket szárítjuk, a 800-1250 µm frakciót kiszitáljuk, majd az örvénylőágyas eljárással 60 °C hőmérsékletű levegő alkalmazásával, előbb 0,6 tömeg % védőbevonatot viszünk fel, majd a védőbevonattal ellátott pellet össztömegére vonatkoztatva 15 tömeg % bevonattal vonjuk be.

A 350 g pellethez felhasznált vizes bevonódiszperzió összetétele a következő:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Opadry OY-29020 clear (=hidroxipropilmetilcellulóz és PEG 400 ; Colorcon)	1,60 g
Talkum, mikronizált	0,50 g
<u>Tisztított víz</u>	<u>27,9 g</u>
Össztömeg	30,0 g

A 300 g, védőbevonattal ellátott pellet bevonásához felhasznált vizes bevonódiszperzió összetétele a következő:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Aquacoat ECD 30 (vizes etil-cellulóz diszperzió; Colorcon FMC)	89,0 g
Opadry OY 2920 clear	3,0 g
Dibutil-szebacát	7,6 g
Talkum (mikronizált)	7,7 g
Polysorbat 80	0,03 g
Szilícium emulzió	0,03 g
<u>Tisztított víz</u>	<u>129,6 g</u>
Össztömeg	237,0 g

A vizes diszperzió szárazanyagtartalma = 19 tömeg %.

A retardáló bevonattal ellátott pelleték előállítására után a profilt 60 °C-on 2 órán át végzett temperálással állítjuk be. 210 mg pelletet (100 mg tramadol-hidroklorid dózisnak felel meg) 192,1 mg Cellactoseval, 16,8 mg Kollidon CL[®]-el (Crospovidone) és 1,1 mg magnézium-sztearáttal 12 mm átmérőjű és 420 mg tömegű tablettákká préselünk. A tabletták vízben 1-2 perc alatt ismét különálló pelletékre esnek szét. A hatóanyag-felszabadulást a korábbiakban leírt módon határozzuk meg.

A megadott felszabadulási értékek n=3 mérés középértékeinek felelnek meg.

Idő (perc)	Felszabadult rész, %-ban (60 °C-on 2 órán át végzett kezelés)
120	14
240	70
360	94
480	101

4. példa

Tramadol-hidroklorid pelleteket (hatóanyagtartalom 33 tömeg %) mikrokristályos cellulózzal és alacsony helyettesítési fokú hidroxipropil-cellulózzal végzett vizes granulálással, azt követő extrudálással és szferonizálással állítunk elő. A pelleteket szárítjuk, a 800-1250 µm részecskenyagyságú frakciót kiszitáljuk, majd az örvénylőágyas eljárással 60 °C levegőhőmérséklet mellett a bevonatlan pelletek tömegére vonatkoztatva 6 tömeg % összmennyiségű filmmel bevonjuk.

A 350 g pellet bevonására felhasznált vizes diszperzió összetétele a következő:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Aquacoat ECD 30 (vizes etil-cellulóz diszperzió; Colorcon)	58,3 g
Dibutil-szebacát	3,5 g
Polysorbat 80 (Tween 80)	0,01 g
Vizes szilikon emulzió	0,01 g
<u>Tisztított víz</u>	<u>78,2 g</u>
Össztömeg	140,0 g

Habzágátlóként minden példában vizes szilikon emulziót alkalmazunk.

A diszperzió szilárdanyagtartalma = 15 tömeg %.

A pelleteket bevonás és szárítás után 60 percen át 120 °C-on tartjuk. 321 mg pelletet (100 mg tramadol-hidroklorid dózishoz felel meg) 0.nagyságú kapszulákba töltünk és a hatóanyag-felszabadulást a korábbiakban leírt módon meghatározzuk (10. ábra).

Idő (perc)	Felszabadult rész, %-ban
120	23
360	36
600	55
990	72
1440	83

5. példa

Tablettázóprésszel 10 mm átmérőjű, alábbi összetételű tablettákat készítünk:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Tramadol-hidroklorid	100,0 mg
Mikrokristályos cellulóz (Avicel pH 101)	180,0 mg
Polyvidon K30	16,0 mg
Magnézium-sztearát	4,0 mg
Össztömeg	300,0 mg

A tramadol-hidrokloridot és mikrokristályos cellulózt Polyvidon K30 vizes oldatával granuláljuk, szárítjuk, szitáljuk, magnézium-sztearáttal összekeverjük, majd 300 mg tömegű tablettákká préseljük.

A tablettákat dob bevonó berendezésben 60 °C levegő-hőmérséklet mellett a tabletták tömegére vonatkoztatva 5 tömeg % etil-cellulóz retardáló filmmel bevonjuk. A tabletták tömege 315 mg.

A 600 g tabletták bevonásához felhasznált bevonó diszperzió összetétele a következő:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Surelease E-7-7050 (vizes etil-cellulóz diszperzió; Colorcon)	115,4 g
<u>Tisztított víz</u>	<u>72,1 g</u>
Össztömeg	187,5 g

A diszperzió szilárdanyagtartalma = 16 tömeg %.

A tabletták bevonása után nem végzünk temperálást. A hatóanyag-felszabadulást a korábbiakban leírt módon határozzuk meg. A megadott felszabadulási értékek n=2 mérés középértéknek felelnek meg (11. ábra).

Idő (perc)	Felszabadult rész, %-ban
120	40
240	76
360	91
480	97

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás tramadolt vagy valamely gyógyászatilag alkalmas tramadol-sót tartalmazó, tárolással szemben stabil hatóanyag-felszabadulás profilú orális retardált készítmény előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a hatóanyagkompozíciót valamely C_6 - C_{40} alifás vagy aromás dikarbonsavból és valamely C_1 - C_8 alifás alkoholból képezett, legalább egy gyógyászatilag alkalmas lipofil-diésztert, mint lágyítót tartalmazó vizes etil-cellulóz diszperzióval vonjuk be; és a bevonatot a bevonás alatt szokásos hőmérsékleten szárítjuk; mimellett már azt követő temperálás nélkül tárolással szemben stabil hatóanyag-felszabadulás profilú terméket kapunk; és adott esetben a készítményt a hatóanyag-felszabadulás profil növelése céljából, a tárolási stabilitás befolyásolása nélkül >35 °C hőmérsékleten a kiválasztott nagyobb hatóanyag-felszabadulás profil eléréséig temperáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, hogy lágyítóként C_6 - C_{30} , előnyösen C_{10} - C_{16} alifás vagy aromás dikarbonsavból és C_{2-6} , előnyösen C_{2-5} alifás alkoholból képezett diésztert alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy lágyítóként dibutil-ftalátot, dietil-ftalátot, dibutil-szebacátot vagy dietil-szebacátot, előnyösen dibutil-szebacátot alkalmazunk.

4. Az 1.-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a lágyítót az etil-cellulózra vonatkoztatva 5-50 tömeg %, előnyösen 10-40 tömeg %, különösen előnyösen 10-30 tömeg % mennyiségben alkalmazzuk.

5. Az 1.-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, hogy 3-35 tömeg %, előnyösen 10-30 tömeg % etil-cellulóz koncentrációjú diszperziót alkalmazunk.

6. Az 1.-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a retardáló bevonat szárítását 40-80 °C, előnyösen 50-70 °C hőmérsékleten végezzük el.

7. Az 1.-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a retardáló bevonat alá vízoldható polimerekből - előnyösen hidroxipropil-metil-cellulózból vagy hidroxipropil-cellulózból - és talkumból készült védőbevonatot viszünk fel.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a védőbevonatot 1-10 tömeg %, előnyösen 2,5-5 tömeg % mennyiségben visszük fel.

9. Az 1.-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy gyógyászatilag alkalmas tramadol-sóként tramadol-hidrokloridot alkalmazunk.

10. Az 1.-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a hatóanyag kompozíciót multipartikuláris kompozíció - előnyösen mikrotabletták, granulátumok, pelletek vagy kristályok - alakjában alkalmazzuk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy 0,3-2,5 mm átlagos részecske-nagyságú részecskéket alkalmazunk.

12. Tramadolt vagy valamely gyógyászatilag alkalmas tramadol-sót tartalmazó, tárolással szemben stabil hatóanyagfelszabaduláspofilú orális retardált készit-

mény, amelyben a hatóanyagkompozíció valamely C₆-C₄₀ alifás vagy aromás dikarbonsavból és C₁-C₈ alifás alkoholból képezett gyógyászatilag alkalmas lipofil diésztert mint lágyítót tartalmazó vizes etil-cellulóz diszperzióval történő bevonás útján koaleszcált etil-cellulóz bevonattal el van látva, amely bevonat szokásos hőmérsékleten végzett szárítás után már tárolással szemben stabil hatóanyag-felszabadulás profilt biztosít, amely >35 °C hőmérsékleten végzett, azt követő temperálás után a tárolási stabilitás befolyásolása nélkül növelhető.

13. A 12. igénypont szerinti készítmény, amely a hatóanyag-kompozíciót multipartikuláris formában - előnyösen mikrotabletták, granulátumok, pelleték vagy kristályok alakjában - tartalmazza.

11 lap rajz
A. Fedics László

A bejelentő helyett a
meghatalmazott:

Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd

1093 Budapest, Kőzraktár ut. 24. I./11/a.

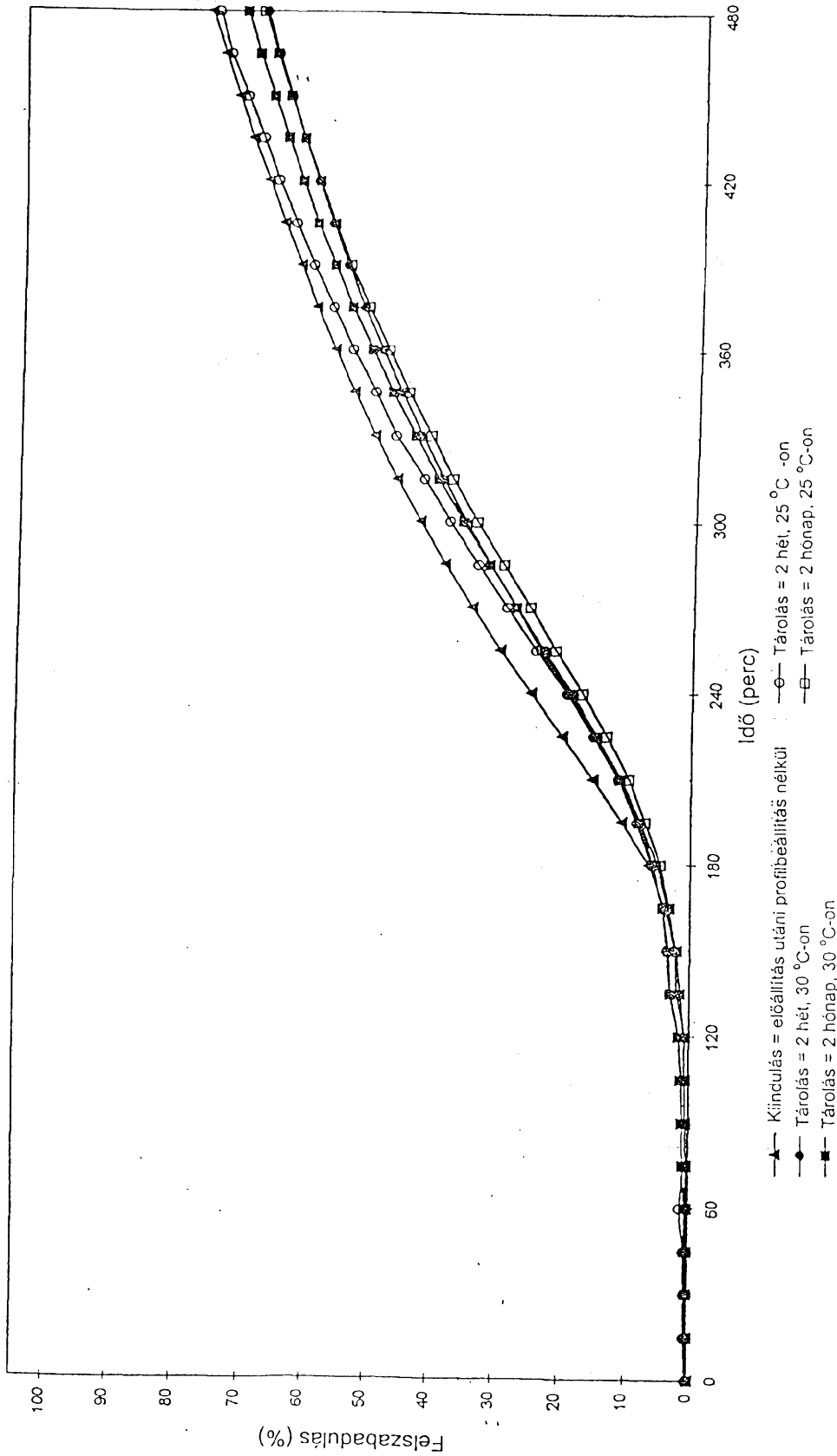
Adószám: 41462056-2-43

OTP számlaszám: 11705008-20145419

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. Táblázat, 1. diagramm

Találmány szerinti bevonattal ellátott pelletekből történő tramadolfelszabadulás tárolási stabilitása, 11 % filmfelvitel mellett, a bevonás utáni profilbeállítás nélkül



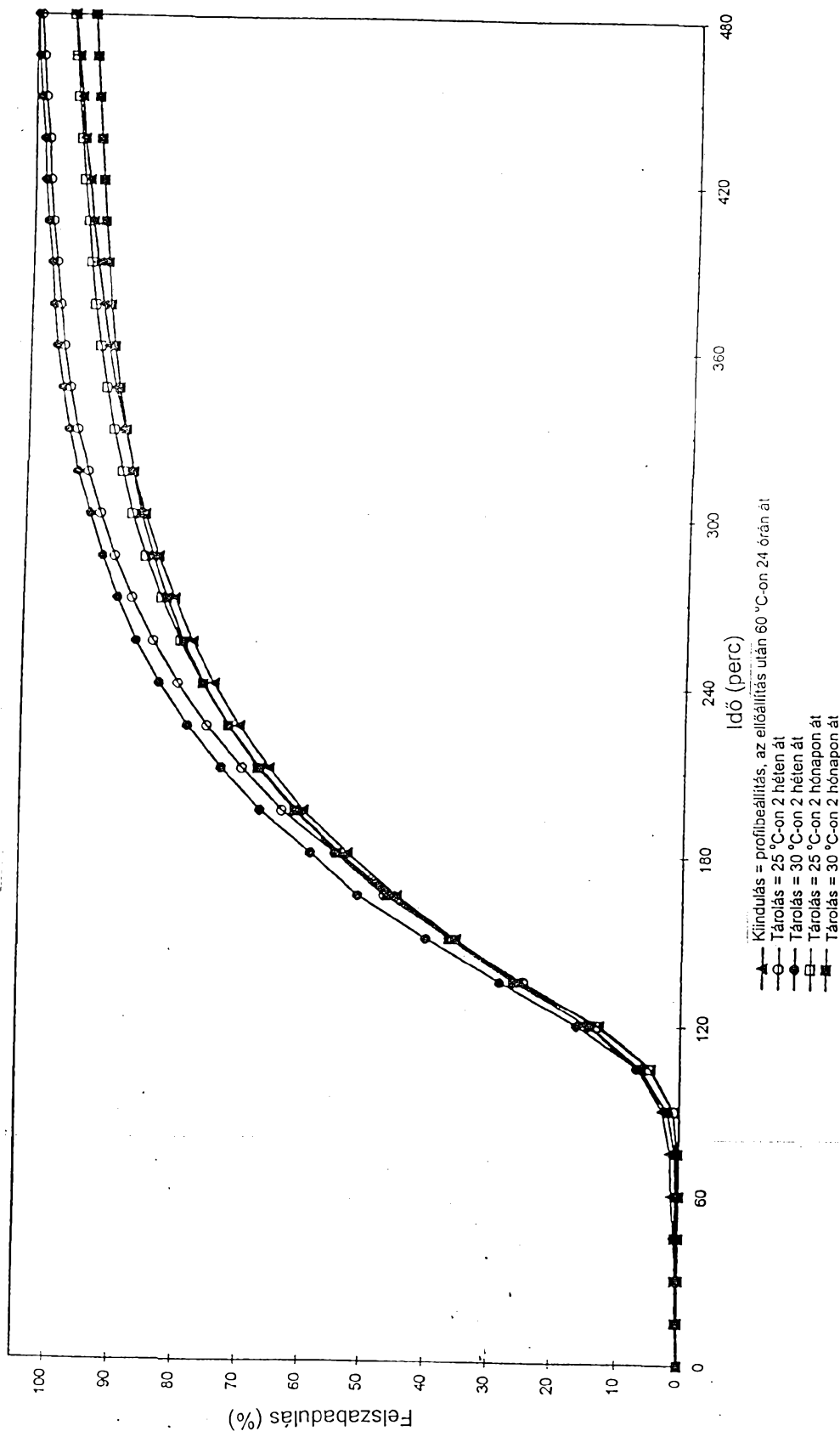
1. ábra

316/51

Dr. Tóth-Urbán László
 ügyvéd
 1093 Budapest, Kőszegi út u. 24. I. H/a.
 Adószám: 41452080-2-43
 OTP számlaszám: 11705008-20145419

1. Táblázat, 2. diagramm

Találmány szerinti bevonattal ellátott pelletekből történő tramadol felszabadulás, 11 % filmfelvitel mellett, 60 °C-on végzett 24 órás profilbeállítással



2. ábra

Dr. Tóth-Urbán László

üggyel

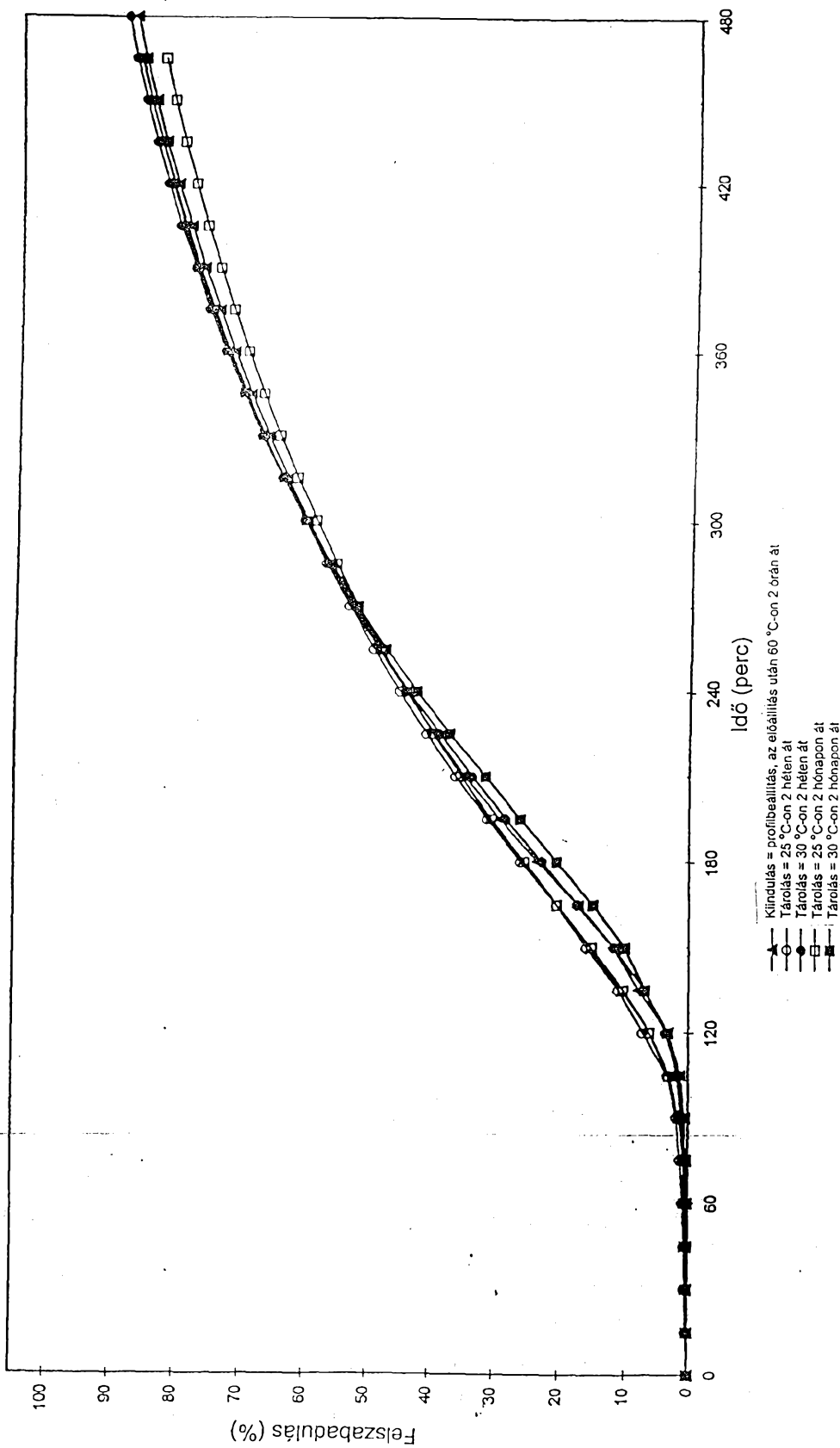
1093 Budapest, Krisztina körút 24. I. 11/a.

Adószám: 1402078-2-43

OTP számlaszám: 11705008-20145419

1. Táblázat, 3. diagramm

Találmány szerinti bevonattal ellátott pelletekből történő tramadolfelszabadulás, 11 % filmfelvitel mellett, 60 °C-on végzett 2 órás profilbeállításával



3. ábra

Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd

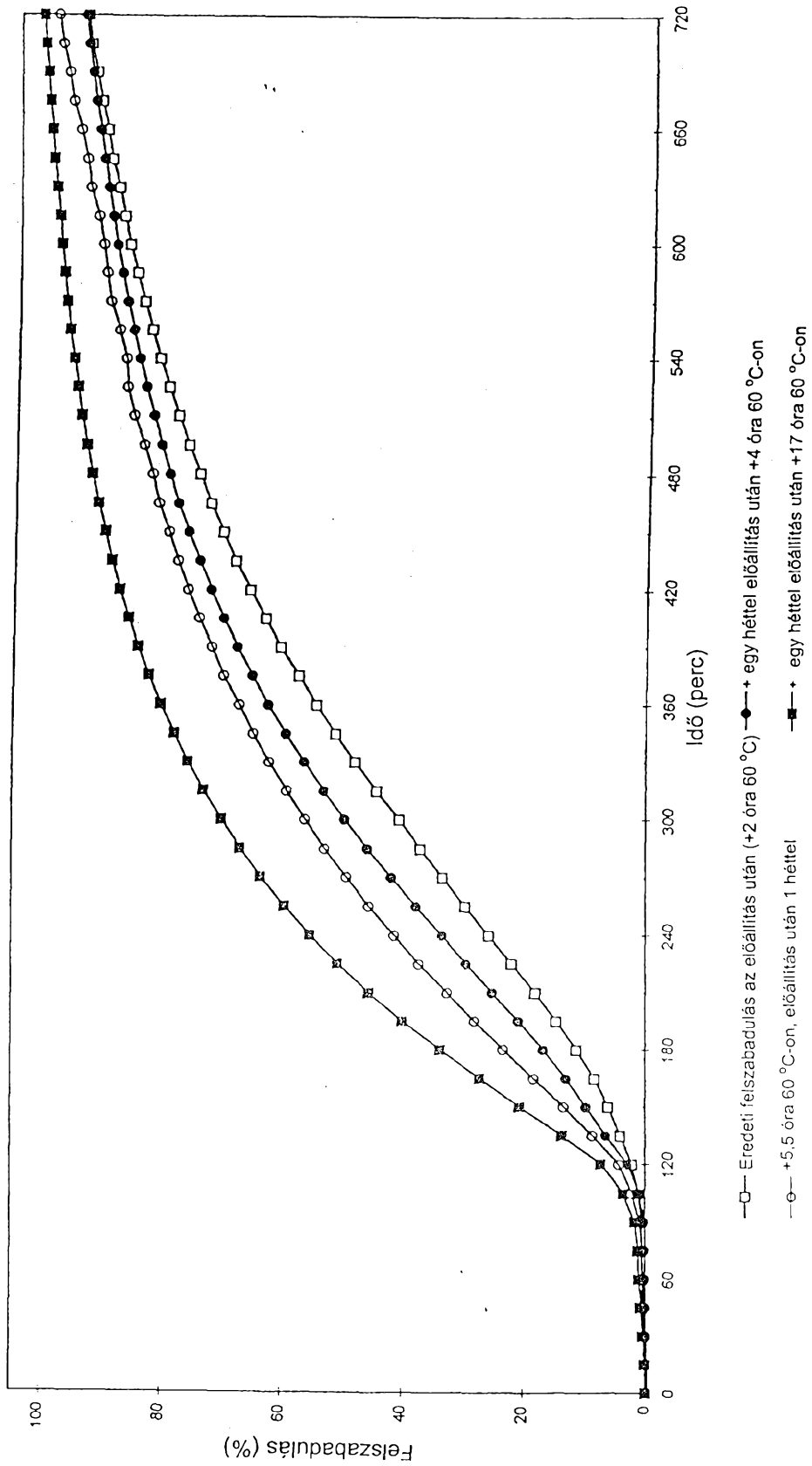
1093 Budapest, Könyvesház u. 14/V/11/a.

Adószám: 41042060-2-01

OTP számlaszám: 11705008-20145410

1. Táblázat, 5. diagramm

Találmány szerinti bevonattal ellátott pelletekből történő tramadol felszabadulás beállítása, 60 °C-on végzett utólagos profilbeállítással



4. ábra

Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd

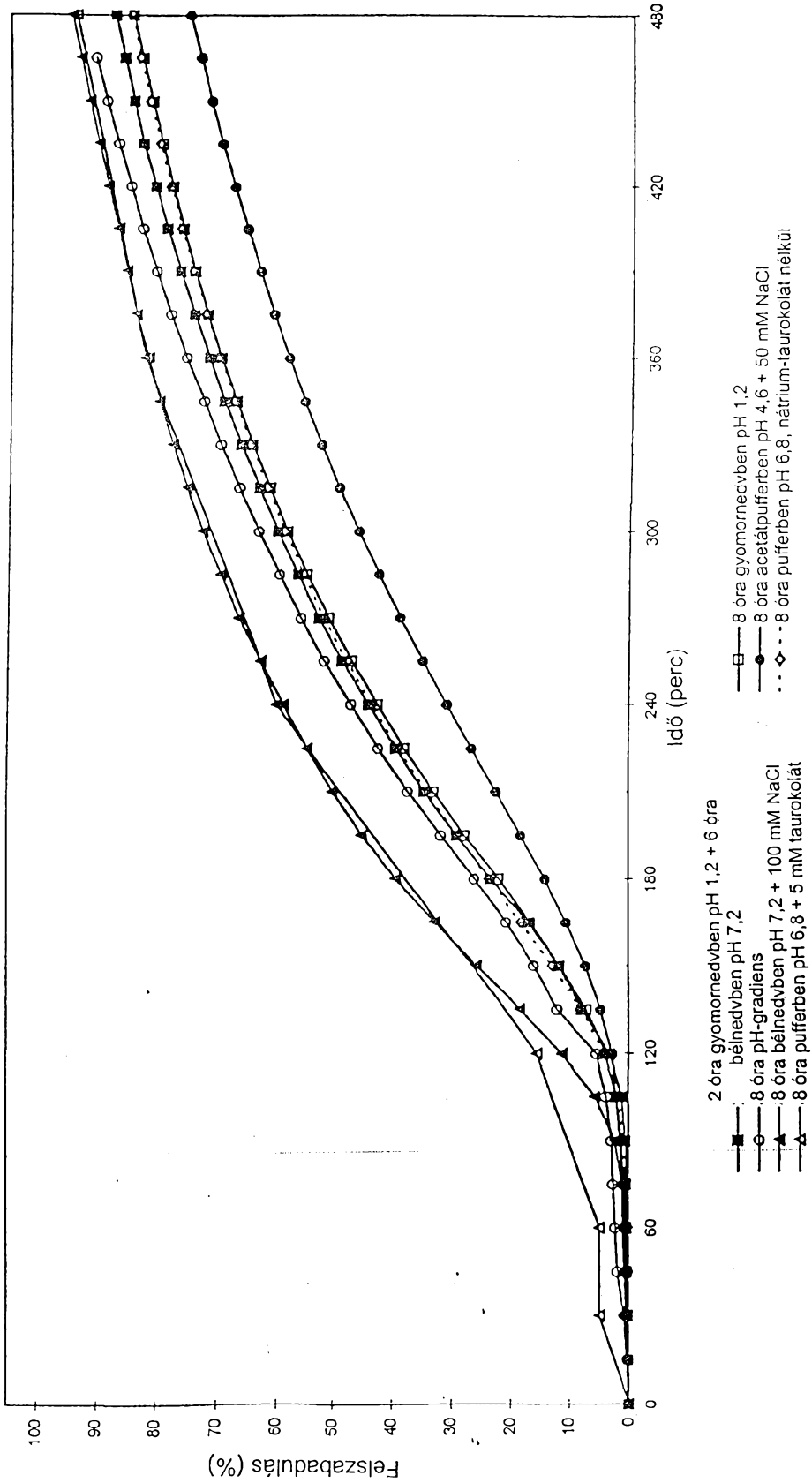
1093 Budapest, Könyvesház utca 24. V/1/a.

Adószám: 41462056-2-43

OTP számlaszám: 11705008-20145419

1. Táblázat, 10. diagramm

Kioldó közeg összetételének hatása a találmány szerinti bevonattal ellátott pelletekből történő tramadolfelszabadulásra



5. ábra

Dr. Toth-Urbán László

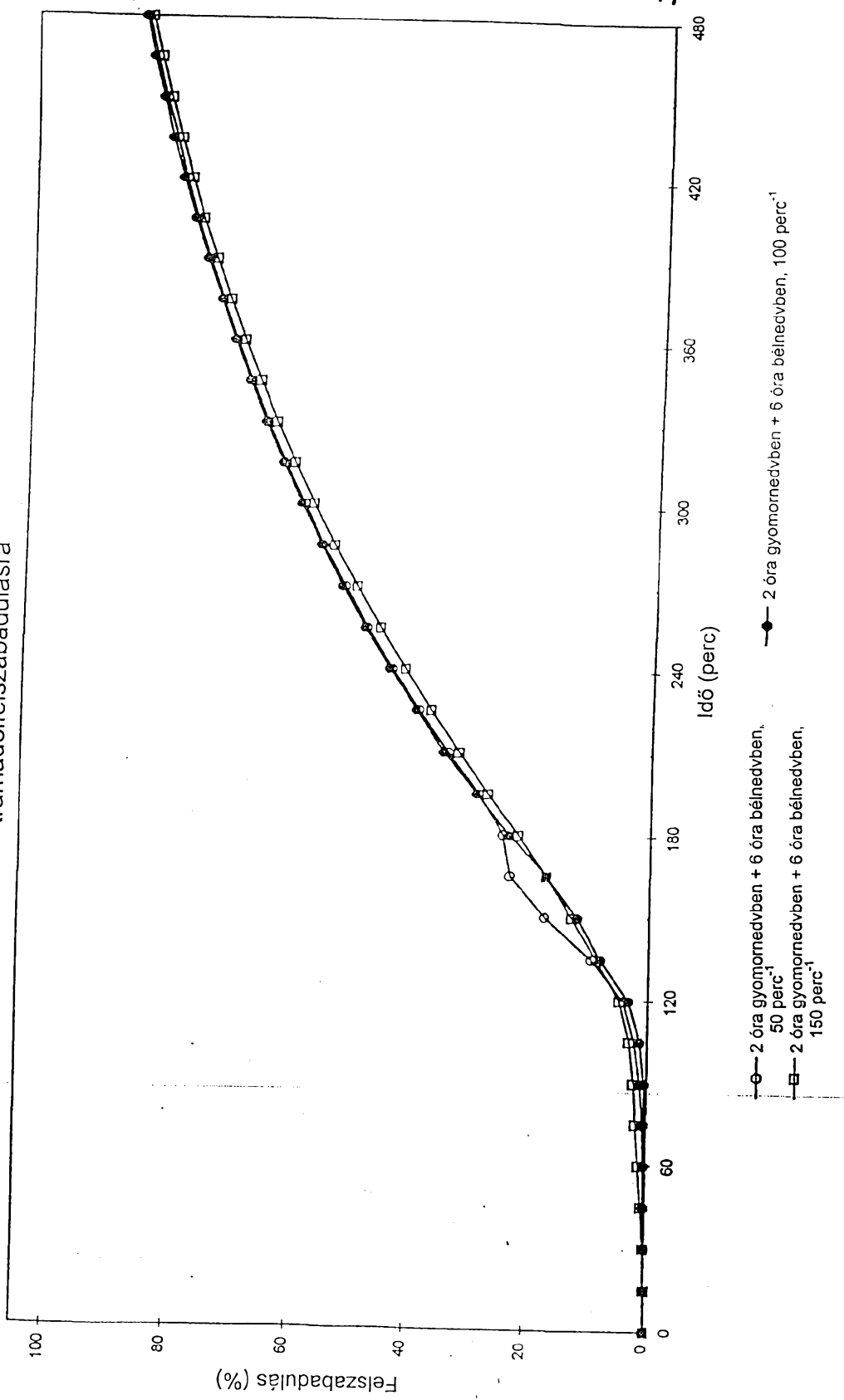
ügyvéd,

1093 Budapest, *[Handwritten Signature]* utca 4/a.
 Adószám: 41462056-2-43

OTP számlaszám: 11765008-20145419

1. Táblázat, 9. diagramm

A kosár forgási sebességének hatása a talajmáty szerinti bevonattal ellátott pelletekből történő tramadolfelszabadulásra

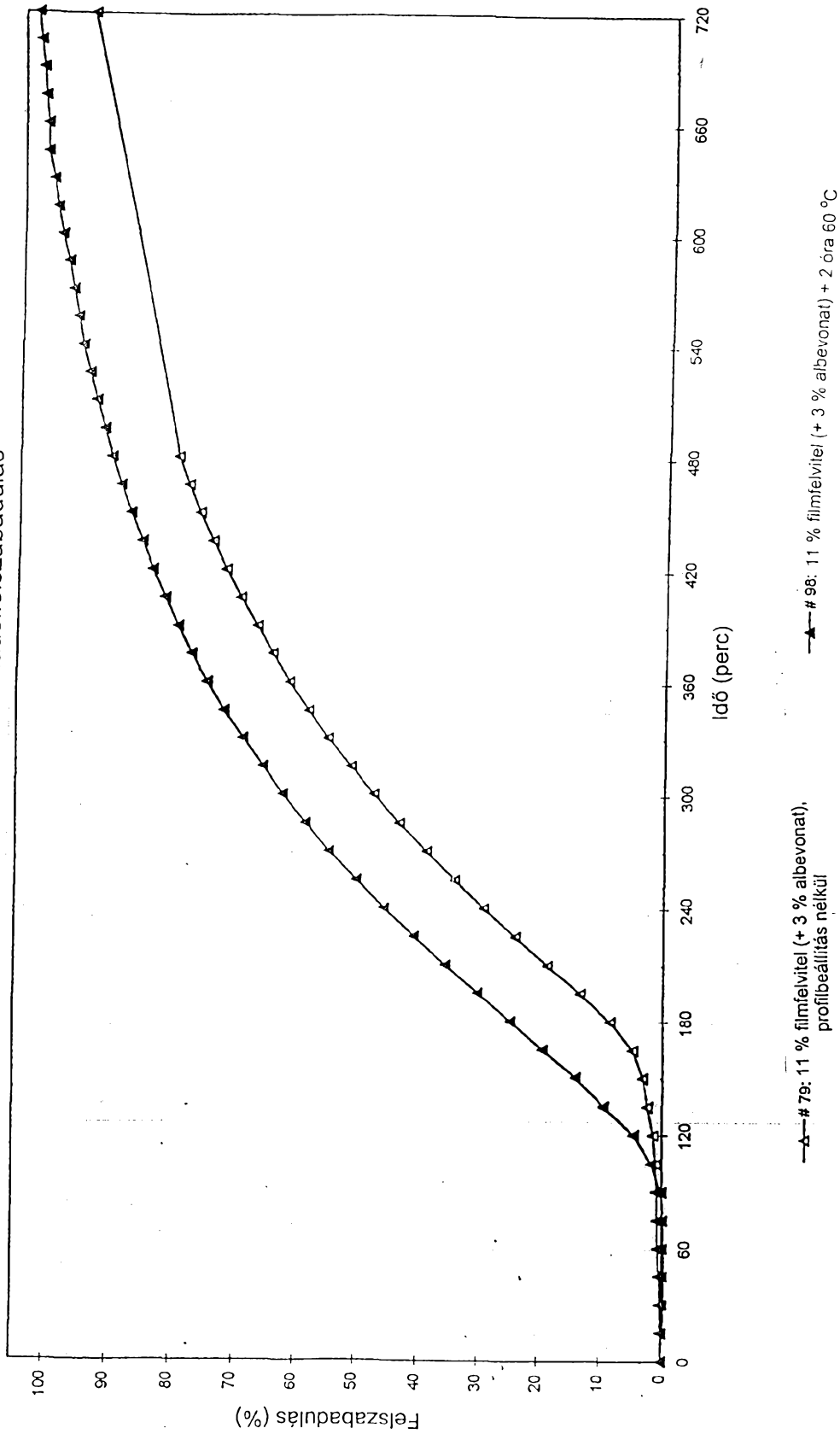


6. ábra

Dr. 1000-Urbán László
 ügyvéd
 1093 Budapest, Könyves utca 24. I. 11/a.
 Adószám: 4142056-2-43
 OTP-számlaszám: 11705008-20145419

1. Táblázat, 15. diagramm

A találmány szerinti bevonattal (11 % Surelease E-7-7050 és 3 % albevonat) ellátott pelletekből történő tramadolfelszabadulás



7. ábra

Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd

1093 Budapest, Rózsavirág köz 24/1. 11/a.

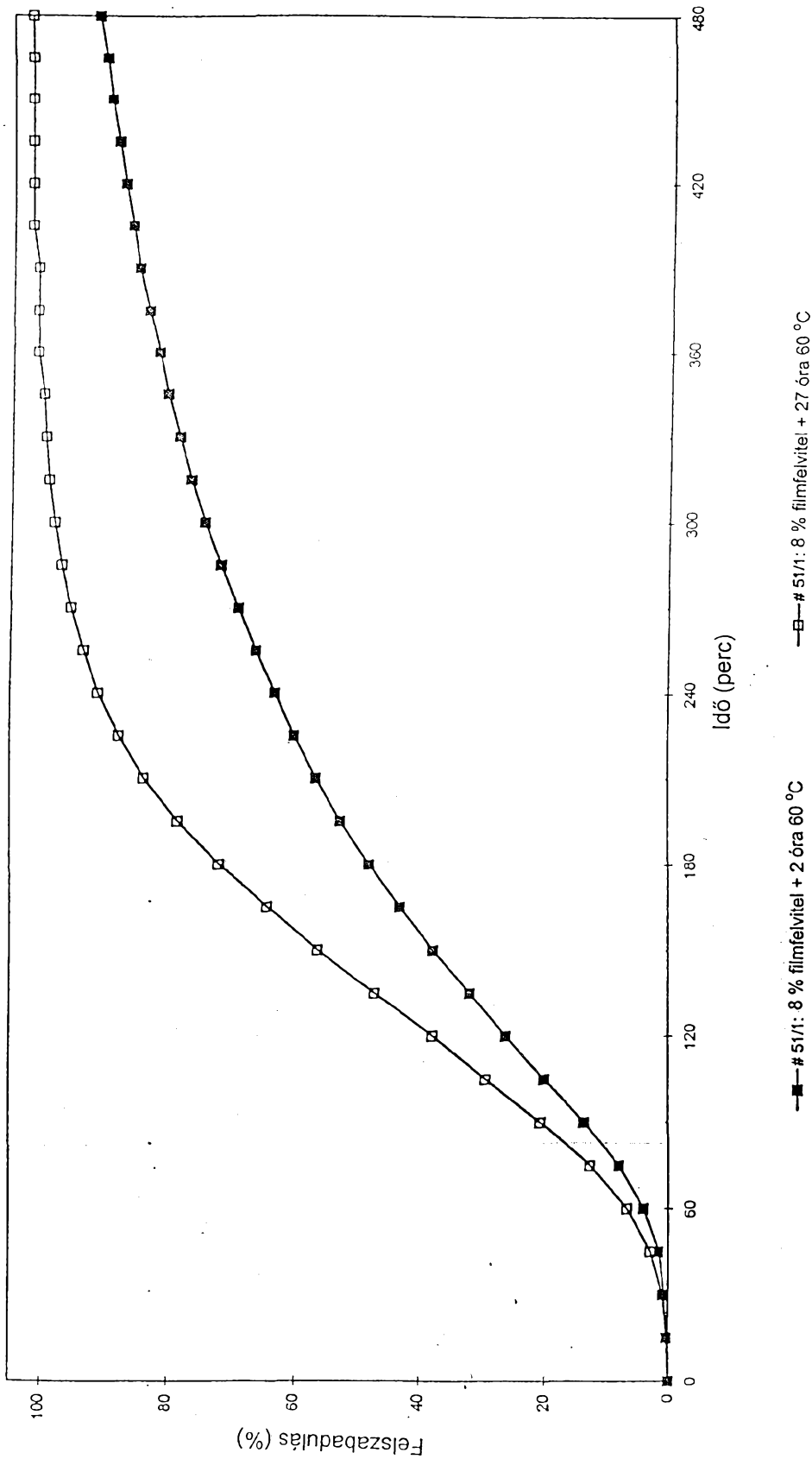
VA Gyártási: 4146/2010. 1. 43

OTP számlaszám: 11705008-20145410

ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. Táblázat, 11. diagramm

Találmány szerinti bevonattal [Aquacoat ECD 30 + dibutil-szebacát (30 %) + talkum (20 %)] előállított pelletekből történő tramadol-felszabadulás



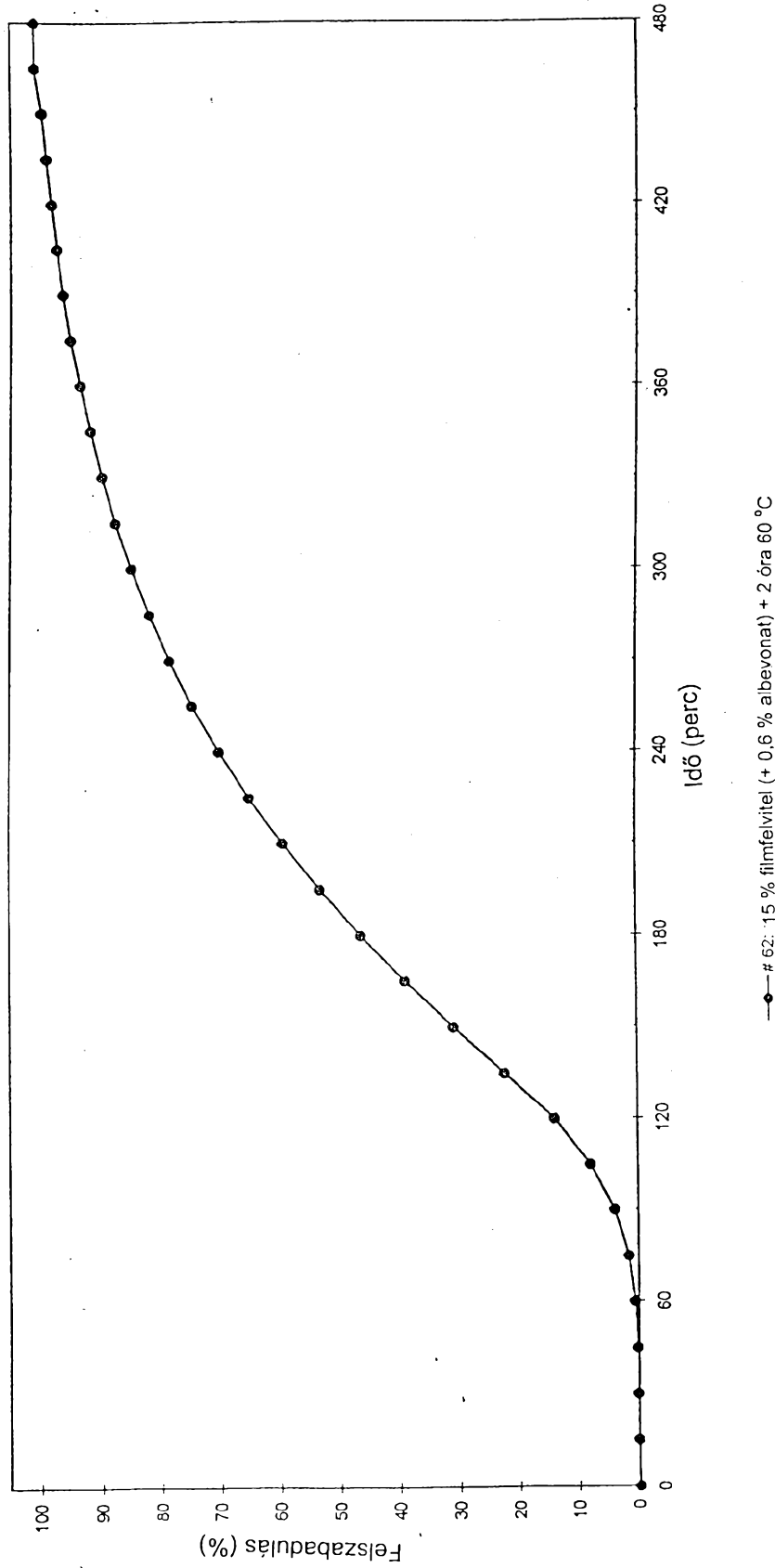
8. ábra

Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd
 1093 Budapest, Rózsavész köz. 24. A. 11/a.
 Adószám: 41902056-2-43
 OTP számlaszám: 11705008-20145419

1. Táblázat, 13. diagramm

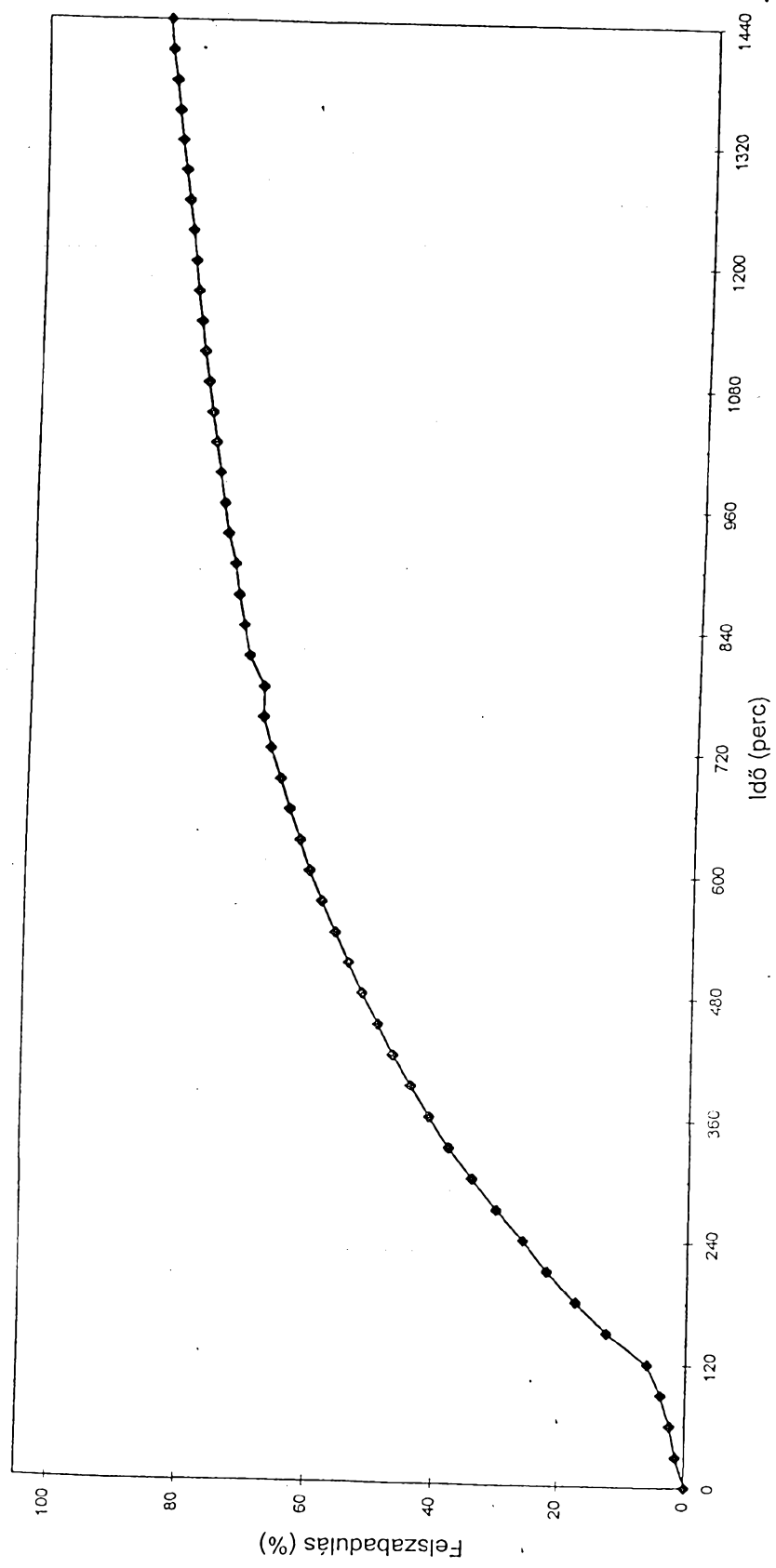
Találmány szerinti bevonattal [Aquacoat ECD 30 + Opadry OY-29020 clear (9+1 rész) + dibutil-szebacát (25 %) + talkum (25 %) és 0,6 % albevonat] ellátott pelletékből préselt tablettákból történő tramadolfelszabadulás



9. ábra

1. Táblázat, 8. diagramm

Találmány szerinti bevonattal [Aquacoat ECD 30 + dibutil-szebacát (20 %)] ellátott pelletekből történő tramadolfelszabadulás



◆ # 07/2: 6 % fimfevitel + 2 óra 60 °C

10. ábra

Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd

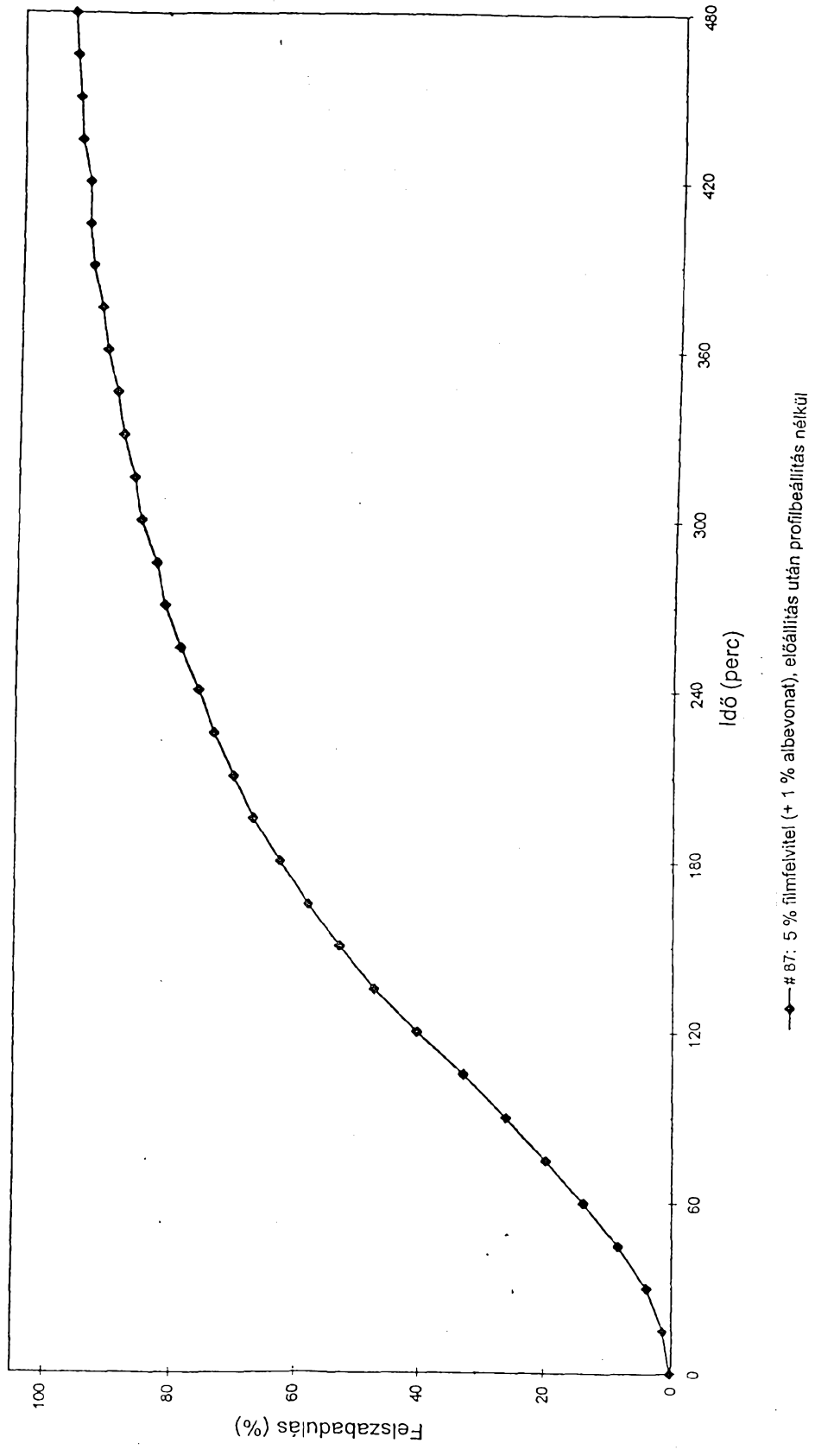
1093 Budapest, ... I. 11/a.

Államregisztrációs szám: 2056-2-43

OTP számszám: 11705008-20145419

1. Táblázat, 16. diagramm

Találmány szerinti bevonattal (5 % Surelease E-7-7050 és 1 % albevonat) ellátott tablettákból történő tramadol felszabadulás



11. ábra

Dr. Tóth-Urbán László
 ügyvéd
 1093 Budapest, Kőrösi Mária u. 24. I. 11/a.
 AN 2016-2-48
 OTP számszám: 11705008-20145419