

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

212 780 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 92 02608
(22) A bejelentés napja: 1991. 11. 12.
(30) Elsőbbségi adatok:
90/13981 1990. 11. 12. FR
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/FR 91/00888
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/08730

(51) Int. Cl.⁶

C 07 J 1/00

C 07 J 3/00

C 07 J 5/00

C 07 J 7/00

C 07 J 9/00

C 07 J 11/00

C 07 J 13/00

A 61 K 31/565

A 61 K 31/57

A 61 K 31/575

(40) A közzététel napja: 1992. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1996. 11. 28.

(72) Feltaláló:

Lanquetin, Michel, La Trinite (FR)

(73) Szabadalmas:

Laboratoire THERAMEX S.A.,
Monte Carlo (MC)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Eljárás szteroid-vegyületek homogén részecske méretű kristályainak és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás normál, a gyűrűben nem módosított, más gyűrűvel nem kondenzált szteroidok homogén méretű kristályainak előállítására mechanikai módszerek alkalmazása nélkül.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy a kris-

tályosítandó szteroid vegyületet egy lipofil oldószerből, hidrofil oldószerből és felületaktív anyagból álló három komponensű elegyben az oldószeranyag forráspontjához közeli hőmérsékleten feloldják, majd az elegyet hagyják lehűlni és a kikristályosodó terméket elkülönítik.

A találmány tárgya eljárás normál, a gyűrűben nem módosított, más gyűrűkkel nem kondenzált szteroidok homogén méretű kristályainak előállítására mechanikai módszerek alkalmazása nélkül. A találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy a kristályosítandó szteroid vegyületet egy lipofil oldószerből, hidrophil oldószerből és felületaktív anyagból álló három komponensű elegyben az oldószeranyag forráspontjához közeli hőmérsékleten feloldjuk, majd az elegyet hagyjuk lehűlni és a kikristályosodó terméket elkülönítjük.

Ismeretes, hogy a gyógyszerkészítmények előállításához felhasznált hatóanyagok kristálmérete jelentős szerepet játszik a szilárd és folyékony készítmények előállításánál, a készítés reprodukálhatósága és a felszívódásnak állandó szinten való tartása szempontjából.

Ismeretes, hogy az oldékonyság kinetikájában mutatózó eltérések a kristály szerkezetében vagy a kristályok felületi tulajdonságaiban végbemenő változásoknak vagy az érintkezési felületek nagyságában végbemenő módosulásoknak tulajdoníthatók [G. GILLARD Labo. Pharm. Probl. and Techn. 309, 359–369 (1981)].

Rossz oldékonysággal rendelkező gyógyszerhatóanyagok oldékonysági kinetikájának megjavítására gyakran folyamodnak a részecskeméret csökkentéséhez.

A részecskeméret csökkentésére általában mechanikai eljárásokat, így őrlést vagy mikronizálást (légárammal) végeznek.

Muttenrauch és társai által végzett kísérletek azt mutatják, hogy a kristályok részecskeméretének az oldékonyságra kifejtett hatása szorosan összefügg a szervesanyag szolubilitásával.

Számos gyógyászati hatású vegyület esetében kimutatták, hogy a részecskeméret és a hatóanyagok ebből következő fizikai-kémiai tulajdonságai jelentősen befolyásolják a gyógyászati készítmény biológiai sajátságait az oldékonyságban jelentkező változások következtében (FDA útmutató, ANDA Manuf. Control, 1985). Azonban nem minden hatóanyagot célszerű elporítani, vannak olyan alacsony olvadáspontú vegyületek, amelyek a porítás következtében pasztaszerűvé válnak vagy nyúlós anyaggá alakulnak. Ismertek olyan hatóanyagok, amelyek olyan fizikai tulajdonságokkal rendelkeznek, amik nem teszik lehetővé a mikronizálást ($80\% < 10\ \mu\text{m}$) többlepéses kezeléssel sem. Nakagava és társai kimutatták, hogy a kristályformák és a specifikus felület nagymértékben befolyásolja a szilárd halmazállapotú vegyületek kémiai stabilitását.

Hendricken B. A. (Int. J. of Pharm. 60, 243–252, 1990) szerint a vegyületek oldékonysági sebessége függ a kristályformától is. Más kutatók tanulmányozták a mechanikai kezelésnek, így például az őrlésnek a különféle gyógyászati készítményekben szereplő hatóanyagoknál a vegyületek fizikai-kémiai tulajdonságaiban okozott változást. Azt tapasztalták, hogy a kezelések nyomán a hatóanyagok fizikai-kémiai tulajdonságában változás mutatkozik. Ezek közül megemlíthetjük a következőket.

- A kristályosság mértékében csökkenés mutatkozik (röntgen diffrakciós módszerrel vizsgálva);
- A specifikus felületben jelentkezik változás; ez kétszeresére vagy háromszorosára növekedhet;

- A vegyületek kémiai stabilitásában csökkenés mutatkozik; a bomlás hőmérsékletet differenciális termikus analízissel ellenőrizhetjük;

- Némely hatóanyag esetében az olvadáspont $10\text{--}15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os hőmérséklet csökkenése is észlelhető volt;

- A felületi tulajdonságok változása; ez a porelegyek feldolgozását befolyásolja. Mint a fent említett Guillard-féle tanulmányból kitűnik, a porelegyek homogenitása és jó gördülékenysége szempontjából a morfológiai, elektromos és reológiai tulajdonságoknak nagy jelentősége van.

Számos hatóanyag fizikai-kémiai hatóanyagának változását ismerteti részletesen Otsuka M. és Kaneniwa N. (International J. of Pharmaceutics 62, 65–73, 1990). Említést érdemel az a körülmény is, hogy az őrlés következtében fellépő részecskeméret csökkenés az őrlött vegyületből készült tabletták keménységét jelentősen befolyásolja [Sagava Y.: J. Powder Technol. Japán, 20, 737–743, (1983)].

Hasonlóképpen Tawashi [STP Pharma. 6, (5) 299–302, (1990)] kísérleti eredményei azt mutatták, hogy a részecskeméret csökkenése és a kapott részecskék morfológiai tulajdonságai között összefüggés van. Az alkalmazott őrlési módtól függően a részecskeméret csökkenése során a részecskék felületén szabálytalanságok jelentkeznek, ami a por állapotú hatóanyagok a gyógyszerkészítmény előállításában mutatott fizikai tulajdonságait befolyásolja. E változások befolyásolják a termék gördülékenységét, ami a gyógyászati készítmény előállításánál játszik szerepet. A részecskeméret csökkenése a hatóanyag oldékonyságát is érinti.

Ismertek olyan tanulmányok, amelyben kimutatták, hogy hatóanyag a préselés során is átalakulhat (kikristályosodhat), vagy deformálódhat (polimerek) [Fuhner C. STP Pharma, 6 (5) 294–298, (1990)].

Az őrlés következtében a kristályok helyébe agglomerátum léphet, ami kedvezőtlenül hathat a hatóanyag oldékonyságára.

Ezen túlmenően a mechanikai őrlés során a termék fémrészecskékkal vagy olajjal szennyeződhet.

A találmány feladata, hogy olyan megoldást dolgozzon ki, amely az őrlésnél kedvezőbb és amellyel állandó százalékos arányban meghatározott méretű kristályokat állíthatunk elő, és amely módszer nem mutatja az ismert őrlési eljárások hátrányait.

A találmány szerinti eljárással homogén méretű kristályokat állíthatunk elő. E módszer nélkül őrléshez vagy szitálással történő elválasztáshoz vagy akár a kiindulási anyag kristály formájának a megváltoztatásához kellene folyamodni. A találmány szerinti megoldás eredményeit termál differenciális analízissel (TDA) és a mikroszkópos ellenőrzéssel bizonyítottuk.

Kutatásaink során arra törekedtünk, hogy az őrlést mellőzve a kristályosodás paramétereit befolyásoljuk, azaz a kristályosodó elegy komponenseit megváltoztassuk. Az eljárás feladata, hogy olyan fontos paramétereket, mint tömegátvitel és hőátvitel befolyásolja. Ismeretes, hogy a tömegátvitel a molekulák diffúziójával áll összefüggésben, amikor is a molekulák kidiffundál-

nak a folyadékból a kristály felületére; a hőátvitel a kristályosodási hőnek (a kristályképződés során felszabaduló kötési energia) a terjedéséből adódik, amikor is a hő a kristály felületéről a folyadékmasszába megy át. E két átvitelt megfelelően irányítva befolyásolhatjuk a kristályok növekedését és megakadályozhatjuk, hogy tömény oldatban a kristályok egymáshoz túl közel képződjenek.

A kristályok szabályos növekedését megzavarva az agglomerátum képződést megakadályozhatjuk.

A találmány tárgyát képezi egy kristályosítási eljárás, amelynek során mechanikai módszerek mellőzésével, a kristályosodás paramétereit befolyásolva homogen szemcseméretet érünk el; a kristályosítandó vegyület lipofil oldószerből, hidrophil oldószerből és felületaktív anyagból álló, háromkomponensű elegyben feloldjuk az oldószer elegy forráspontjához közeli hőmérsékleten, majd az elegyet lehűtjük olyan hőmérsékletre, ahol a kristályosodás megindul. Ezután a feloldott anyagból keletkezett, kívánt méretű kristályokat elkülönítjük.

Ismeretesek olyan kristályosítási eljárások, ahol a művelethez két komponensű elegyet használnak, így Chianese A. és munkatársai [(Process Technol. Proc. 6. kötet 87, 262–264, (1987)] ásványi sók, így nátrium-perborát átkristályosítását ismertetik; a művelethez felületaktív anyag vizes oldatát alkalmazzák; alumínium-fluorid-hidrát átkristályosítását ismerteti Blaszcak J. és munkatársa dolgozza [Kryst. Przem. Krajowe Symp. Mater. Konf. 3. (56WYAM) 95–101, (1989)].

Számos közlemény foglalkozik a hatóanyagok átkristályosításával, amikor is meghatározott kristályrendszert nyernek; így például Sas G. A. J. M. T. és munkatársai bizonyos hatóanyagokat lecsapva, azokat monoklin kristályok formájában nyerik ki (389 035 számon közzétett európai szabadalmi bejelentés), továbbá ismeretes, hogy a kétféle kristályformában előforduló terfenadint rezolválva a kétféle kristályformájú anyag elkülöníthető (Fawcett T. G. és Társai, 4 742 175 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírás). Egy további megoldás szerint anti-oldószer jelenlétében lecsapást végezve mikrokristályokat nyertek; Schmitt W. megoldása szerint a hatóanyagot vízzel oldható oldószerben oldják, majd a vizes oldatot hideg széndioxidba vezetve mikrokristályokat nyernek [WO 90/03 782 számú PCT közzétételi irat; Ca 113, 178 484 k, (1990)].

A találmány szerinti eljáráshoz olyan hidrophil oldószerrel választunk, amely elegyedike vagy oldódik a lipofil oldószerrel és így homogén oldatot állítunk elő. A hidrophil oldószer előnyösen oldószerek vizes elegyéből áll, legelőnyösebb, ha a poláros oldószerhez és/vagy rövid szénláncú alkiléterhez vizet adunk.

Célszerű valamely alkanolt, így például metanolt, etanolt, butanolt, izopropanolt, ketont, így acetont, metil-etil-ketont vagy metil-izobutil ketont, továbbá etil-acetátot, vagy izobutil-acetátot, és vizet alkalmazni, ahol a víz mennyisége a biner elegyben 0–12% között van.

Felületaktív anyagként előnyösen nemionos felületaktív anyagot, így szorbitán- és zsírsavak poli(oxi-etilén)-észtereit alkalmazzuk, ahol a zsírsav legalább 8

szénatomos; továbbá célszerűen legalább 8 szénatomos zsírsavak poli(oxi-etilén)-észtereit vagy sztearinsav-poli(oxi-etilén)-észtereit alkalmazzuk.

Nemionos felületaktív anyagként olyan vegyületeket használunk, amelyek amfifil-, de főleg hidrophil jellegűek, ahol $HLB > 12$. Példaként említjük a szorbitán és egy zsírsav poli(oxi-etilén)-észtereit, például a TWEEN 20–40-et, a zsírsavak poli(oxi-etilén)-észtereit, így a BRIJ 56, 58, 78, 96, 97, 98, és 99, G 3816 és 3820, G 3910 és 3920 vagy ETHYLAN D 254–257, RENEX, CREMOPHOR vagy PLURONIC (F68) típusú készítményeket.

A sztearinsav poli(oxi-etilén)-észtereit, mint a MYRJIS 49, 51, 52, 53 és 59 szintén alkalmazhatók, minthogy ezek a hatóanyag oldékonyságát tovább javítják; e vegyületek segítségével igen tömény oldatot készíthetünk a kristályosításhoz, ezenkívül ezek segítségével az átkristályosítás hőmérséklete csökkenthető, aminek révén telítettséget idézhetünk elő.

A hatóanyagok átkristályosításához előnyösen olyan három komponensű elegyet alkalmazunk, amely 1–12% víztartalmú, továbbá valamely fent felsorolt oldószert és 0,01–10%, előnyösen 0,05–5% felületaktív anyagot tartalmaz.

A háromkomponensű elegyet egy lépésben vagy több egymást követő lépésben állíthatjuk elő: először a hatóanyagot az oldószerek egyikében feloldjuk, ehhez az oldathoz hozzáadjuk a felületaktív anyagot, majd a másik oldószert adjuk az elegyhez. A háromkomponensű elegy térfogatarányait és jellegét attól függően választjuk meg, hogy milyen méretű kristályokat kívánunk előállítani és milyen hozamot kívánunk elérni.

Egy adott hatóanyag esetében az oldószerek alkalmazandó térfogatának megállapítására a háromkomponensű rendszerre diagramot készítettünk.

A háromkomponensű rendszer térfogata a hatóanyag oldékonyságától függ az elegy forráspontjának hőmérsékletén. Jó oldékonyság esetében relatíve nagy koncentrációjú oldatot állíthatunk elő, ami lényeges faktor az elegy lehűtése során bekövetkező kristályosodás szempontjából.

A víz jelenléte lényeges a felületaktív anyag számára. Ez biztosítja e komponens kedvező eloszlását a folyadékban és a szilárd anyagban a kristályosodás során, ami befolyásolja a folyadék/szilárd anyag felületi feszültségét. A kristályok egymáshoz való közelsége a kristályosodás során zavarhatja a kristályok szabályos növekedését és olyan csoportok képződéséhez vezethet, amelyeknek nincs tiszta alakja. Csak az anyag-részecskék rendezett elhelyezkedése különbözteti meg a kristályokat az amorf anyagtól, ahol a részecskék rendezetlen állapotban találhatók.

A háromkomponensű elegy hőmérséklete jelentős szerepet játszik. A hatóanyagot tartalmazó háromkomponensű elegy hőmérsékletét lehetőleg az elegy forráspontjához közeli értékre kell állítani, így a kristályosítandó anyagból nagykoncentrációjú oldatot állíthatunk elő, majd módunkban áll az oldat hőmérsékletét nagymértékben csökkenteni a kristályosítás során.

A kapott kristályok mérete függ az elegy koncentrációjától és a lipofil/hidrofil oldószer arányától. Progesztatív hatóanyagok esetében a hidrofil oldószer mennyisége előnyösen 2–5%-ot tesz ki keton jellegű oldószer, így metil-etil-keton esetében; ilyen körülmények között 35–70 µm szemcseméretű kristályokat kapunk; ha a hidrofil oldószer mennyisége 5% körül van, a szemcseméret 35–55 µm között lesz.

Amennyiben a hidrofil oldószer mennyiségét 7,5%-ra emeljük, a kristályok mérete ismét 70–100 µm nagyságra növekszik. A hidrofil oldószer mennyiségét növelve egyre nagyobb szemcseméretű kristályokat kapunk. Abban az esetben, ha a hígítást fokozzuk, növekszik a kristályok mérete; a kristályok mérete az alkalmazott felületaktív anyagok féleségétől is függ. Az az általános elv, hogy kisebb méretű kristályokat kapunk, ha a hatóanyag koncentrációját növeljük az oldatban, inkább csak egy oldószer alkalmazása esetében érvényesül; a találmány szerinti eljárásnál nem minden esetben igazolódik ez.

A lehűtés sebessége, a beoltás hőmérséklete, a háromkomponensű rendszer jellege, a hatóanyag koncentrációja mind olyan paraméter, amely a keletkező kristályok méretét befolyásolja. Minden egyes esetben külön meg kell határozni az elegy keverésének szükségességét. A kikristályosodó hatóanyagot 45 °C és –10 °C közötti hőmérsékleten szűréssel különítjük el.

Az ipari léptékben történő alkalmazásra való áttérés némely esetben befolyásolhatja a részecskék méretét. Így például Promesztérién esetében 1 g anyag átkristályosításánál 50 µm méretű kristályokat kapunk; azonos kísérleti körülmények között 60 kg-ból kiindulva 150 µm méretű kristályok képződnek. Ezért, ha ipari méretekben kívánunk dolgozni, az eljárás körülményeit ehhez kell igazítani.

A találmány szerinti eljárással végzett átkristályosítást célszerűen szteroidoknál, előnyösen ösztrán-, androsztán-, pregnán-, 19-nor pregnán- és kolasztán-származékoknál végezzük.

Az ösztrán-származékok közül megemlíjtük az ösztradiolt, öszttront, ösztriot, 19-not tesztoszteront, továbbá a vegyületek észtereit és/vagy étereit. Az ösztrán-származékok közül megemlíjtük az ösztradiol (promesztérién) 17-metil-éterének 3-propil-éter-származékát, továbbá a 19-nor tesztoszteron undekanoátját.

Az androsztán származékok közül megemlíjtük a tesztoszteront, ennek 17 helyzetű étereit és észtereit, a 4, 6, 7 és 16 helyzetben szubsztituált tesztoszteront, így például a 4-klór-tesztoszteront, a 6-metil-tesztoszteront, a 7-metil-tesztoszteront, továbbá a tesztoszteron zsírsav észtereit, így például a tesztoszteron ciklopentil acetátot és a ciklohexil-propionátot, a 17 helyzetben szubsztituált androszta-2-ént, így például a 17β-acetoxi-17α-etinil-5α-androszta-2-ént.

A pregnán származékok körül megemlíjtük a progeszteront, ennek enolos észtereit, a gyűrűs vagy lineáris enaminoakat, a 17α-hidroxi-származékokat, a 17α-hidroxi-progeszteron észtereit, továbbá az 1, 6, 7 és 16 helyzetben szubsztituált progeszteronokat.

A 21-hidroxi-pregnén-származékok közül megem-

líjtük a kortizon-származékokat, így például a kortizont, a kortizolt, prednizont, medolt, dexametazont, β-metazont, továbbá a triamcinolont.

A 19-nor progeszteron származékok közül megemlíthetjük a 17α-hidroxi-19-nor-progeszteront, e vegyületeknek a 17 helyzetben képzett észtereit és étereit, továbbá a 19-nor progeszteron származékokat, így például a 6-metil-17α-hidroxi-19-nor-progeszteront, ennek a 17 helyzetben képzett észtereit és étereit, mint 6-metil-3,20-dioxo-17α-hidroxi-19-nor-pregna,4,6-diént és e vegyületek észtereit.

A kolasztán származékok közül megemlíjtük az epesavakat, a koleszterint és ennek észtereit, az ergoszterolt, stigmasterolt, továbbá a kalciferolt.

A találmány szerinti eljárással előállított mikrokristályos hatóanyagokat célszerűen gyógyászati készítmények előállításához alkalmazzuk. Ezek közül említjük meg a tablettákat, késleltetett leadású tablettákat, a lágy zselatin kapszulákat, granulátumokat; a mikrokristályos vegyületeket használhatjuk továbbá folyékony gyógyászati készítmények előállításához, így például az iható szuszpenzió, továbbá intramuszkuláris vagy intra-artikuláris beadásra szánt injekció készítéséhez, injekciós célra szánt szuszpenzió készítéséhez, ezenkívül vaginális készítményekhez, bio-adhezív gélek, kúpok, továbbá vaginális kúpok előállításához.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik a korlátozás szándéka nélkül. A találmány szerinti megoldás előnyeit a hagyományos őrléshez viszonyítjuk.

1. példa

Mikrokristályos hidrokortizon előállítása

10 g hidrokortizont oldunk fel az oldószer elegy forráspontjának hőmérsékletén; az oldószer elegy összetétele:

- 95,8% metil-etil-keton
- 4,0% víz
- 0,2% TWEEN 20

Az elegyet 5–10 percig forrásban tartjuk és kevergetjük mindaddig, amíg a szuszpendált részek fel nem oldódnak. Keverés közben az elegyet –10 °C hőmérsékletre lehűtjük. Az elegyet 1 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd a keletkezett kristályokat szárítjuk. A kristályokat vízzel mossuk, csökkentett nyomáson szárítjuk, a szárítás hőmérséklete 50–60 °C. Az így kapott kristályos elegyben a legnagyobb részecskék mérete 25×30 µm, a legkisebb részecskék mérete 5×10 µm.

Olvadáspont = 221,5–221 °C
[α]_D (metanol) = +156±2°.

2. példa

Mikrokristályos dexametazon-acetát előállítása

10 g dexametazon-acetátot oldunk fel az elegy forráspontjának hőmérsékletén 4 térfogatrész oldószerben. Az oldószer összetétele a következő:

- 89,0% metil-etil-keton
- 10,5% víz
- 0,5% MIRJ 51.

Az elegyet 30 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, az oldhatatlan részecskéket leszűrjük, a szűrletet -15°C hőmérsékletre hűtjük. Az elegyet 1 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd a keletkezett kristályokat elkülönítjük, a kristályokat vízzel mossuk, 60°C hőmérsékleten csökkentett nyomáson szárítjuk. A kapott kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete $80\times 50\text{ }\mu\text{m}$, a legkisebb részecskék mérete $8\times 10\text{ }\mu\text{m}$.

Olvadáspont = $226-227^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}$ (metanol) = $+84\pm 2^{\circ}$.

3. példa

Mikrokristályos dexametazon-acetát előállítása

10 g dexametazon-acetátot oldunk fel visszafolyató hűtő alkalmazásával az oldószer elegy forráspontján.

Az oldószer elegy összetétele:

- 87,6% aceton
- 12,0% víz
- 0,4% TWEEN 20.

A hatóanyag oldásához 4 térfogat oldószer elegyet használunk.

A kristályok elkülönítését az előző példákban leírtak szerint végezzük. A kapott kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete $200\times 75\text{ }\mu\text{m}$; a legkisebb részecskék mérete $160\times 50\text{ }\mu\text{m}$.

Olvadáspont = 228°C

$[\alpha]_{\text{D}}$ (metanol) = $+86\pm 2^{\circ}$.

4. példa

Mikrokristályos prednizon előállítása

10 g prednizont oldunk fel 5 térfogat oldószerben.

Az oldószer összetétele az alábbi:

- 94,8% metil-etil-ke-ton
- 5,0% víz
- 0,2% TWEEN 20.

A kristályok elkülönítését a fenti példák szerint végezzük (az elegyet -10°C -ig hűtjük le). A kapott kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete $55\times 44\text{ }\mu\text{m}$; a legkisebb részecskék mérete $35\times 24\text{ }\mu\text{m}$.

Olvadáspont = $240\pm 1^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}$ (metanol) = $+167\pm 4^{\circ}$.

5. példa

Mikrokristályos nomegesztrol-acetát előállítása

10 g nomegesztrol-acetátot oldunk fel 4 térfogat rész forrásban lévő oldószerben. Az oldószer összetétele a következő:

- 94,9% metanol
- 5,0% víz
- 0,1% TWEEN 20.

Az oldat hőmérsékletét lassan, keverés közben, külső hűtést alkalmazva -5°C hőmérsékletre lehűtjük. Az elegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk 15 percig. A kristályos anyagot elkülönítjük, szárítjuk, vízzel mossuk, majd ismét csökkentett nyomáson szárítjuk. Az így kapott kristályos elegyben a legnagyobb részecskék mérete $50\times 25\text{ }\mu\text{m}$; a legkisebb részecskék mérete $10\times 10\text{ }\mu\text{m}$.

6. példa

Mikrokristályos nomegesztrol-acetát előállítása

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 2 térfogat háromkomponensű elegyet alkalmazunk. Az oldószer összetétele a következő:

- 92,4% metil-etil-ke-ton
- 7,5% víz
- 0,1% TWEEN 20.

A kapott mikrokristályos anyagot elkülönítjük. A kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete $100\times 100\text{ }\mu\text{m}$; a legkisebb részecskék mérete $65\times 35\text{ }\mu\text{m}$.

7. példa

Mikrokristályos nomegesztrol-acetát előállítása

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azonban 2 térfogat oldószer elegyet alkalmazunk. Az oldószer összetétele a következő:

- 94,9% metil-etil-ke-ton
- 5,0% víz
- 0,1% TWEEN 20.

A képződött mikrokristályokat elkülönítjük. A kristályos elegyben a legnagyobb részecskék mérete $55\times 40\text{ }\mu\text{m}$; a legkisebb részecskék mérete $35\times 25\text{ }\mu\text{m}$.

8. példa

Mikrokristályos nomegesztrol-acetát előállítása

Az 1. példában leírtak szerint járunk el. 2 térfogat oldószer elegyet alkalmazunk. Az oldószer összetétele a következő:

- 87,9% metil-etil-ke-ton
- 12,0% víz
- 0,1% TWEEN 20.

A képződött mikrokristályokat elkülönítjük. A kristályos elegyben a legnagyobb részecskék mérete $150\times 65\text{ }\mu\text{m}$; a legkisebb részecskék mérete $90\times 50\text{ }\mu\text{m}$.

9. példa

Mikrokristályos nomegesztrol-acetát előállítása

Az 1. példában leírtak szerint járunk el. A művelethez 1,5 térfogat oldószer elegyet alkalmazunk. Az oldószer összetétele a következő:

- 94,9% metil-etil-ke-ton
- 5,0% víz
- 0,1% TWEEN 20.

A mikrokristályos anyagot elkülönítjük. A kapott elegyben a legnagyobb részecskék mérete $120\times 40\text{ }\mu\text{m}$; a legkisebb részecskék mérete $75\times 50\text{ }\mu\text{m}$.

10. példa

Mikrokristályos promeszttrién előállítása

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy egy rész promeszttriént 4 térfogat oldószerben oldunk fel. Az oldószer összetétele:

- 94,9% etanol (100%)
- 5,0% víz
- 0,1% TWEEN 20.

A mikrokristályokat elkülönítjük. A kapott kristályos elegyben a legnagyobb részecskék mérete $300\times 100\text{ }\mu\text{m}$; a legkisebb részecskék mérete $100\times 50\text{ }\mu\text{m}$.

*11. példa**Mikrokristályos promesztérién előállítása*

Az előző példákban leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 30 g promesztériént oldunk fel 3 térfogat oldószerben; a háromkomponensű oldószer összetétele:

- 94,8% metil-etil-ke-ton (azaz 85 320 l)
- 5,0% víz (azaz 4500 l)
- 0,2% TWEEN 20 (azaz 0,180 l).

Az elegyet $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük, majd 15 percig ezen a hőmérsékleten tartjuk. A keletkezett kristályokat szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk, majd szárítószekrényben $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on csökkentett nyomáson szárítjuk. Az így kapott kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete $125\times 100\text{ }\mu\text{m}$; a legkisebb részecskék mérete $80\times 50\text{ }\mu\text{m}$.

A fenti vizsgálatokhoz alkalmazott vegyületek (kiindulási anyagok, őrölt vegyületek és mikrokristályos vegyületek) differenciális termikus analízissel lettek ellenőrizve.

Összehasonlító vizsgálatokat végeztünk. Ennek során vizsgáltunk egy nyers terméket és egy őrölt terméket (az anyagok jelzőszáma C.114 és C.114B), továbbá összehasonlítottunk két őrölt terméket (jelzőszám: C.108B és C.114B), továbbá összehasonlítottunk egy nyers terméket egy mikrokristályos termékkel (jelzőszám: C.109 és C.109M); az összehasonlítás során a következő eredményeket kaptuk:

- a C.108B, C.114B és C.114 jelzésű vegyületeken azonos vizsgálati körülmények között, $12\text{ és }142\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten differenciális termikus analízist végezve, ezek közel azonos magatartást mutattak (a vizsgálati eredményeket a 2A, 2B, 3A, 3B, 4., 5A, 5B és 6. ábrák mutatják be).

E vegyületek olvadáspontja közel azonos: $64\text{ }^{\circ}\text{C}$ körüli olvadáspontot mutatnak; az olvadás entalpiája $72\text{ és }74\text{ J/g}$ között van.

A mikrokristályos termék olvadáspontja $64,57\text{ }^{\circ}\text{C}$, az olvadási entalpiája $73,2\text{ J/g}$; vagyis ezek az eredmények közel esnek a fenti vegyületek által mutatott adatokhoz.

*12. példa**Mikrokristályos nomegesztrol-acetát előállítása*

$30\text{--}30\text{ kg}$ nomegesztrol-acetátból indulunk ki. Két kristályosodási kísérletet végzünk. A kiindulási anyagot 4 térfogat, 3 komponens tartalmazó oldószerben oldjuk fel; az oldószer összetétele:

- 94,9% metanol
- 5,0% víz
- 0,1% TWEEN 20.

A kapott kristályos anyagot elkülönítjük, majd granulometriás vizsgálattal ellenőrizzük a kristályos szemcseméretét (a vizsgálathoz Laser Coulter LS 130 jelzésű granulométert alkalmazunk). A vizsgálatok jelzése:

- 1. vizsgálat: 037 MC 2
 - 2. vizsgálat: 037 MC 3
- (lásd a 7. ábrát).

A fenti két vizsgálat 037 MC–2 és 037 MC–3 közel azonos eredményeket ad. A kristályos részecske nagysága $400\text{ }\mu\text{m}$ alatt van.

Ezzel szemben, ha a cím szerinti vegyületet ipari méretű őrlésnek vetjük alá, a kapott anyag szemcseméretében jelentős eltérések mutatkoznak (lásd a 17A, -B–20A, -B jelzésű ábrákat, amelyeken a 23, 27, 33 és 35 sarzs adatai vannak feltüntetve, az A jelölés az ábra szám mellett analitikai méretű tételre, B jelölés nagyobb méretű tételre utal).

13. példa

Nomegesztrol-acetát átkristályosításához $40, 60\text{ és }90\text{ kg}$ -os sarzsokból indulunk ki. A 12. példában leírtak szerint járunk el. A kapott eredmények az előző példában feltüntetettekkel azonos. A 90 kg -os sarzzsal végzett átkristályosítás eredményét a 16. ábrán mutatjuk be, ahol a granulometriás analízis eredménye látható (3-as sarzs S4 jelzés).

*14. példa**Mikrokristályos progeszteron előállítása*

Az előző példában leírtak szerint járunk el. A kiindulási anyagot az oldószer forráspontjának hőmérsékletén oldjuk fel 6 térfogat oldószerben; az oldószer összetétele:

- 93,4% etanol
- 6,0% víz
- 0,6% TWEEN 40.

Az így kapott kristályokat hidegen elkülönítjük, vízzel mossuk, majd szárítjuk. A kapott kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete $150\times 80\text{ }\mu\text{m}$; a legkisebb részecskék mérete $10\times 20\text{ }\mu\text{m}$.
Olvadáspont = $125\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$
[α]_D (metanol) = $+170\pm 4^{\circ}$.

*15. példa**Mikrokristályos 17 β -acetoxi-17 α -etinil-5 α - Δ 2-androszten előállítása*

Az előző példákban leírtak szerint járunk el. A kiindulási anyagot forrásban lévő 4 térfogat oldószerben oldjuk fel; az oldószer összetétele:

- 96,0% etil-acetát
- 3,2% víz
- 0,8% TWEEN 20.

A keletkezett kristályokat elkülönítjük az előző példákban leírtak szerint. A kapott kristályelegyben az átlagos szemcseméret $40\text{--}60\text{ }\mu\text{m}$ között van.
Olvadáspont = $125\text{--}129\text{ }^{\circ}\text{C}$.

*16. példa**Mikrokristályos androsztanolon (4-dihidro-tesztoszteron) előállítása*

Az előző példában leírtak szerint járunk el. A kiindulási anyagot forrásban lévő oldószerben oldjuk. Az oldószer térfogata 7,5 térfogatrész; az oldószer összetétele:

- 9,18% metanol
- 8,0% víz
- 0,2% TWEEN 40.

A kapott kristályokat hidegen elkülönítjük, majd vízzel mossuk és szárítjuk. A keletkezett kristályok átlagos szemcsemérete $120\text{ }\mu\text{m}$.

Olvadáspont = 182 ± 2 °C

$[\alpha]$ (etanol) = $+30 \pm 2$ °.

Differenciális termikus analízist végeztünk nomegesztrol-acetát ipari méretű sarzsokon. A vizsgálatokat őrlés előtt, őrlés után, továbbá mikrokristályos termékeken végeztük:

- A és B azonos tételből vett minta: nomegesztrol-acetát őrlés előtt (8A, 8B ábra)
- C és D azonos tételből vett minta: nomegesztrol-acetát őrlés után (9A, 9B ábra)
- E és F azonos tételből vett minta: nomegesztrol-acetát mikrokristályosítás után (1A–B ábra).

A találmány szerinti mikrokristályosítási eljárást a nyers terméken végeztük őrlés nélkül.

17. példa

Mikrokristályos tesztoszteron előállítása

10 g tesztoszteront oldunk fel 6 térfogatrész forrásban lévő alábbi oldószerkeletben:

- 95,9% etil-acetát
- 6,0% víz, és
- 0,1% TWEEN 40.

A még meleg oldatot leszűrjük, majd keverés közben külső hűtéssel hagyjuk -5 °C hőmérsékletre lehűlni. Az elegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk néhány óra hosszat, a kiülepedett kristályos anyagot elkülönítjük. A kapott kristályokat vízzel mossuk, majd csökkentett nyomás alatt szárítjuk. A kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete 30×50 µm, a legkisebb kristályok mérete 5–10 µm.

Hozam: 78%

Olvadáspont = 154 – 156 °C (Koffler)

$[\alpha]_D$ (etanol) = $+106 \pm 3$ °.

18. példa

Mikrokristályos tesztoszteron-heptilát előállítása

10 g tesztoszteron-heptilátot oldunk fel 10 térfogatrész forrásban lévő alábbi összetételű oldószerben:

- 91,8% etanol
- 8,0% víz és
- 0,2 TWEEN 20.

Az anyag teljes mértékű feloldódása után az oldatot még melegen leszűrjük, majd az oldatot külső hűtés alkalmazásával -10 °C-ra lehűtjük. A keletkező kristályokat leszűrjük, mossuk, majd szárítjuk.

Kapott kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete 80–100 µm, a legkisebb részecskék mérete 2–25 µm.

Hozam: 82%

Olvadáspont = 34 – 38 °C (Koffler)

$[\alpha]_D$ (izopropil-éter) = $+74 \pm 2$ °.

19. példa

Mikrokristályos 17α-hidroxi-progeszteron előállítása

Az előző példában leírtak szerint járunk el, oldószerként azonban 6 térfogatrészt alábbi összetételű oldószerkeletet alkalmazunk:

- 94,8% metil-etil-ke-ton
- 5,0% víz, és

- 0,2% TWEEN 20.

A -10 °C hőmérsékleten keletkező kristályokat elkülönítjük, a kapott kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete 50–30 µm, a legkisebb részecskék mérete 5–10 µm.

Olvadáspont = 220 ± 2 °C (Mackenne)

$[\alpha]_D$ (CHCl₃) = $+100 \pm 5$ °.

20. példa

17α-Hidroxi-progeszteron-heptanoát előállítása

Az előző példában leírtak szerint járunk el, 50 g heptanoátot 4 térfogatrész alábbi oldószerkeletben oldunk fel:

- 96,0% etil-acetát
- 3,2% víz, és
- 0,8% TWEEN 20.

A lehűtött oldatban keletkezett kristályokat elkülönítjük, a kapott kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete 80×60 µm, a legkisebb részecskék mérete 5–25 µm.

Olvadáspont = 114 ± 2 °C (Koffler)

$[\alpha]_D$ (CHCl₃) = $+56 \pm 4$ °.

21. példa

Mikrokristályos 17α-dezoxi-dexametazon előállítása

10 g 17-dezoxi-dexametazont oldunk fel 15 térfogatrész forrásban lévő alábbi összetételű oldószerben:

- 66,6% metanol,
- 33,0% víz, és
- 0,4% MIRJ 51.

Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat forraljuk, az oldathoz 0,1% L₂-S aktív szén hozzáadásával tisztítjuk. Az elegyet további 30 percig forraljuk, majd melegesen leszűrjük. Az oldatot hagyjuk lehűlni, majd hőmérsékletét 10 perc alatt külső hűtéssel -15 °C-ra csökkentjük. Az oldatot 1 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezt követően a keletkező kristályokat elkülönítjük, majd vákuumban szárítjuk. A kapott kristályelegyben a részecskék mérete 5–100 µm között van.

Olvadáspont = 216 – 22 °C (Koffler)

$[\alpha]_D$ (CHCl₃) = $+110 \pm 2$ °.

22. példa

Mikrokristályos medroxi-progeszteron előállítása

20 g medroxi-progeszteront oldunk fel 3 térfogatrész forrásban lévő oldószerben. Az oldószer összetétele:

- 92,0% metil-etil-ke-ton,
- 7,5% víz, és
- 0,5% TWEEN 20.

Szűrést követően az oldat hőmérsékletét -10 °C-ra hűtjük, az oldatot 1 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd a keletkező kristályokat szűréssel elkülönítjük, a kapott kristályokat vákuumban szárítjuk. A kapott kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete 25×30 µm, a legkisebb részecskék mérete 5–10 µm.

Olvadáspont = 218 °C (Koffler)

$[\alpha]_D$ (CHCl₃) = $+72 \pm 2$ °.

23. példa

Mikrokristályos hidrokortizon-hemiszekcinát előállítás

20 g hidrokortizon-hemiszekcinátot oldunk fel 8 térfogatrész forrásban lévő oldószerben. Az oldószer összetétele:

- 94,0% metil-etil-ke-ton,
- 5,0% víz, és
- 1,0% TWEEN 20.

Visszafolyatós hűtő alkalmazásával az oldatot 1 óra hosszat forraljuk, az oldatot még melegen leszűrjük, majd keverés közben $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre lehűtjük. Az elegyet 2 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk. A keletkezett kristályokat ezután szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk, majd mintegy $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. A kapott kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete $50\times 60\text{ }\mu\text{m}$, a legkisebb részecskék mérete $6\times 10\text{ }\mu\text{m}$.

Hozam: 82%

Olvadáspont = $170\text{--}172\text{ }^{\circ}\text{C}$, majd $210\text{--}212\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Koffler)

$[\alpha]_D(\text{MeOH}) = +130\pm 5^{\circ}$.

24. példa

Mikrokristályos 6,17 α -dimetil-3,20-dioxi-19-norpregna-4,6-dién előállítás

A 22. példában alkalmazott oldószerkeletet használjuk, a fentiekben leírtak szerint járunk el, az így kapott kristályelegyben a legnagyobb kristályrészecskék mérete $80\text{--}100\text{ }\mu\text{m}$, a legkisebb részecskék mérete $20\text{--}30\text{ }\mu\text{m}$.

Hozam: 91,0%

Olvadáspont = $163\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Koffler)

25. példa

Mikrokristályos 6-metil-17 α -hidroxi-3,20-dioxo-19-norpregna-4,6-dién előállítás

A 19. példában ismertetett oldószerkeletet alkalmazzuk, a fentiekben leírtak szerint járunk el, a kapott kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete $60\text{--}75\text{ }\mu\text{m}$, a legkisebb részecskék mérete $10\text{--}15\text{ }\mu\text{m}$.

Hozam: 85%

Olvadáspont = $205\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Koffler)

26. példa

Mikrokristályos 6-metil-17 α -etil-3,20-dioxo-19-norpregna-4,6-dién előállítás

A 19. példában leírtak szerint járunk el, a kapott oldatot $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük le, ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 óra hosszat, a kapott kristályelegyben a legnagyobb részecskék mérete $20\text{--}20\text{ }\mu\text{m}$, a legkisebb részecskék mérete $5\text{--}10\text{ }\mu\text{m}$.

Hozam: 80%

Olvadáspont = $156\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Koffler).

Eredmények

A vizsgálatok hőmérséklete $17\text{--}252\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($290\text{--}525\text{ }^{\circ}\text{K}$) között volt. Szilárd/szilárd átmenetet nem észleltünk. Szilárd/folyékony átmenetet a mintáktól függően $178,1$ és $179,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ között észleltünk.

Az átmenet entalpiája $6,8\text{ J/g}$. A szilárd/folyékony átmenet hőmérséklettartománya legkisebb az E és F minták esetében. Ennek oka a termék mikrokristályos szerkezete (lásd az 1A, 1B ábrát).

A B jelzésű kiindulási anyagon termogravimetriás vizsgálatot végeztünk. A vizsgálat hőmérséklete $25\text{--}700\text{ }^{\circ}\text{C}$ volt. A teljes tömegvesztés $400\text{ }^{\circ}\text{C}$ -nál mutatkozik (lásd a 10. ábrát).

A minták részecskeméret vizsgálatát ellenőrizzük scanner segítségével, amelyet VIDS IV logiciellel látunk el.

Ezt a vizsgálatot a 12. példában ismertetett termékkel végeztük el (037 MC 2 jelzésű sarzs). A kapott eredményeket μm -ben fejezzük ki a részecskék hosszára vonatkozóan. A részecskék felületét μm^2 -ben fejezzük ki. A kapott eredmények megerősítik a Laser granulometriával nyert adatokat. A legkisebb részecskék mérete 9 és $16\text{ }\mu\text{m}$ között volt.

Ezen eredmények alátámasztják a Laser granulometriával mért adatokat. A legnagyobb részecskeméret $70\text{ }\mu\text{m}$ -nek mutatkozott, ez az érték megegyezik a Laser granulometria segítségével kapott eredményekkel.

Nagy nyomású folyékony kromatográfiát végezve megállapítható volt az őrlés kedvezőtlen hatása. Nomesztrol-acetát esetében az előidézett veszteség mintegy $0,2\%$ -ra tehető.

Ipari méretű sarzsoknál kapott eredmények:

- őrlés előtti sarzs (028–031 jelzőszám) (lásd. a 13A/1–A/2 ábrát)
- őrlés utáni sarzs (028B–031B jelzésű minták) (lásd a 13B/1–B/2 ábrát).

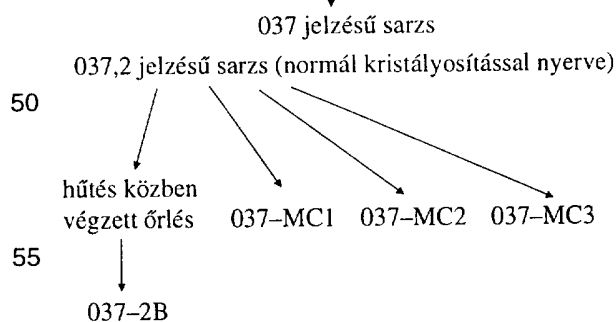
A magas nyomású folyadék kromatográfiás vizsgálatot 245 és 290 nanométeren végeztük, így módon a 3-keto-2- $\Delta 4$ -pregnén és a 3-keto-2- $\Delta 4,6$ -pregnadién típusú szennyezések egymástól jobban elkülöníthetők.

Az őrlés által okozott veszteségek elkerülésére a következő megoldás alkalmazható:

- őrlés közben az őrlőkészüléket hűtjük vagy
- a találmány szerinti átkristályosítási eljárást alkalmazzuk.

A találmány szerinti eljárást az ismert megoldással összehasonlítva összehasonlító vizsgálatot végeztünk azonos hatóanyag esetében.

45

A vizsgálat sémája

55

A 037-MC 1–3 jelzésű sarzsoknál 30 kg hatóanyagot kristályosítottunk át a találmány szerinti eljárással.

60

Az átkristályosított anyag részecskeméret eloszlását a 7., 11. és 12. ábrák szemléltetik. A kapott termék magasnyomású folyadék kromatográfiát végeztünk a fentiekben leírtak szerint.

- A vizsgálati eredmények azt bizonyítják, hogy
- az őrlés, még akkor is, ha azt hűtés közben végezzük, a hatóanyag bomlását idézi elő (lásd a 14A–B ábrát)
 - a találmány szerinti eljárás segítségével végzett átkristályosítással jobb minőségű hatóanyagot kapunk és átkristályosítással őrlés nélkül is a kívánt szemcseméretű termékhez jutunk (lásd a 15A/1, A/2, B/1, B/2 ábrát).

Az őrlés közben jelentkező kémiai bomlás egyéb szteroid vegyületek esetében is kimutatható volt kisebb-nagyobb mértékben, függően a hatóanyagféleségtől.

Az alább következő példák a gyógyászati készítmények előállítását szemléltetik. A készítményekhez a találmány szerinti eljárással előállított mikrokristályos hatóanyagot alkalmazzuk, elsősorban pregnánszármarzékokat. A készítmények előállításához felhasznált hatóanyag részecskemérete az adott anyag esetében a legjellemzőbb tartományt tünteti fel (azaz a tartomány nagyobb 80%-nál).

27. példa

Késleltetett leadású tabletták

A dózisegység összetétele különböző hatóanyag tartalom esetén:

mikrokristályos nomegesztrol-acetát	
(200–300 µm)	1,25–10,00 mg
aeroszil 200	0,37–0,50 mg
preciról ATO 5	1,85–1,25 mg
metocel E.4	55,0–70,00 mg
avicel PH 101	10,00–20,00 mg
laktóz (185,00–200,00 mg tömegű tablettához elegendő mennyiségben).	

28. példa

Gyorsleadású tabletták

A dózisegység összetétele különböző hatóanyag tartalom esetén

mikrokristályos nomegesztrol-acetát	
(<50 µm)	1,25–10,00 mg
aeroszil 200	0,37–0,50 mg
preciról ATO 5	1,85–2,00 mg
avicel PH 102	50,00–70,00 mg
explotab vagy poliplazdon XL	5,00–25,00 mg
laktóz (185,00–225,00 mg tömegű tablettához elegendő mennyiségben).	

29. példa

Nomegesztrol-acetát tartalmú tabletták

A dózisegység összetétele különböző hatóanyag tartalom esetén:

mikrokristályos nomegesztrol-acetát	
(200–300 µm)	1,25–10,00 mg
aeroszil 200	0,37–0,50 mg
preciról ATO 5	1,85–2,25 mg
avicel PH 101	55,00–70,00 mg

laktóz (185,00–220,00 mg tömegű tablettához elegendő mennyiségben).

A Weibull-féle eloszlást vizsgálva [Gibassier D. és munkatársa: STP Pharma (10) 967–973, (1985)] a fenti három összetételű tabletták tekintetében jelentős különbségek állapíthatók meg.

A megoszlási görbe β -paramétere a gyorsleadású tabletták esetében 0,148, a normális leadású esetében 1,015, a késleltetett leadású tablettánál ez az érték 1,914 (lásd a 21A/1–A/2 ábrát).

A találmány szerinti eljárás segítségével a hatóanyagot olyan részecskeméret eloszlásban állíthatjuk elő, amilyenre az adott gyógyszerkészítmény szempontjából éppen szükségünk van.

Megállapítottuk, hogy az ipari méretű átkristályosítással előállított mikrokristályos hatóanyagok esetében a felszívódó képesség azonosnak mutatkozott.

30. példa

Injekciós célra szánt készítmény; hatóanyagként medroxi-progeszteron-acetát vagy nomegesztrol-acetát van jelen

A dózisegység 5 ml-t tartalmaz. Ennek összetétele:

25	mikrokristályos medroxi-progeszteron-acetát vagy mikrokristályos nomegesztrol-acetát (15–40 µm)	500,00 mg
	polietilén-glikol 4000	200,00 mg
	konzerváló anyag	0,006 mg
	nátrium-klorid/nátrium-citrát	0,15 mg
30	desztillált víz	5,00 mg

31. példa

Vaginális vagy nőgyógyászati kapszula

a) egy kapszula összetétele:

35	mikrokristályos progeszteron-acetát (200–300 µm)	50–500,00 mg
	vazelin (gyógyszerkönyvi minőség)	200,00 mg
	szorbit-szeszkviolet	200,00 mg
	szintetikus perhidroszkvalén	1,85 g
40	Száraz bevonat összetétele: 2,55 g tömegű lágú zselatinkapszulához zselatint, glicerint és konzerváló anyagot használunk;	

b) vaginális kúp összetétele:

45	mikrokristályos nomegesztrol-acetát	20,00 mg
	vitepszol H35 vagy H37-tel kiegészítve	2,8 g-ra

32. példa

Bőrön keresztül felszívódó vagy nőgyógyászati célú gél

50	100 g összetétele:	
	mikrokristályos progeszteron	2,0–3,0 g
	polietilén-glikol	4,0–6,0 g
	karboxi-poli(vinil) polimer	0,5–1,0 g
	konzerváló anyag	0,3 mg
55	trietanol-amin	6,5 pH beállításához
	tisztított víz	100,00 g

33. példa

Bioadhezív nőgyógyászati hab (2,5 ml-es adagok)

50 g hab összetétele:

mikrokristályos progeszteron 2,0–5,0 g
karboxi-poli(vinil) polimer 0,5%
izobután 5,5%

F25/1 jelzésű vivőanyaggal kiegészítve 50,0 g-ra

Felhasználás előtt a szuszpenziót alaposan felrázzuk. Beadott dózisok 100–250 mg között.

34. példa

Implant

100 g készítmény összetétele:

nomegesztrol-acetát 5,0 g
poli(ortokarbonát)-tal kiegészítve 100,9 g-ra

A készítmény előállítása során ügyelni kell arra, hogy a hőmérséklet a 185 °C-ot ne haladja meg. Így a hatóanyag kristályformájának változása elkerülhető.

35. példa

Méhen belüli készítmény (tartállyal)

A tartály mérete: 2,5–3,5 cm hosszúság, 0,4–0,8 mm szélesség, átmérő 2 mm.

A tartályba az alábbi készítményt töltjük:

Összetétel 100 g-ra számítva:

mikrokristályos progeszteron (80–250 µm) 0,600–1,0 g

Ezt az alábbi folyadékban szuszpendáljuk:

szuszpendáló szer 0,5 g
szintetikus perhidroszkvalénnal kiegészítve 100,0 g-ra

36. példa

Tapaszok

A tartályba az alábbi készítményeket töltjük:

Összetétele 100 g-ra számítva:

mikrokristályos nomegesztrol-acetát (80–250 µm) 0,5 g
karboxi-poli(vinil) polimer 0,2 g
koloidális szilícium-dioxid 0,2 g
szilikonolajjal kiegészítve 100,0 g-ra

Ösztán-származékokat tartalmazó gyógyászati készítmények

37. példa

Tabletta

Készítmény összetétele egy tablettára számítva:

mikrokristályos esztradiol (10–50 µm) 1,0–2,0 mg
Kollidon 25 10,0–20,0 mg
Kollidon 90 5,0–10,0 mg
Avicel PH 102 25,0–50,0 mg
PEG 6000 1,0–2,0 mg
Precirol ATO 5 1,5–3,0 mg
Poliplazdon XL 2,5–5,0 mg
Laktóz (1 tablettához elegendő mennyiségben).

38. példa

Ösztradiol vagy promsztrién tartalmú bioadhezív gél

Összetétel 100 g gélre számítva:

mikrokristályos esztradiol vagy promsztrién 1,0–2,0 g
propilén-glikol 5,0–10,0 g
karboxi-poli(vinil) polimer 0,5–1,0 g

konzerválószer 0,3 mg
trietanol-amin pH 6,0–6,5-ig
tisztított víz (100 g-hoz elegendő mennyiségben).

39. példa

Vaginális kapszulák

Összetétele 1 kapszulára számítva:

mikrokristályos esztradiol 1,0 mg
Labrafil M 1944 Cs 0,5 g
perhidroszkvalén 1,3 g

Száraz bevonat: 2,1 g tömegű lágy zselatin kapszulára számítva: zselatin, glicerin, konzerváló anyag.

40. példa

Tapaszok

A tartályban lévő készítmény összetétele:

Összetétel 100 g-ra számítva:

mikrokristályos esztradiol (80–100 µm) 0,5–1,0 mg
aeroszil 0,5 g
szintetikus perhidroszkvalénnal kiegészítve 100,0 g-ra

Androsztán származékokat tartalmazó készítmények:

41. példa

Tabletta

380 mg tömegű tablettá összetétele:

mikrokristályos 17β-acetoxid-17α-etinil-5α-androszt-én 20,0 mg
Avicel PH 101 91,20 mg
aeroszil 0,45 mg
Precirol ATO 5 7,60 mg
Explotab 4,30 mg
Laktózzal kiegészítve 256,45 mg-ra

35 Ez a készítmény jobb felszívódást mutat, mint az ismertek.

42. példa

Ginekológiai célra szán gél

Összetétel 100 g-ra számítva:

mikrokristályos androsztanolon (dihidro-tesztoszteron) 2,50 g
propilén-glikol 2,50 g
transzkutol 5,00 g
konzerválóanyag 0,08 g
a viszkozitás fokozó anyag (pl. TEA) 0,25 g
karboxi-poli(vinil) polimerek 1,50 g
tisztított vízzel kiegészítve 100,00 g-ra

43. példa

Orális célra szánt kapszulák

mikrokristályos tesztoszteron heptilát 50,00 mg
oleinsav kapszulánként 250,00 mg
bevonat: zselatin, konzerváló anyagok, glicerin.

21-hidroxi-pregnin-származékokat tartalmazó készítmények

44. példa

Orális beadásra szánt tabletták

Összetétel egy tablettára számítva:

mikrokristályos prednizon (80–150 µm)	2,50 mg
Avicel PH 102	50,00 mg
aeroszil	1,80 mg
Precirol ATO 5	2,00 mg
laktóz tablettaként	128,70 mg

45. példa

Orális célra szánt tabletták

Összetétel egy tablettára számítva:

mikrokristályos prednizon (80–150 µm)	0,50 mg
Avicel PH 102	50,00 mg
aeroszil	1,70 mg
Precirol ATO 5	2,0 mg
laktóz 1 tablettára	130,00 mg

46. példa

Gél, bőrön keresztül alkalmazva

Összetétel 100 g-ra számítva:

mikrokristályos dexametazon-acetát	0,05–0,10 g
polietilén glikol	5,00 g
karboxi-poli(vinil) polimer	1,00 g
trietanol-amin	pH 6,5-ig
tisztított vízzel	kiegészítve 100,00 g-ra

47. példa

Injekciós célra készült szuszpenzió

Összetétel 2 ml-es ampullára számítva:

mikrokristályos dexametazon-acetát (<80 µm)	10,00 mg
Szuszpenziós oldat:	
poliszorbát 80	0,015 g
nátrium karboxi-metil-cellulóz	0,010 g
nátrium-klorid	0,010 g
tisztított vízzel injekciós célra	kiegészítve 2,00 ml-re

Az ábrák értelmezéséhez szükséges adatokat az alábbiakban soroljuk fel.

1/A–1/B ábra

Kezdeti hőmérséklet	12,2 °C (285,2 °K)
Végso hőmérséklet	106,3 °C (379,3 °K)
Hőmérséklet növelésének sebessége	2,00 °C/perc
Feszültségtartomány	1,000 mV
Minta tömege	37,200 mg
Minta beadásának gyorsasága	2,08 sec
Tárolás	1357 pont

2/A–2/B ábra

Átmeneti állapot meghatározása (Glass-féle)

Hőmérséklet tartomány Tg meghatározásához

Kezdeti hőmérséklet	61,79 °C
Végso hőmérséklet	66,63 °C
A három hőmérséklet érték (Glass):	64,0 °C
	64,79 °C
	65,38 °C
Cp variáció	6,64 Cal/g/C

Integráció lineáris alapvonal esetén

Csúcs kezdete	62,06 °C
---------------	----------

Csúcs vége	74,23 °C
Lágyulás hőmérséklete	64,89 °C
Entalpia:	–27 672E+004 mJ
	vagy –66 202E/003 mcal
	–74 389E+002 J/g
	vagy –17 796+E002 cal/g

Endoterm csúcs	
Csúcs hőmérséklet (tetőzés)	66,56 °C

10	3/A–3/B ábra	
	DEE C114 B	
	Kezdeti hőmérséklet	12,2 °C (285 °K)
	Végso hőmérséklet	252 °C (525,0 °K)
	Hőmérséklet növelésének sebessége	2,00 C/perc
15	Feszültségtartomány	1,00 mV
	Minta tömege	25 400 mg
	Minta beadásának gyorsasága	3,68 sec
	Tárolás	1955 pont

20	Átmeneti állapot meghatározása	
	Hőmérséklet tartomány Tg meghatározásához	
	Kezdeti hőmérséklet	62,29 °C
	Végso hőmérséklet	66,57 °C
	A három hőmérséklet érték (Glass)	64,10 °C
25		64,55 °C
		64,98 °C
	Cp variáció	4,56 Cal/g/C

30	Integráció lineáris alapvonal esetén	
	Csúcs kezdete	62,16 °C
	Csúcs vége	75,38 °C
	Lágyulás hőmérséklete	64,62 °C
	Entalpia	–18 837E+004 mJ
		vagy –45 064E/003 mcal
		–74 161E+002 J/g
35		vagy –17 742+E002 cal/g

Endoterm csúcs	
Csúcs hőmérséklet (tetőzés)	66,44 °C

40	4. ábra	
	DEE C109	
	Kezdeti hőmérséklet	12,2 °C (285,2 °K)
45	Végso hőmérséklet	142,2 °C (415,2 °K)
	Hőmérséklet növelésének sebessége	2,00 °C/perc
	Feszültségtartomány	1,00 mV
	Minta tömege	42 200 mg
	Minta beadásának gyorsasága	2,08 sec
50	Tárolás	1875 pont
	Végso tárolás	1875 pont (4. dosszié)
	Csúcs kezdete	61,16 °C
	Csúcs vége	73,61 °C
	Lágyulás hőmérséklete	64,75 °C
55	Entalpia	–30 705E+004 mJ
		vagy –73 458E/003 mcal
		–72 762E+002 J/g
		vagy –17,407E+002 cal/g

Átmenet meghatározása (Glass-féle)

Hőmérséklet tartomány Tg meghatározáshoz:

Kezdeti hőmérséklet	61,16 °C
Végző hőmérséklet	66,68 °C
A három (Glass-féle) hőmérséklet	63,70 °C
	64,22 °C
	65,24 °C

5/A–5/B

DEE C114

Kezdeti hőmérséklet	12,2 °C (285,2 °K)
Végző hőmérséklet	142,2 °C (415,2 °K)
Hőmérséklet növelésének sebessége	2,00 °C/perc
Feszültségtartomány	1,00 mV
Minta tömege	61,600 mg
Minta beadásának gyorsasága	2,08 sec
Tárolás	1875 pont

Átmeneti állapot meghatározása (Glass-féle)

Hőmérséklet tartomány Tg meghatározáshoz:

Kezdeti hőmérséklet	57,84 °C
Végző hőmérséklet	67,04 °C
A három hőmérséklet érték (Glass):	63,60 °C
	64,31 °C
	65,62 °C
Cp variáció	5,24 Cal/g/°C

Integráció lineáris alapvonal esetén

Csúcs kezdete	77,00 °C
Csúcs vége	64,78 °C
Entalpia:	–,45 478E+004 mJ
	vagy –,10 879E/004 mcal
	–,73 828E+002 J/g
	vagy –,17 662E+002 cal/g
Endoterm csúcs	
Csúcs hőmérséklet (tetőzés)	66,90 °C

6. ábra

DEE C109MC

Kezdeti hőmérséklet	12,2 °C (285,2 °K)
Végző hőmérséklet	142,2 °C (415,2 °K)
Hőmérséklet növelésének sebessége	2,00 °C/perc
Feszültségtartomány	1,00 mV
Minta tömege	35,800 mg
Minta beadásának gyorsasága	2,08 sec
Tárolás	1875 pont
Végző tárolási pont	1875 (5. dosszié)

Integráció lineáris alapvonal esetén

Csúcs kezdete	61,65 °C
Csúcs vége	73,26 °C
Lágyulás hőmérséklete	64,65 °C
Entalpia	–,26 206E+004 mJ
	vagy –,62 695E/003 mcal
	–,73 203E+002 J/g
	vagy –,17512E+002 cal/g
Endoterm csúcs	
Csúcs hőmérséklet (tetőzés)	66,90 °C

Átmenet meghatározása (Glass-féle)

Hőmérséklet tartomány Tg meghatározáshoz:

Kezdeti hőmérséklet	61,65 °C
Végző hőmérséklet	67,04 °C
5 A három (Glass-féle) hőmérséklet:	64,40 °C
	64,57 °C
	65,59 °C
Cp variáció	7,48 Cal/g/°C

10 7. ábra

9 007 033

COULTER[®] LS részecskeméret analízis

Vizsgálat tartama	90 mperc
Homályosság	6%
15 PIDS homály	30%
Optikai modell: Fraunhofer (PIDS bele- értve)	
Statisztikai számítások	10 890.S18
Számítva	0,1 µm-től 834,40 µm-ig
20 Térfogat	100%
Átlag	22,49 µm 95%
határok	19–42–25–56 µm
Közepes	1972 µm
stand.devíáció	16–67 µm
25 Átlag/közepes aránya	1,341
variáció:	245,4 µm
%	10,00, 25,00, 50,00, 75,00, 95,00
Méret µm	45,20, 32,64, 19,72, 10,10, 3,71

30 8/A–8/B ábra

THERAMEX A

Kezdeti hőmérséklet	17 °C (290 °K)
Végző hőmérséklet	252 °C (525,2 °K)
Hőmérséklet növelésének sebessége	2,00 °C/perc
35 Feszültségtartomány	10,000 mV
Minta tömege	51,300 mg
Minta beadásának gyorsasága	1,92 sec
Tárolás	3671 pont

40

Átmenet meghatározása (Glass-féle)

Hőmérséklet tartomány Tg meghatározáshoz:

Kezdeti hőmérséklet	172,9 °C
Végző hőmérséklet	181,5 °C
45 A három (Glass-féle) hőmérséklet	176,9 °C
	178,7 °C
	179,9 °C
Pente	–13,2346027168

50

Integráció lineáris alapvonal esetén

Csúcs kezdete	173,9 °C
K1	2490
S(K ₁)	–3,1655
55 Csúcs vége	191,1 °C
K2	2760
S(K ₂)	–3,1354
Entalpia	–3,487E+003 mJ
	vagy –1,626E/001 mcal
	vagy –6,797E+001 J/g
60	

Endoterm csúcs

TP 181,881617

Csúcshőmérséklet (tetőzés) 66,90 °C

THERAMEX B

Kezdeti hőmérséklet 17 °C (290,2 °K)

Végso hőmérséklet 252 °C (525,2 °K)

Hőmérséklet növelésének sebessége: 5,00 °C

Feszültségtartomány 2,500 mV

Minta tömege 15,700 mg

Minta beadásának gyorsasága 0,80 sec

Tárolás 3524 pont

Integráció lineáris alapvonal esetén

Csúcs kezdete 169,5 °C

K1 2356

S(K₁) -2,3444

Csúcs vége 190,5 °C

K2 2806

S(K₂) -1,8524

Entalpia -1,052E+003 mJ

vagy -1,618E/001 mcal

vagy -6,748E+001 J/g

Endoterm csúcs

TP 181,919107A6

Csúcshőmérséklet (tetőzés) 180,2 °C

Átmenet meghatározása (Glass-féle)

Hőmérséklet tartomány Tg meghatározásához:

Kezdeti hőmérséklet 169,5 °C

Végso hőmérséklet 181,5 °C

A három (Glass-féle) hőmérséklet 176,4 °C

178,1 °C

179,5 °C

Pente -6,4818199304

*9/A-9/B ábra***THERAMEX C**

Kezdeti hőmérséklet 17 °C (290,2 °K)

Végso hőmérséklet 252 °C (525,2 °K)

Hőmérséklet növelésének sebessége 5,00 °C/perc

Feszültségtartomány 2,00 mV

Minta tömege 10,500 mg

Minta beadásának gyorsasága 0,80 sec

Tárolás 3524 pont

Integráció lineáris alapvonal esetén

Csúcs kezdete 173,6 °C

K1 2417

S(K₁) -1,7128

Csúcs vége 199,5 °C

K2 2807

S(K₂) -1,4299

Entalpia -7215E+002 mJ

vagy -1,644E/001 mcal

vagy -6,872E+001 J/g

Endoterm csúcs

TP= 180,985774333

Csúcshőmérséklet (tetőzés) 179,2 °C

Átmeneti állapot meghatározása (Glass-féle)

Hőmérséklet tartomány Tg meghatározásához:

Kezdeti hőmérséklet 173,5 °C

Végso hőmérséklet 180,5 °C

5 A három (Glass-féle) hőmérséklet 177,2 °C

178,9 °C

179,4 °C

Pente -11,8392024107

10 **THERAMEX D**

Kezdeti hőmérséklet 17 °C (290,2 °K)

Végso hőmérséklet 252 °C (525,2 °K)

Hőmérséklet növelésének sebessége 5,00 °C/perc

Feszültségtartomány 2,500 mV

15 Minta tömege 15,900 mg

Minta beadásának gyorsasága 0,80 sec

Tárolás 3524 pont

Integráció lineáris alapvonal esetén

20 Csúcs kezdete 175,5 °C

K1 2446

S(K₁) -2,4676

Csúcs vége 194,5 °C

K2 2731

25 S(K₂) -2,3127

Entalpia -1,114E+003 mJ

vagy -1,677E/001 mcal

-7,011E+001 J/g

Endoterm csúcs

30 TP 181,252441

Csúcshőmérséklet (tetőzés) 179,0 °C

Átmenet meghatározása (Glass-féle)

Hőmérséklet tartomány Tg meghatározásához:

35 Kezdeti hőmérséklet 173,5 °C

Végso hőmérséklet 181,5 °C

A három (Glass-féle) hőmérséklet 178,0 °C

179,1 °C

179,7 °C

40 Pente -21,4280794192

11. ábra

9 007 032

45 COULTER^R részecskeméret analízis

Homályosság 5%

PIDS homály 23%

Optikai modell Fraunhofer (PIDS beleértve)

50 Statisztikai számítások 10 890.S18

Számítva 0,10 µm-től 834,40 µm-ig

Térfogat 100%

Átlagos 32,93 µm 95%

határok 29-02-26-84 µm

55 Közepes 31,12 µm

Stand.devináció 18-96 µm

Átlag/közepes aránya 1,058

variáció 396,4 µm

% 10,00, 25,00, 50,00, 75,00, 95,00

60 Méret µm 65,21, 47,02, 31,12, 17,07, 7,810

12. ábra

1. Terület:

2. Osztály

Felület	Átmérő	Hosszúság
60,181	34,189	13,055
96,954	38,947	14,827
45,634	26,169	9,2551
69,116	33,109	12,772
58,409	30,959	12,107
53,277	29,411	10,818
37,807	28,331	12,375
49,732	29,488	11,273
59,295	29,303	10,788
48,292	27,650	9,6381
49,474	27,094	10,229
39,727	27,849	11,9145
57,818	31,689	11,848
32,490	24,579	9,6381
44,231	25,782	9,4914
29,832	22,428	7,9550
102,086	40,780	15,910
46,188	30,739	13,058
47,443	30,379	12,261
50,877	28,224	10,233

Összes	1078,86	597,098	228,675
Átlag	54,943	29,855	11,434
Stand.deviáció	18,282	4,4267	1,9422

13-A/1, -A/2, -B/1, -B/2 ábra

Minta jele	tx(1-00-1)
Papír sebessége	4 mm/perc
Felbontás:	3 nm
Időtartam	2,4-25 perc
Szünet	1 mperc
Alapvonal	OFF
Nyomás	(2,300 psi) $1,6 \times 10^7$ Pa

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás normál, a gyűrűben nem módosított, más gyűrűkkel nem kondenzált szteroidok homogén méretű kristályainak előállítására mechanikai módszerek alkalmazása nélkül, *azzal jellemezve*, hogy a kristályosítandó szteroid vegyületet egy lipofil oldószerből, hidrofíll oldószerből és felületaktív anyagból álló három komponensű elegyben az oldószerkelet forráspontjához közeli hőmérsékleten feloldjuk, majd az elegyet hagyjuk lehűlni és a kikristályosodó terméket elkülönítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként ösztérán-származékot alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként androsztán hatóanyagot alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként pregnán-származékot alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 19-nor-pregnán-származékot alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként kolesztán-származékot alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 21-hidroxi-4-pregnén-származékot alkalmazunk.

8. Az 1. és 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztérán-származékként ösztadiol, ösztérón, ösztériolt, 19-nor-tesztoszteront, e vegyületek 3-mono-éterét, e vegyületek 3,17-diéter-származékát, továbbá e vegyületek észter-származékait alkalmazzuk.

9. Az 1. vagy 3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy androsztán-származékként tesztoszteront, tesztoszteron éterét vagy észterét, továbbá a 4,6,7 vagy 16 helyzetben halogénnel vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tesztoszteront vagy 17 α -etinil-17 β -acetoxi-5 α -androsz-2-én-származékot alkalmazunk.

10. Az 1. vagy 4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy pregnán származékként progeszteront, progeszteron enolos éterszármazékait, progeszteron lineáris vagy gyűrűs enamin származékait, 17 α -hidroxiprogeszteront, a 17 α -hidroxiprogeszteron észterszármazékait, az 1,6,7 és/vagy 16 helyzetben 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy halogén atommal szubsztituált progeszteron-származékokat, e vegyületek étereit vagy észtereit alkalmazzuk.

11. Az 1. vagy 5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 19-nor-pregnán származékként 17 α -hidroxiprogeszteront, a 17 α -hidroxiprogeszteron 17 helyzetében képzett étereit, 6-metil-17 α -hidroxiprogeszteront, a 6-metil-17 α -hidroxiprogeszteronnak 17 helyzetében képzett éterszármazékait, a 6-metil-17 α -hidroxiprogeszteron 17 helyzetében képzett észterszármazékait, 6-metil-3,20-dioxo-17 α -hidroxiprogeszteron-pregna-4,6-diént, továbbá a 6-metil-3,20-dioxo-17 α -hidroxiprogeszteron-pregna-4,6-diénnek a 17 helyzetében képzett észtereit, vagy 6-metil-3,20-dioxo-nor-pregna-4,6-dién 17 α -és 21-metil vagy -etil származékait alkalmazzuk.

12. Az 1. vagy 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 21-hidroxi-4-pregnén-származékként valamely kortikoszteroid származékot, így kortizont, prednizont, dexametazont, betametazont, triamcinolont, medrolt, kortivazolt, e vegyületeknek a 17 helyzetben képzett észtereit, továbbá a 17 és 21 helyzetben képzett diésztereit vagy e vegyületeknek a 21 helyzetben képzett észtereit alkalmazzuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lipofil oldószerként olyan alkanolt, ketont, alkil-észtert vagy gyűrűs éter-származékot alkalmazunk, ahol a lipofil oldószer az oldószer elegyben legalább 12%-ig elegyíthető.

14. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan hidrofíll-oldószerrel választunk, amely a lipofil oldószerrel elegyedik és azzal homogén oldatot képez.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hidrofíloldószerként egy vagy több, oxigéntartalmú oldószernek vízzel képzett elegyét alkalmazzuk.

16. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hidrofíloldószerként vizet és/vagy poláros oldószert és/vagy cikloalkil-karboxilátoknak 1–6 szénatomos alkil-észtereit alkalmazzuk.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy felületaktív anyagként anionos felületaktív anyagot alkalmazunk.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy anionos felületaktív anyagként szorbitán vagy legalább 8 szénatomos zsírsavak poli-(oxi-etilén)-észtereit, így sztearinsav poli-(oxi-etilén)-észtereit, vagy etilén-oxid és propilén-oxid kopolimerjeit alkalmazzuk.

19. A 18. és 19. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy nemionos felületaktív anyagként olyant alkalmazunk, amely a lipofíloldószerben vagy a hidrofíloldószerben és szükségszerűen mindkét oldó-szer elegyében oldódik.

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a lipofíloldószerből, hidrofíloldószerből és felületaktív anyagból álló három komponensű elegyet egy vagy több lépésben állítjuk elő, a hatóanyagot az oldószerek egyikében vagy mindkettőben feloldva és a felületaktív anyagot ehhez az oldathoz adva, vagy a hatóanyag oldatát a felületaktív anyag oldatához adva.

21. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a felületaktív anyagnak a három komponensű elegyben való koncentrációját 0,01–10%-ban állítjuk be.

22. A 22. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a felületaktív anyagnak a három komponensű elegyben való koncentrációját célszerűen 0,005 és 5% között állítjuk be.

23. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemez-*

ve, hogy az átkristályosítandó hatóanyagot tartalmazó háromkomponensű elegyet az elegy forráspontjához közeli hőmérsékletre melegítjük, így a hatóanyagból maximális töménységű oldatot készítünk, majd az oldószert lehűtjük.

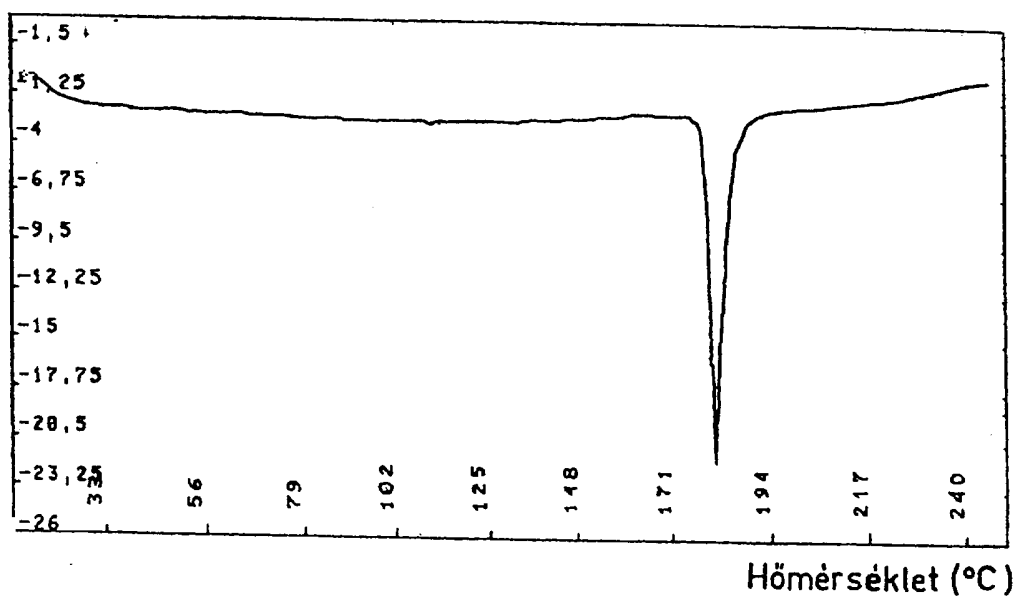
24. Eljárás ismert hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a készítményben szteroid hatóanyagként valamely 1. igénypont szerint előállított homogén részecskeméretű kristályos terméket, továbbá a gyógyászatban általában alkalmazott közömbös és nem toxikus, gyógyászati szempontból megfelelő vivő- és/vagy egyéb segédanyagot alkalmazunk.

25. A 25. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a készítményben hatóanyagként homogén részecskeméretű 19-nor-pregnán-származékot, előnyösen nomegesztrott, e vegyület 17 helyzetben képzett észtereit alkalmazzuk.

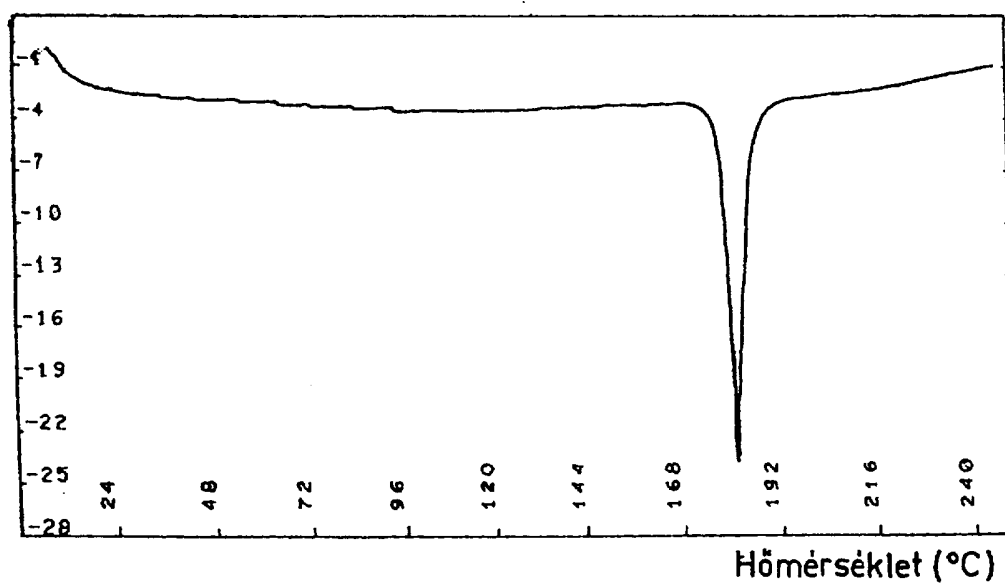
26. A 25. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a készítményben hatóanyagként valamely homogén részecskeméretű ösztérán-származékot, előnyösen ösztradiolt, az ösztradiol 17 helyzetben képzett étereit, e vegyületnek a 3 és 17 helyzetben képzett diétereit alkalmazzuk.

27. A 25. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a készítményben hatóanyagként egy homogén részecskeméretű androsztán-származékot, előnyösen tesztoszteront, 19-nor-tesztoszteront, a tesztoszteron zsírsavésztereit, vagy a 19-nor-tesztoszteront zsírsavésztereit alkalmazzuk.

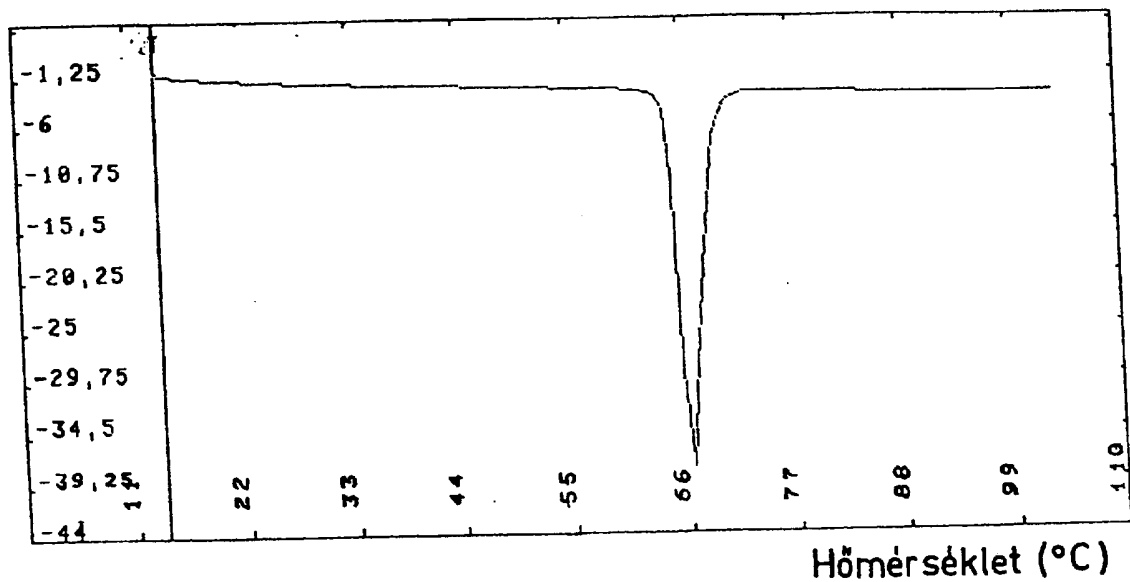
28. A 25. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a készítményben hatóanyagként valamely homogén részecskeméretű 21-hidroxi-pregnán-származékot, előnyösen kortizont, prednizont, dexametazont, β -metazont, medrolt vagy e vegyületeknek a 17 és/vagy a 21 helyzetében képzett észtereit alkalmazzuk.



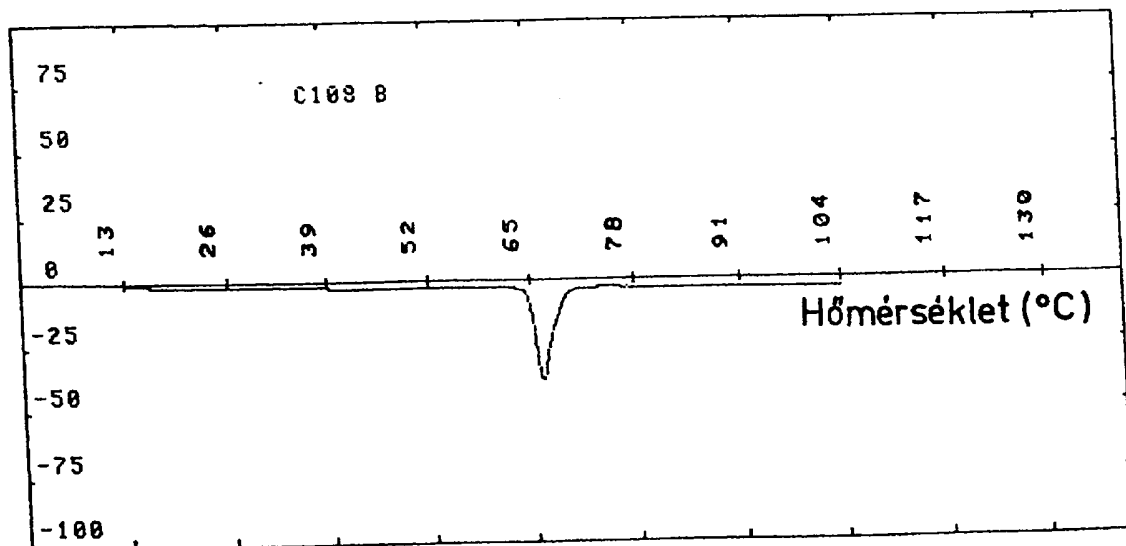
1.A ábra



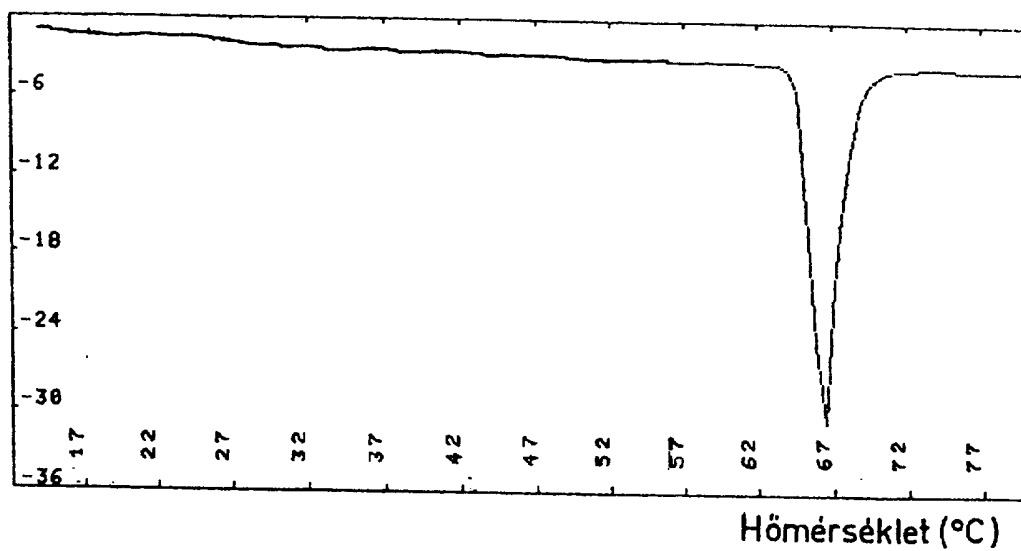
1.B ábra



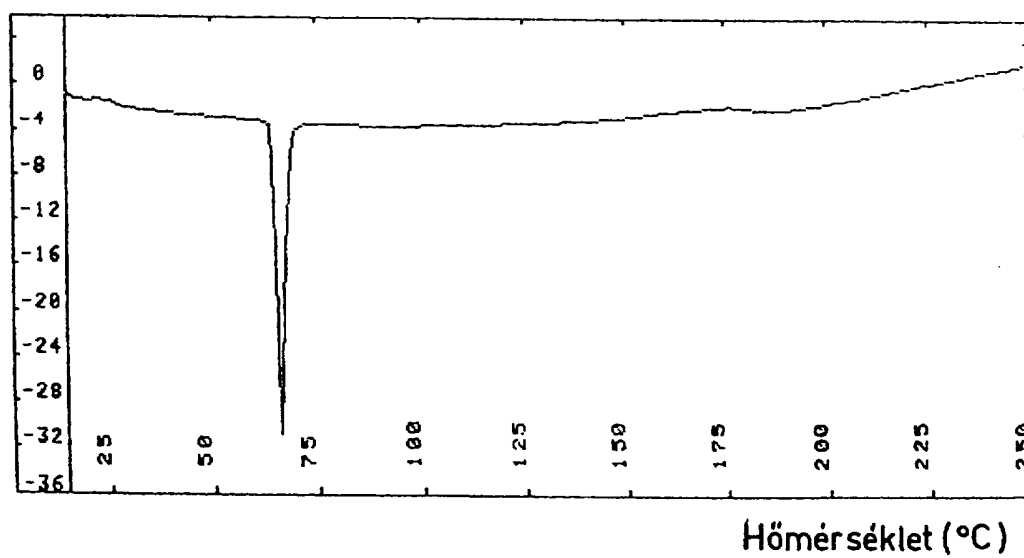
2.A ábra



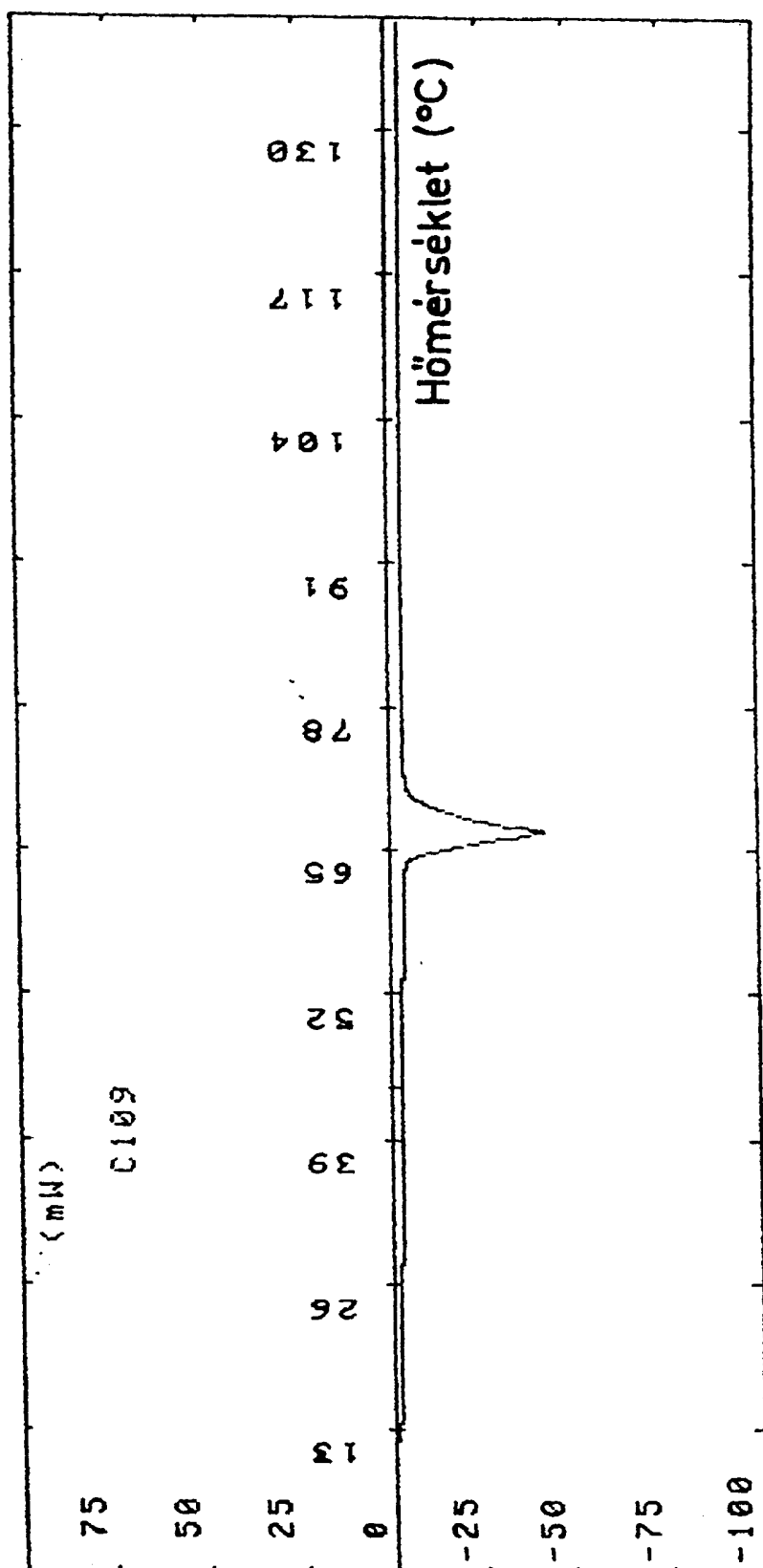
2.B ábra



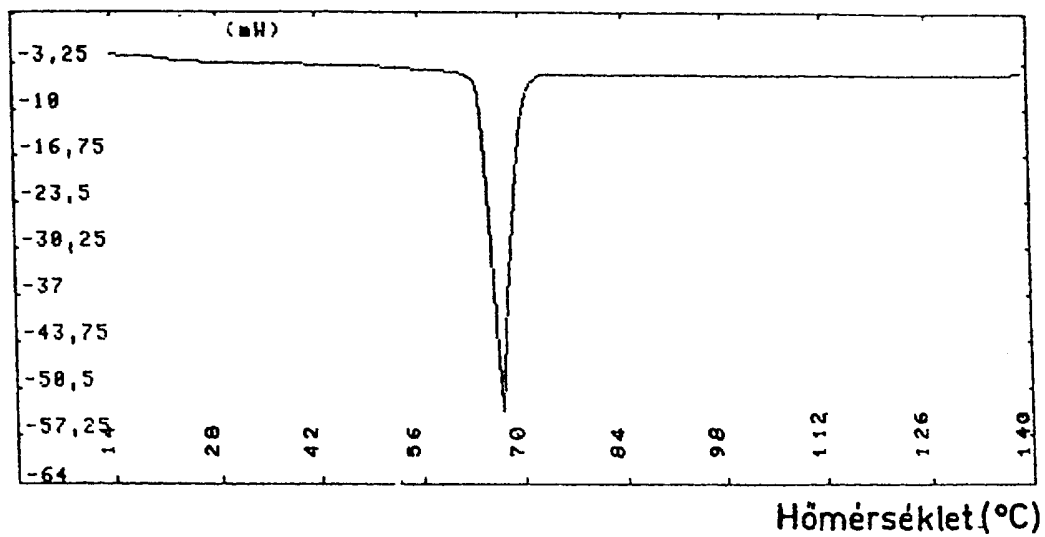
3.A ábra



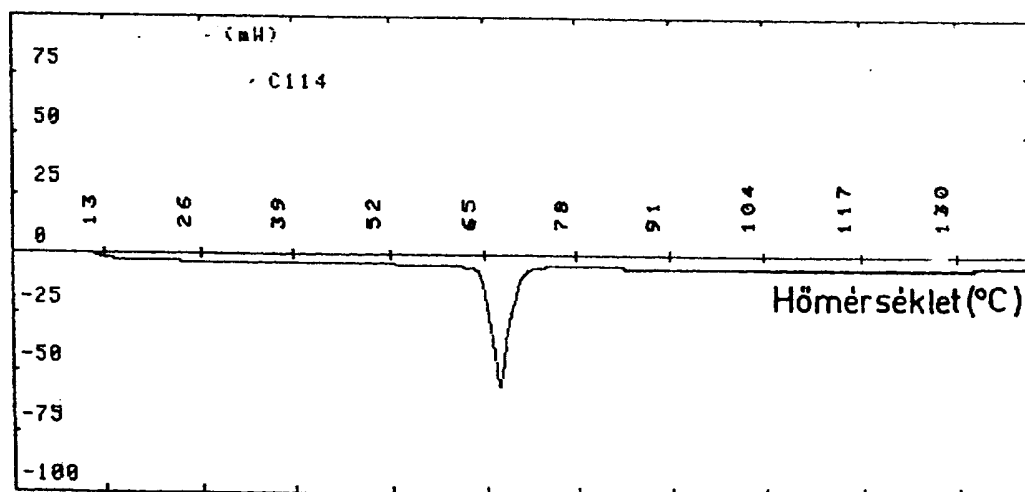
3.B ábra



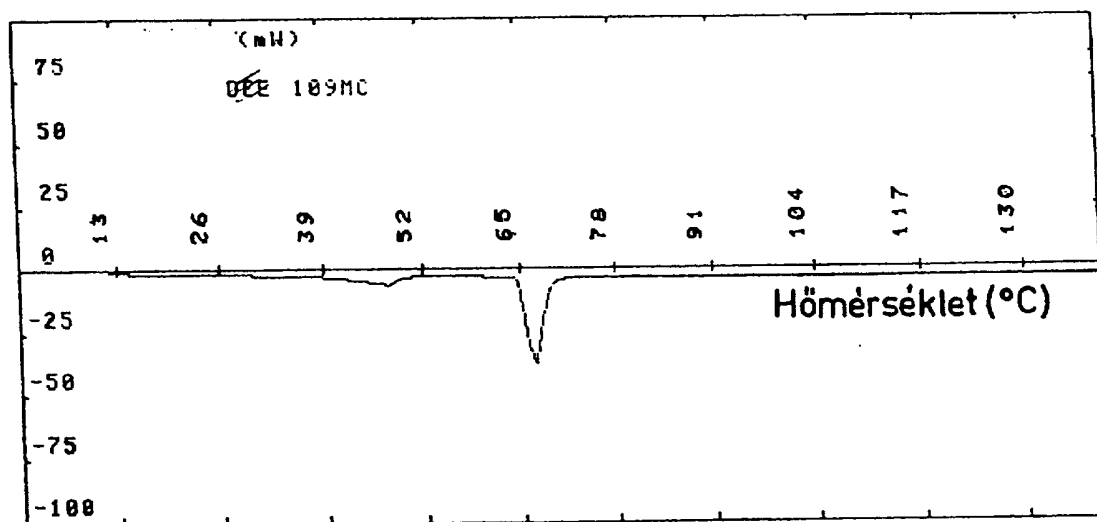
4. ábra



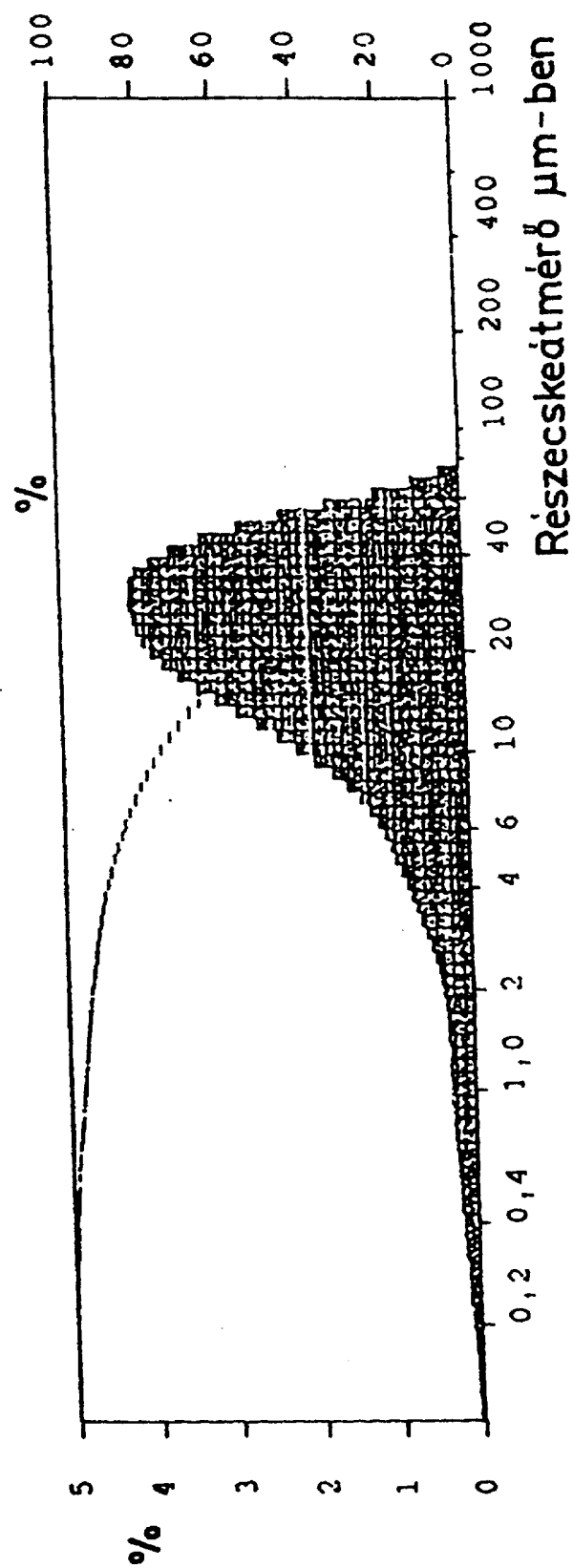
5.A ábra



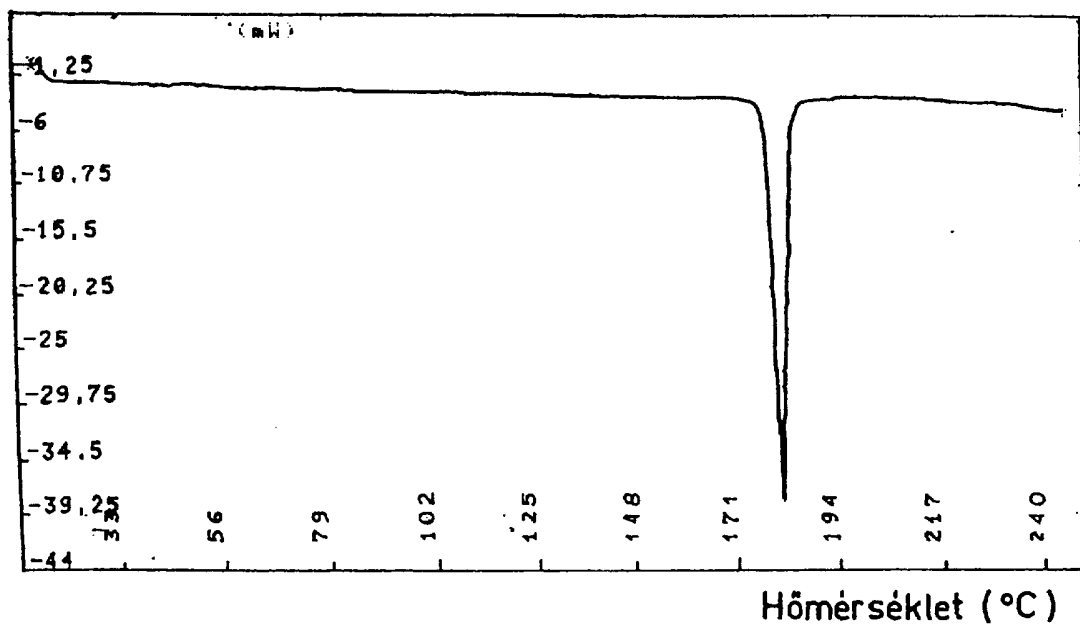
5.B ábra



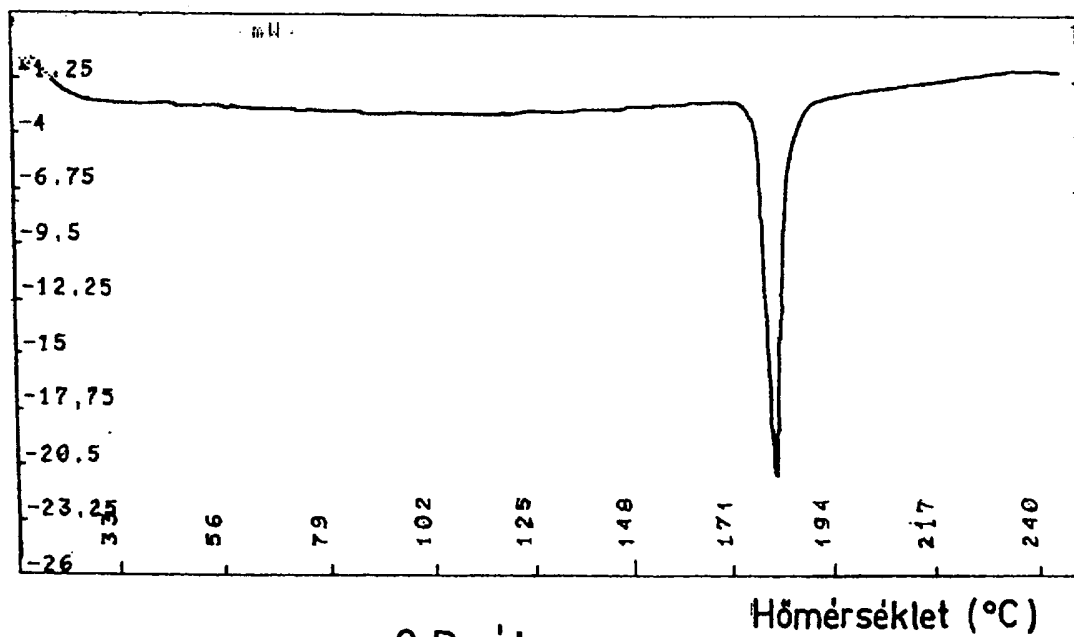
6. ábra



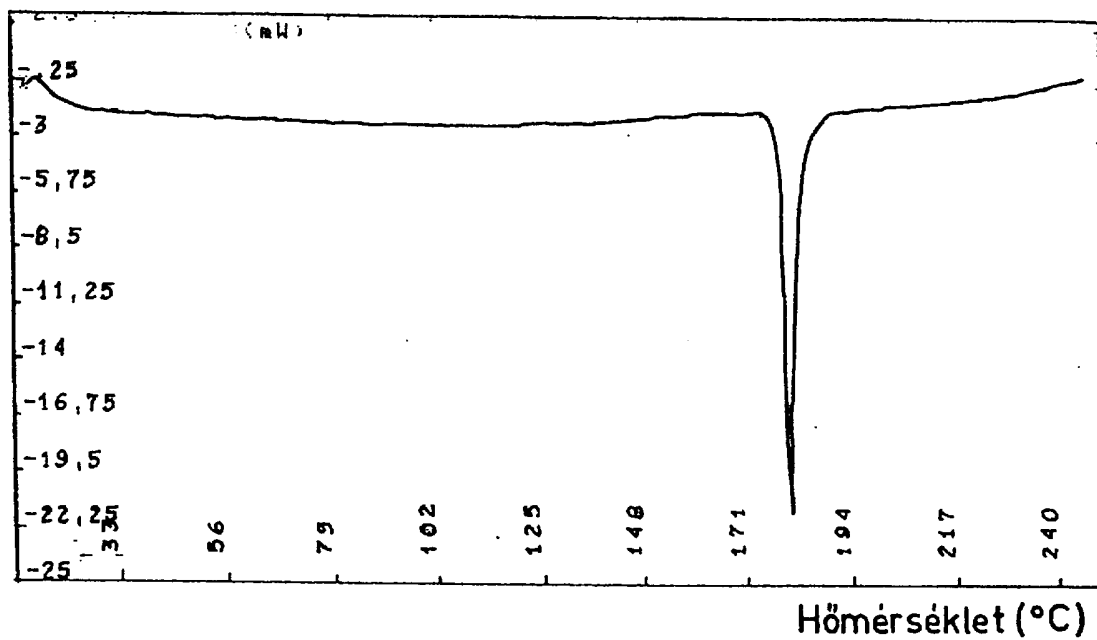
7. ábra



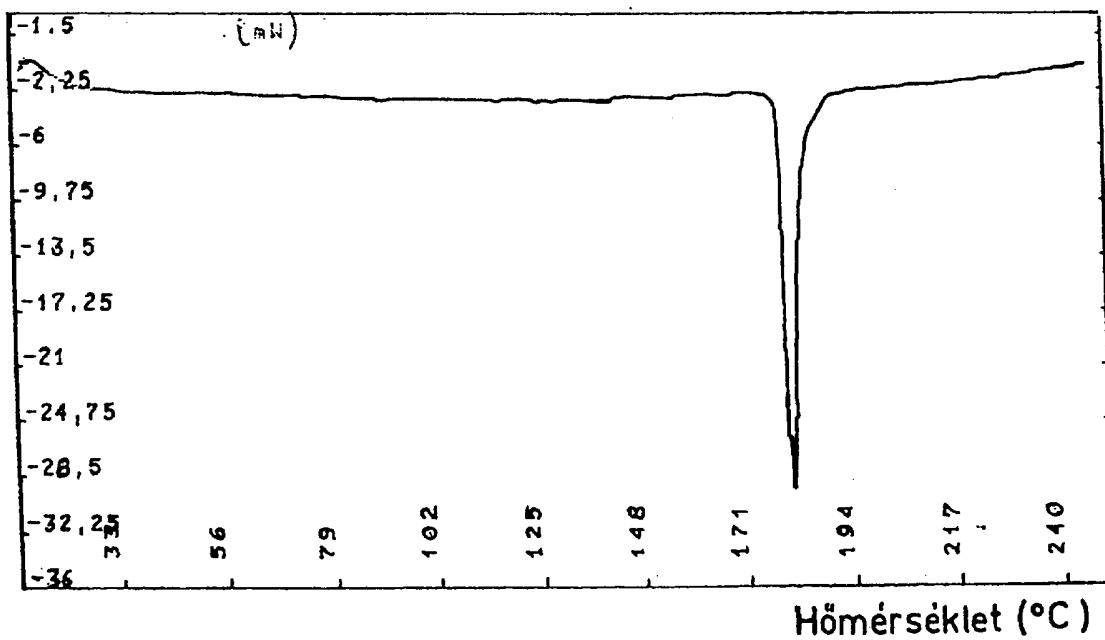
8.A ábra



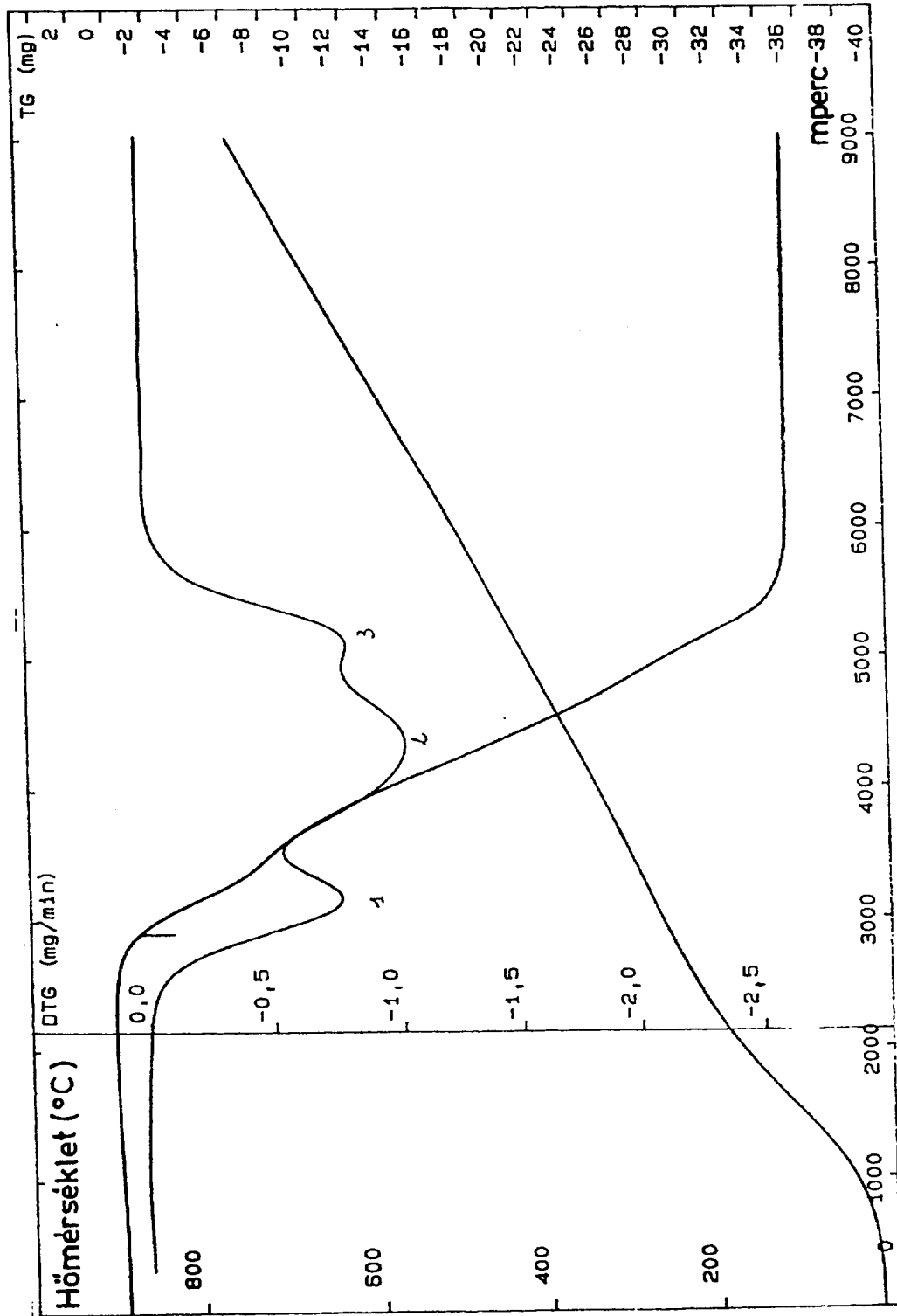
8.B ábra



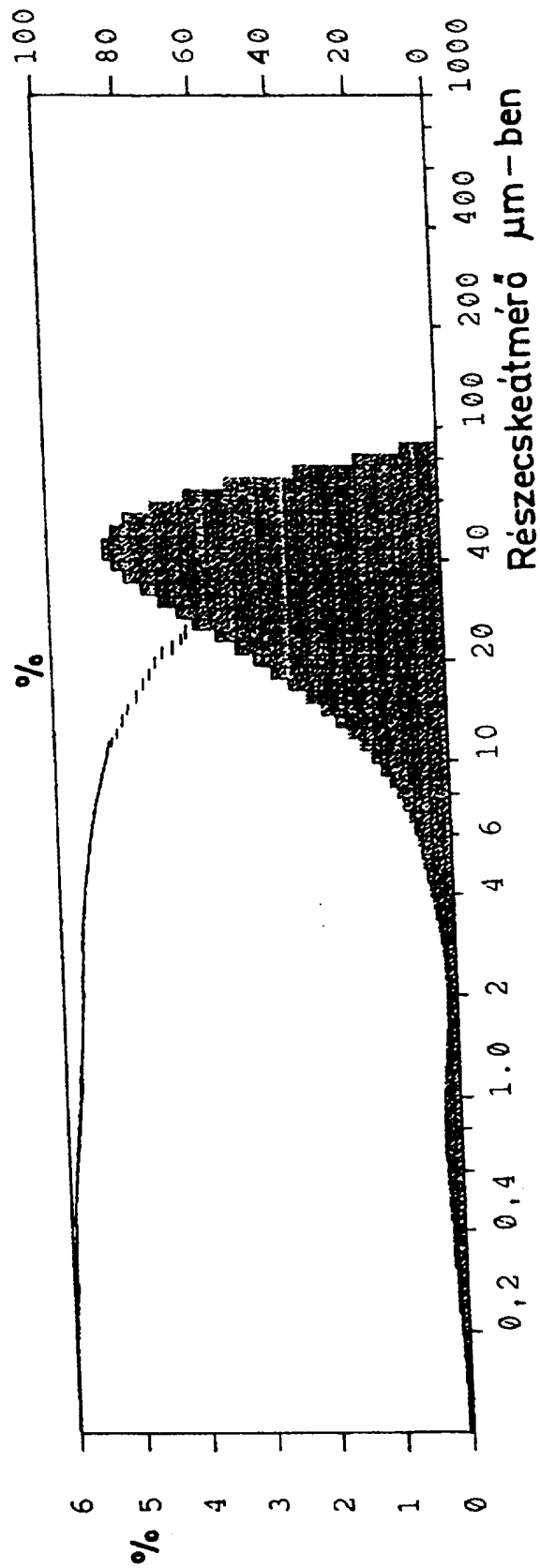
9.A ábra



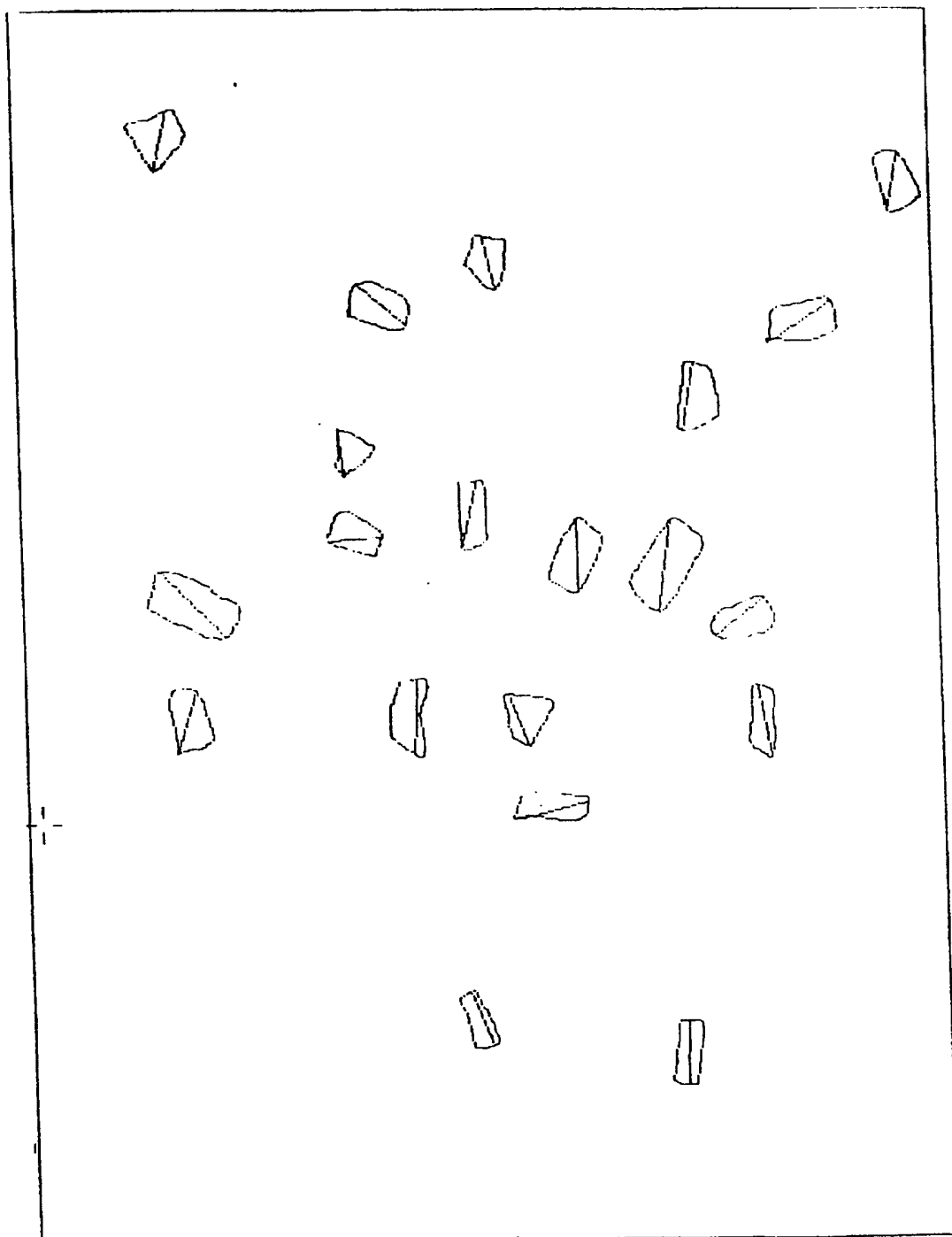
9.B ábra



10. ábra

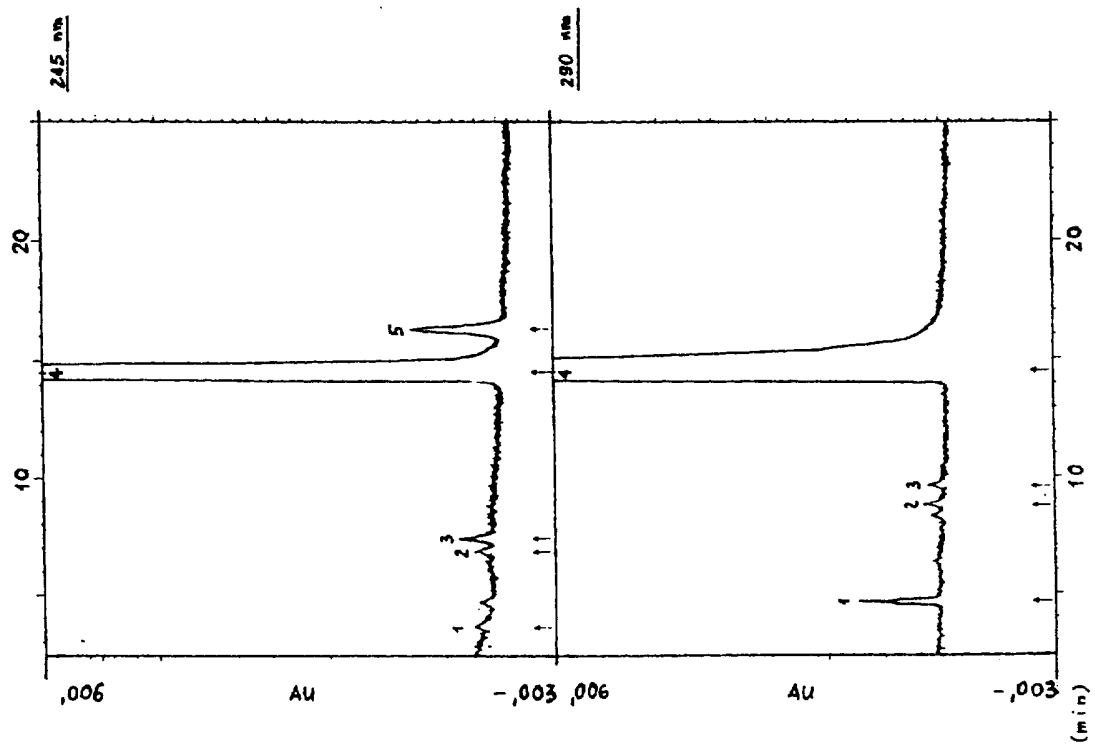


11. ábra

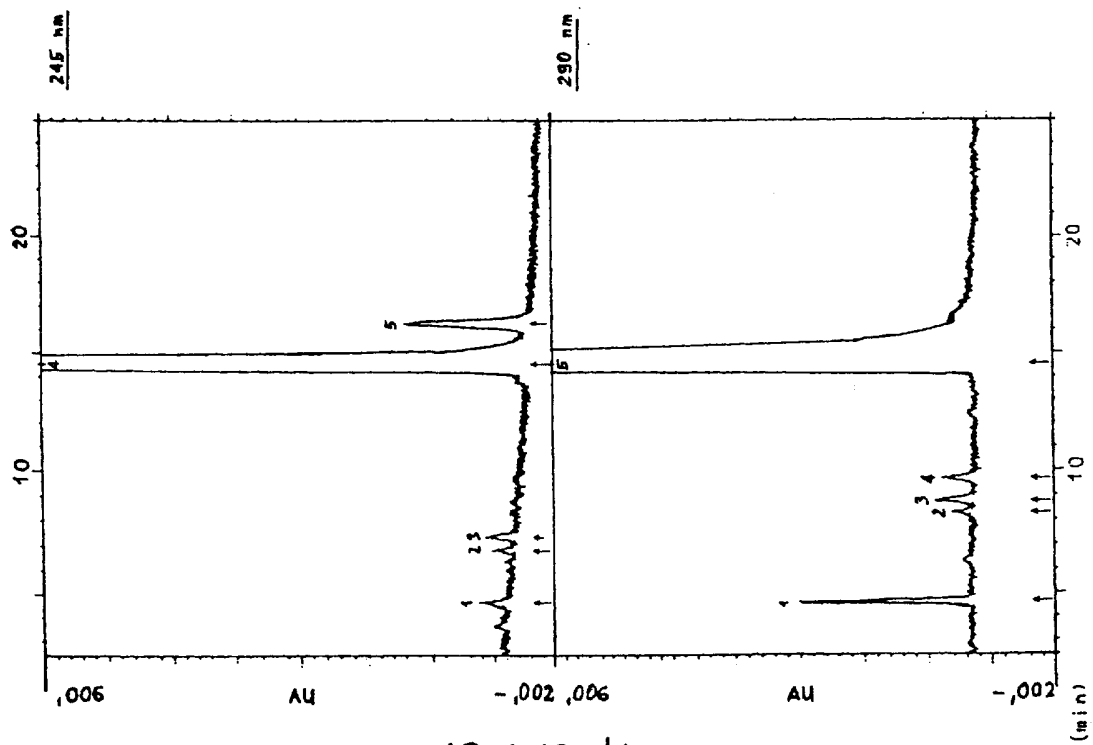


12. ábra

HU 212 780 B
Int. Cl.⁶: C 07 J 1/00

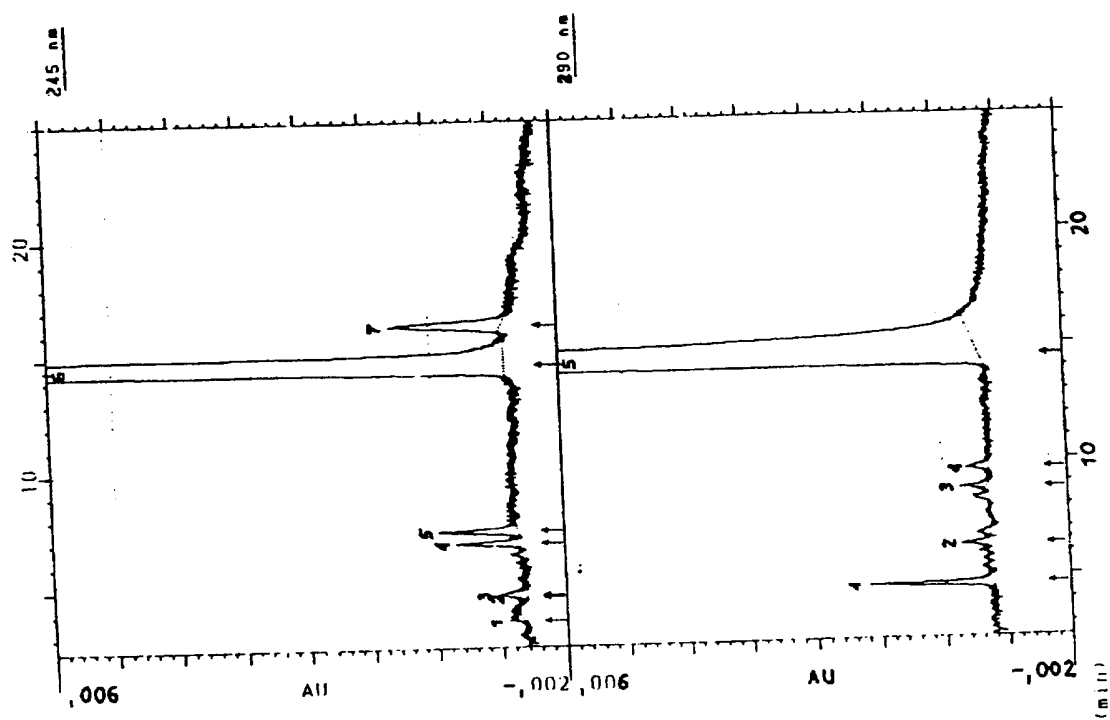


13.A/1 ábra

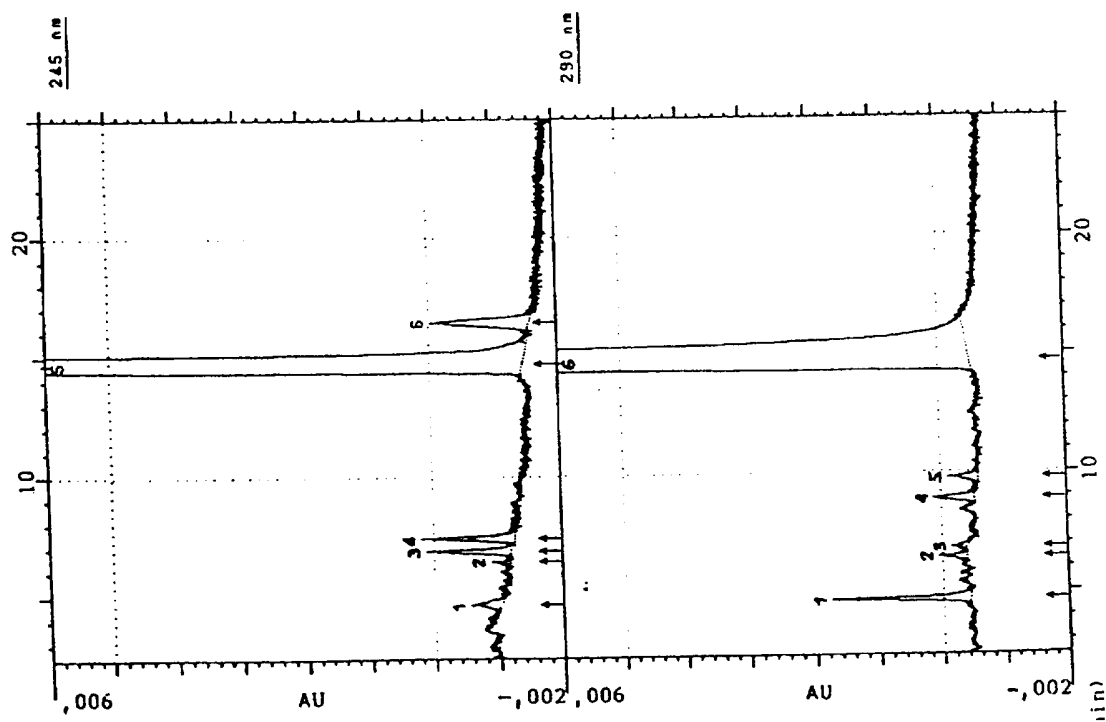


13.A/2 ábra

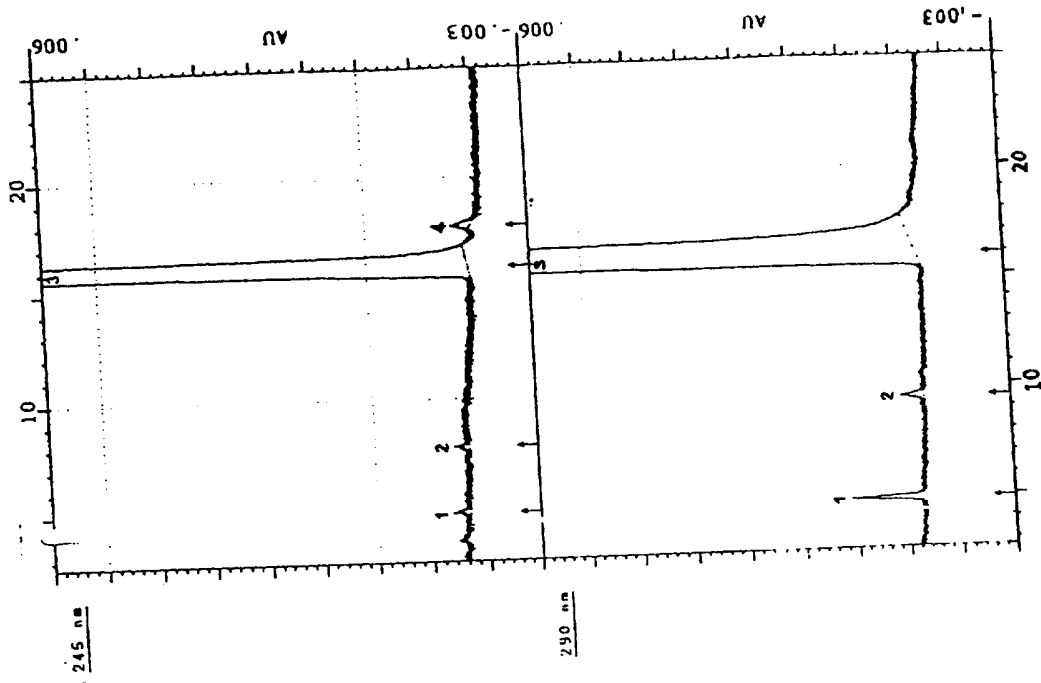
HU 212 780 B
 Int. Cl.⁶: C 07 J 1/00



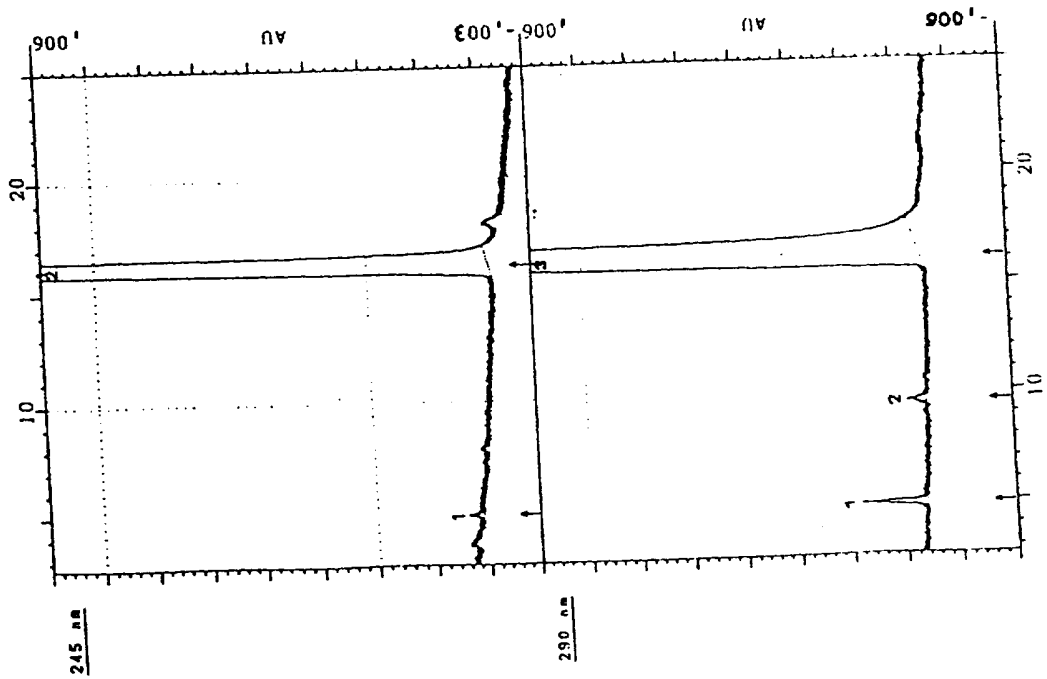
13.B/1 ábra



13. B/2 ábra

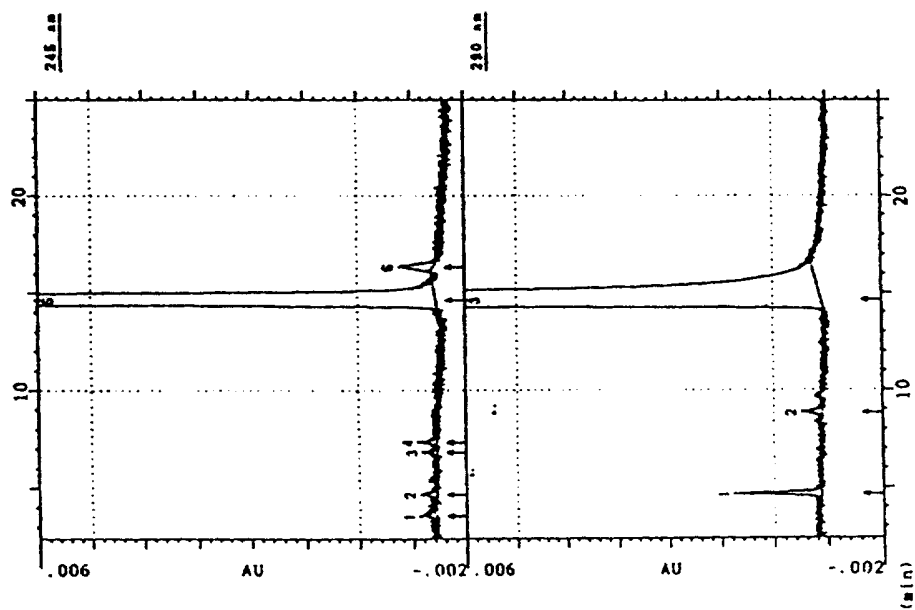


14.A ábra

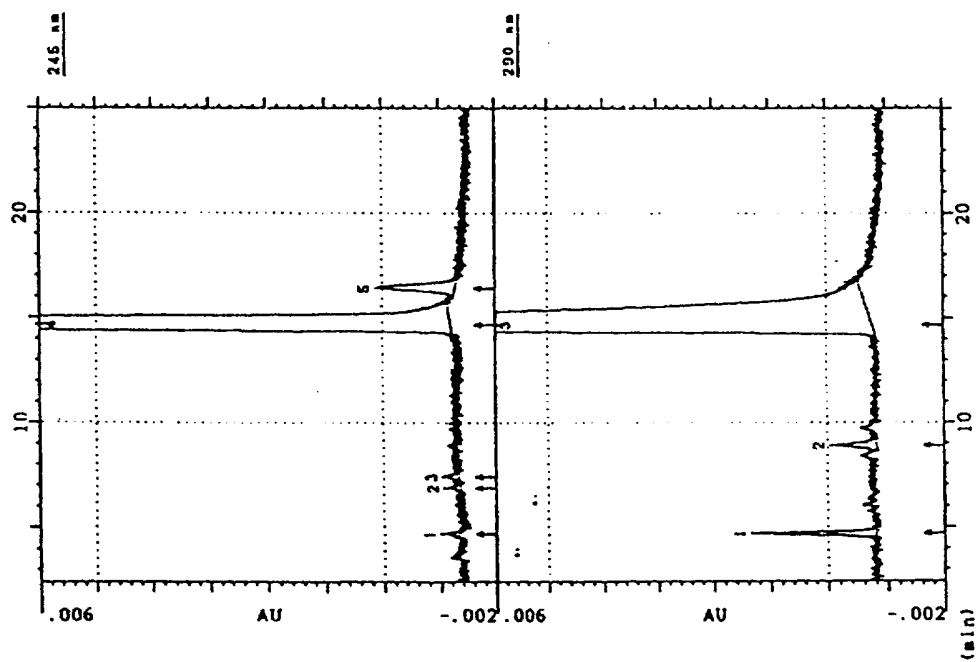


14.B ábra

HU 212 780 B
 Int. Cl.⁶: C 07 J 1/00

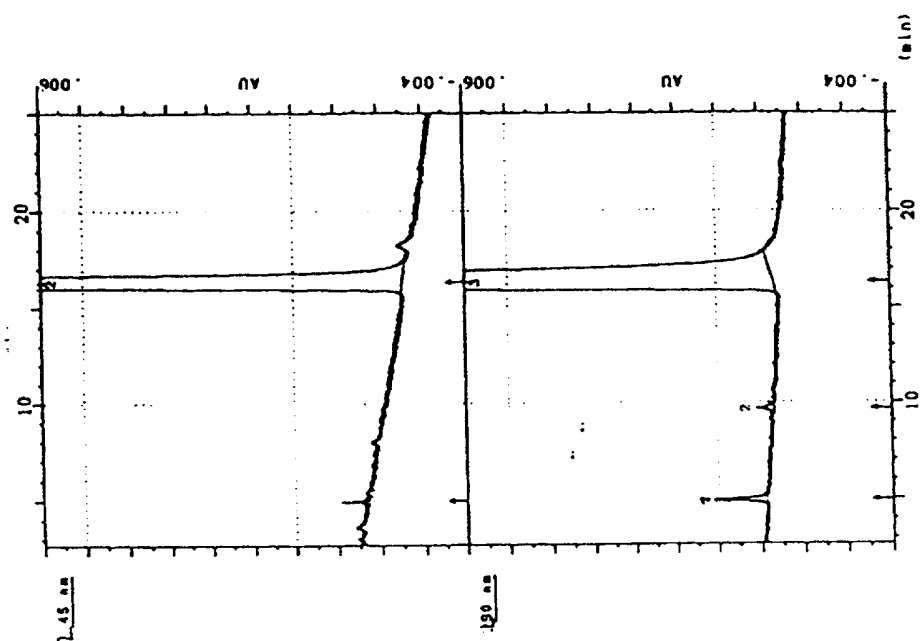


15.A/1 ábra

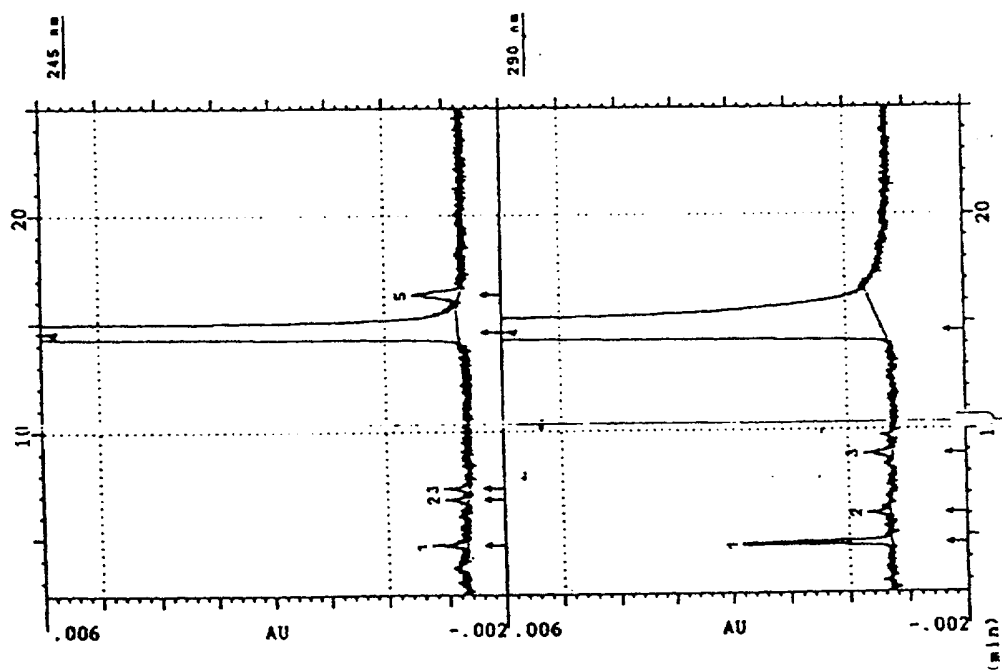


15.A/2 ábra

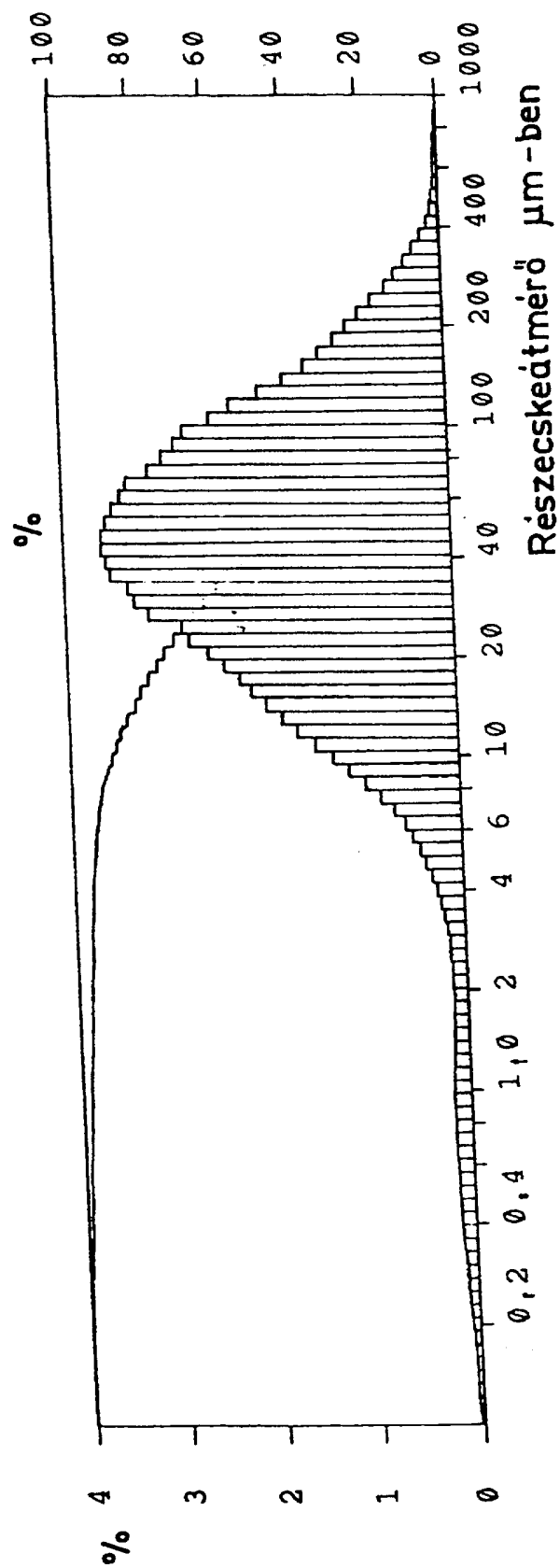
HU 212 780 B
Int. Cl.⁶: C 07 J 1/00



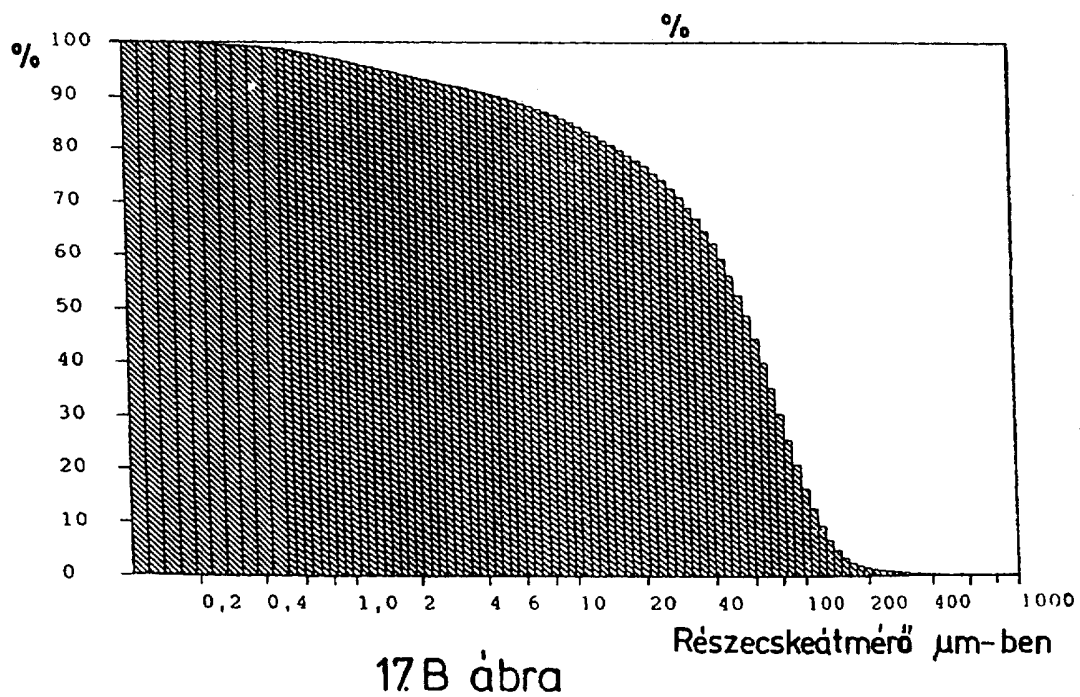
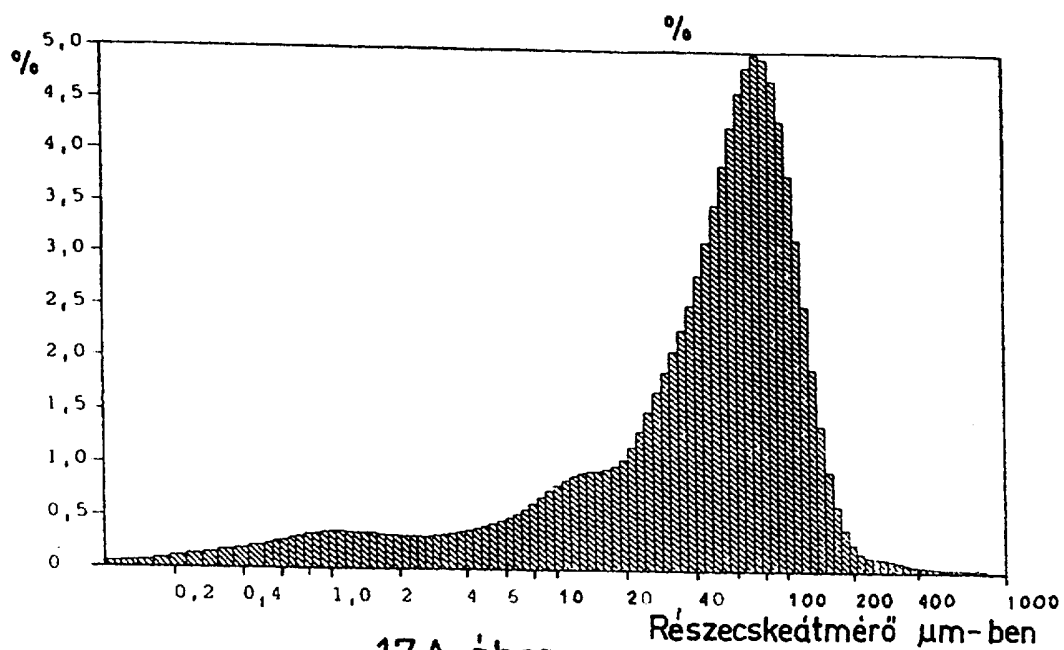
15.B/1 ábra

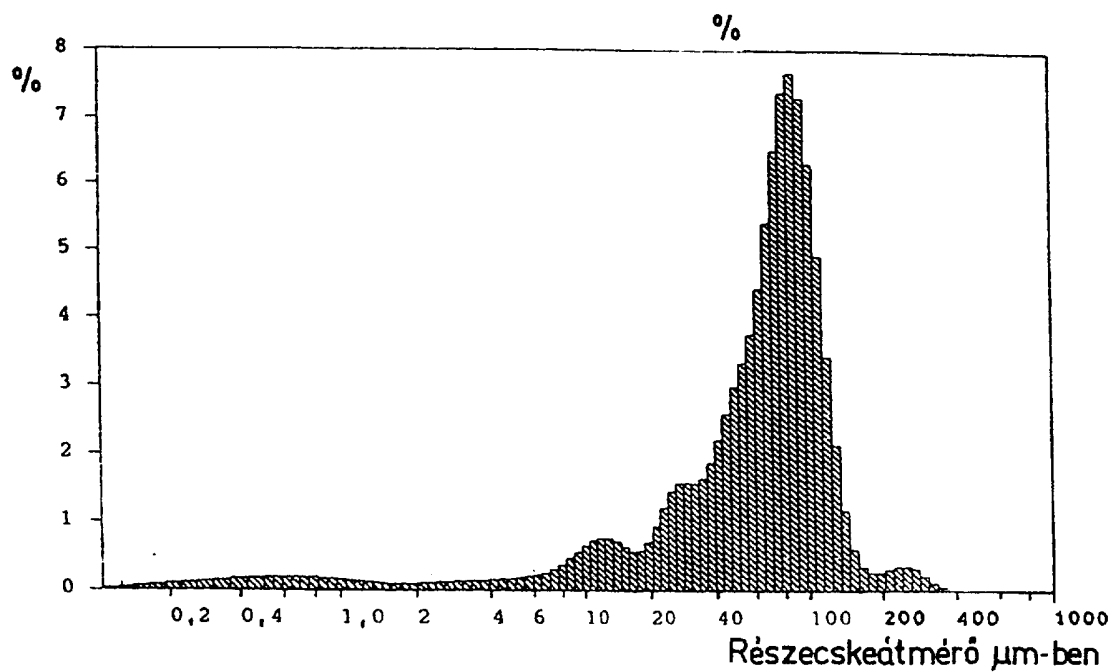


15.B/2 ábra

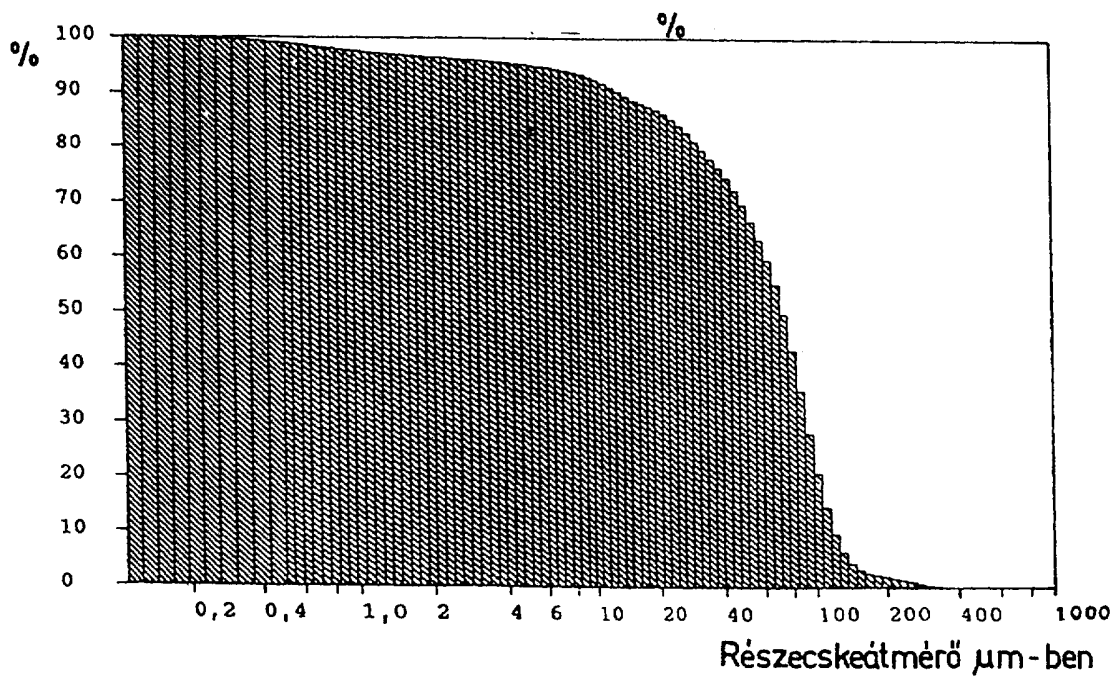


16. ábra

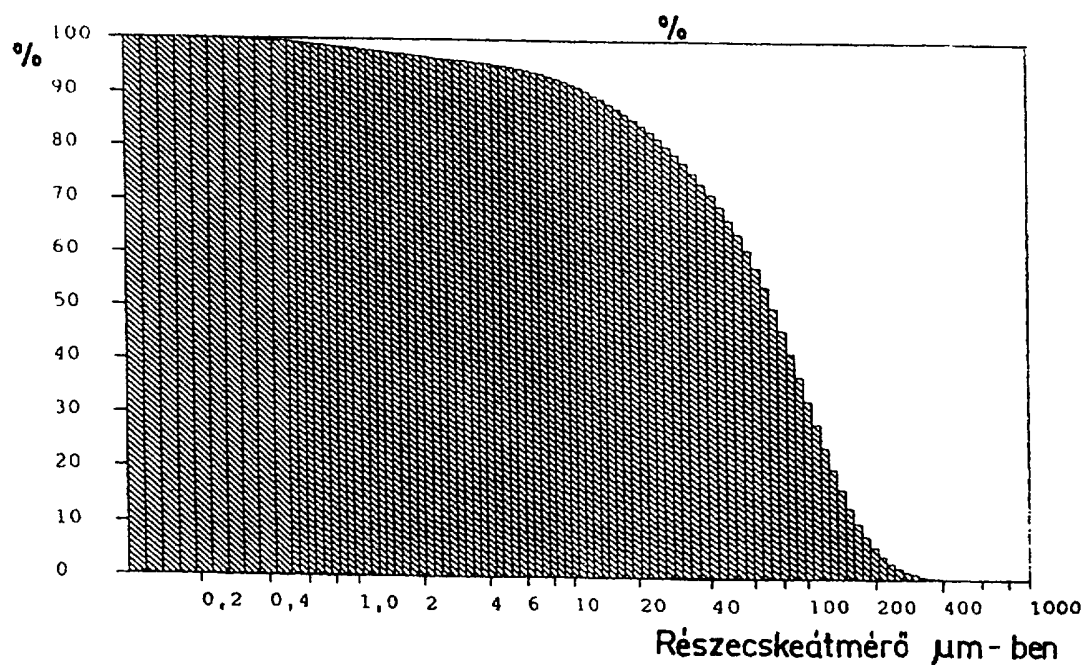
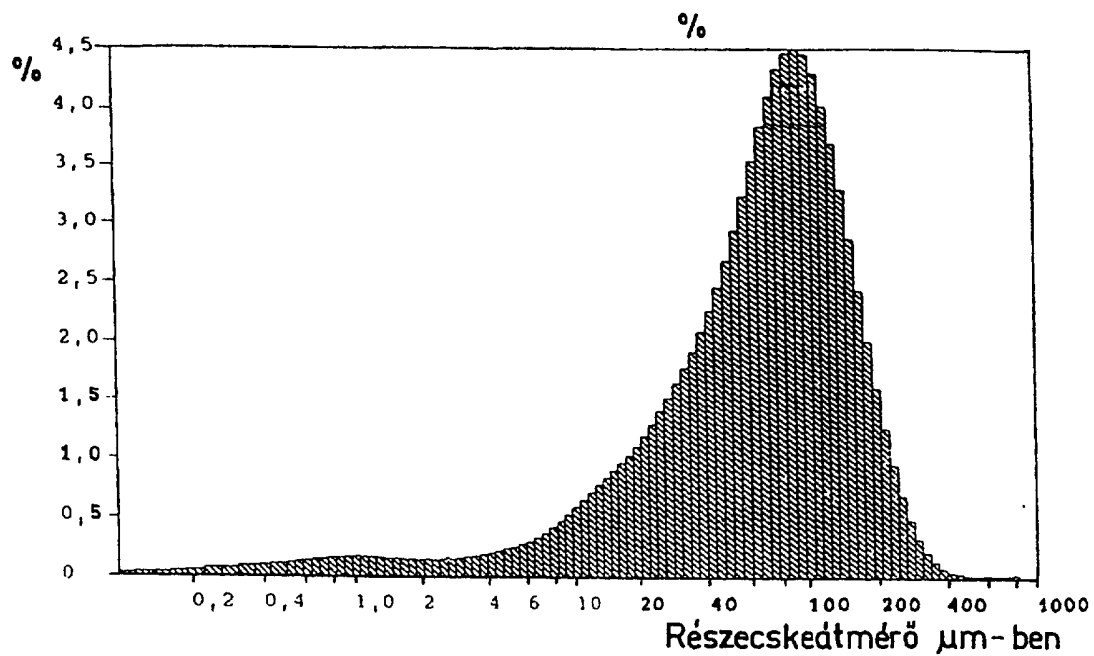


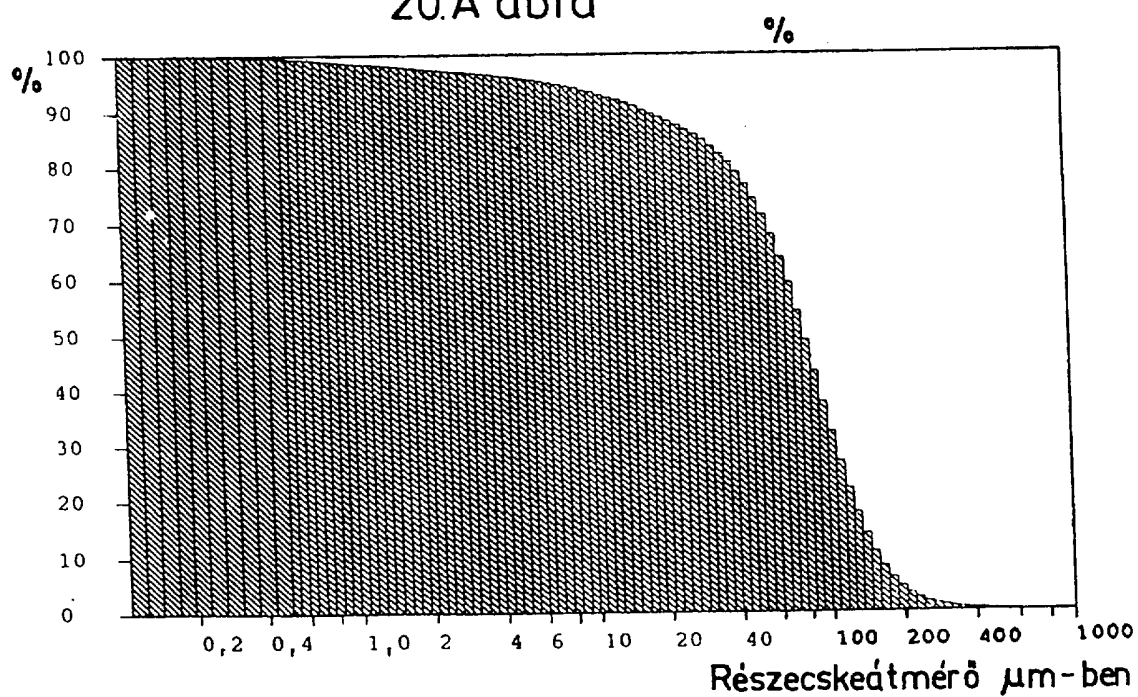
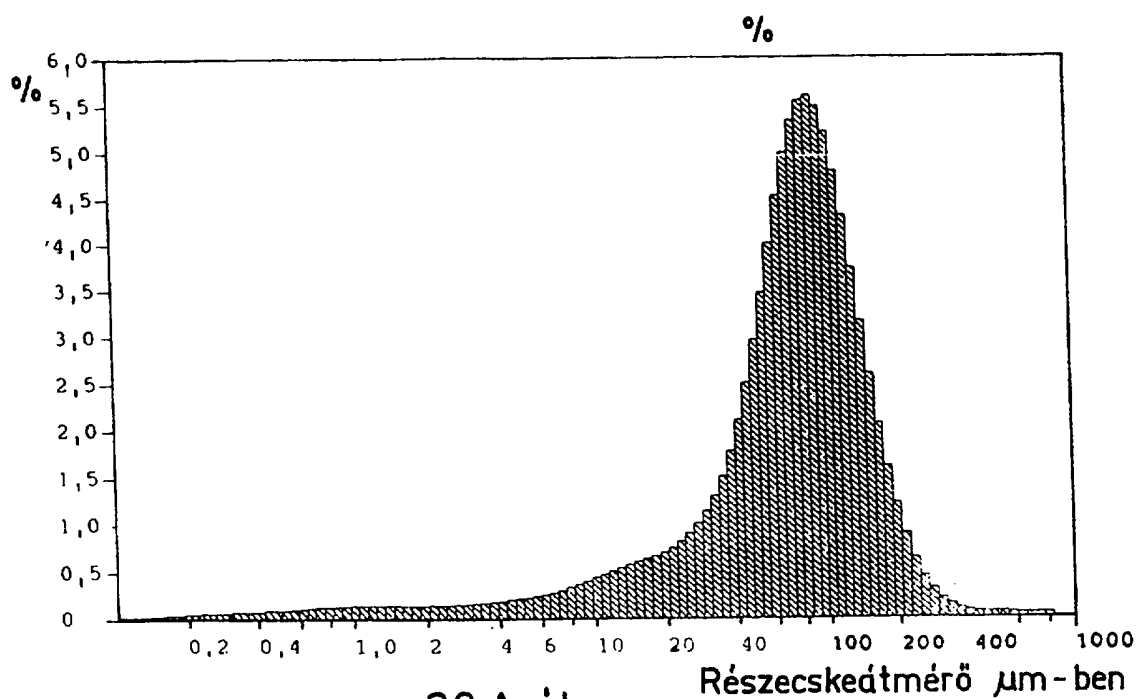


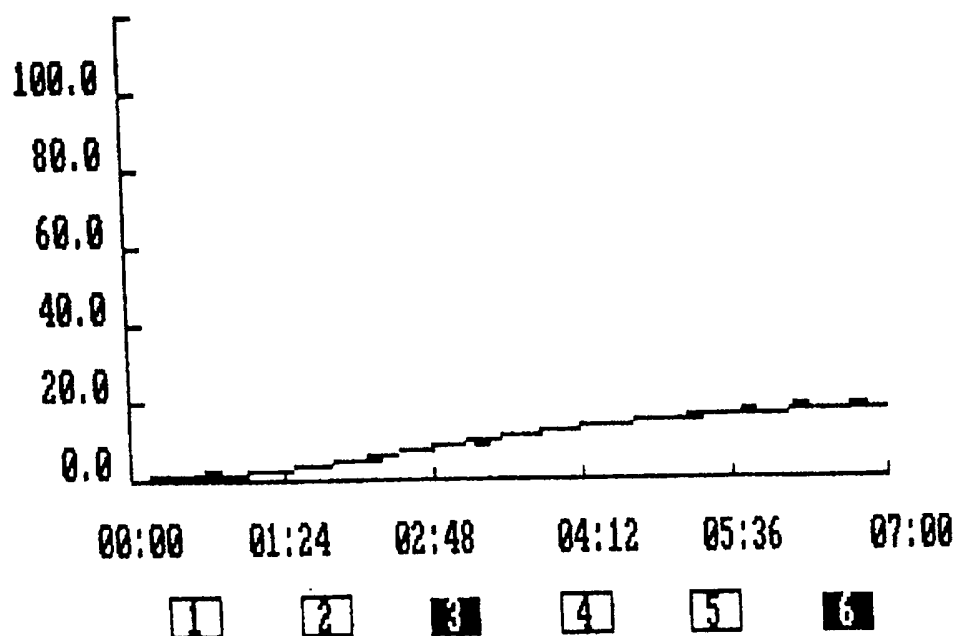
18.A ábra



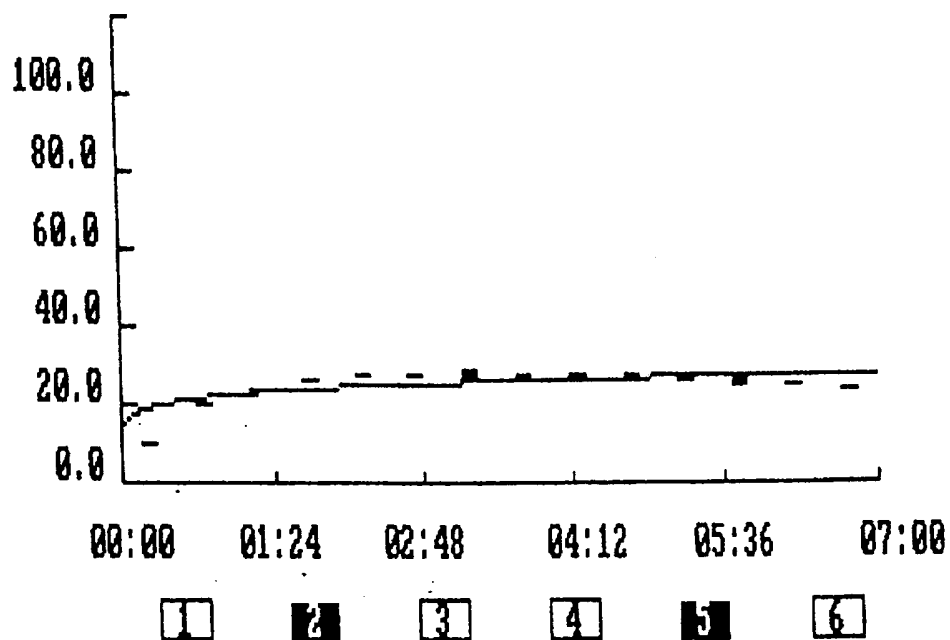
18.B ábra





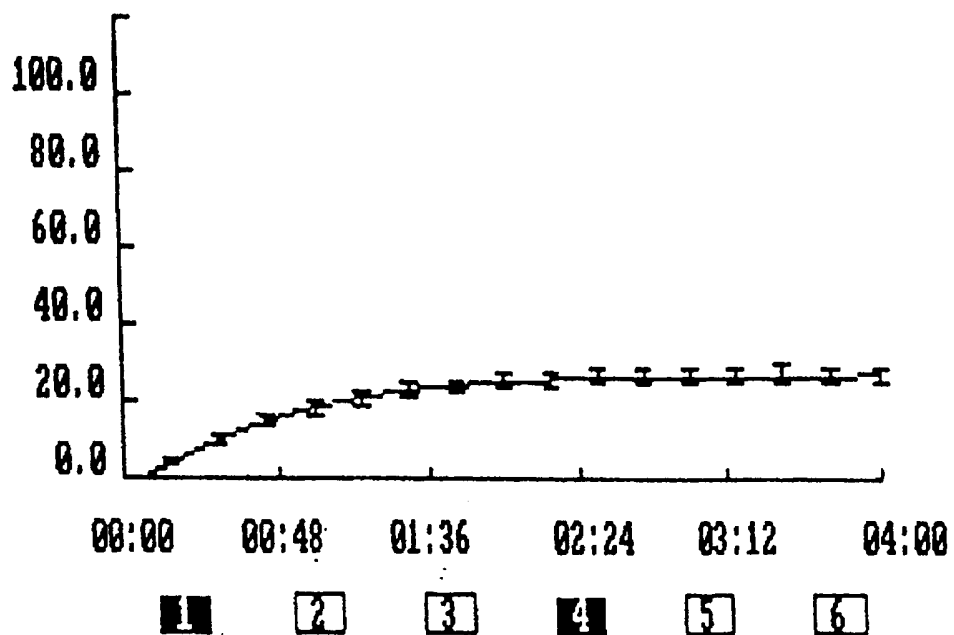


21. A /1 ábra

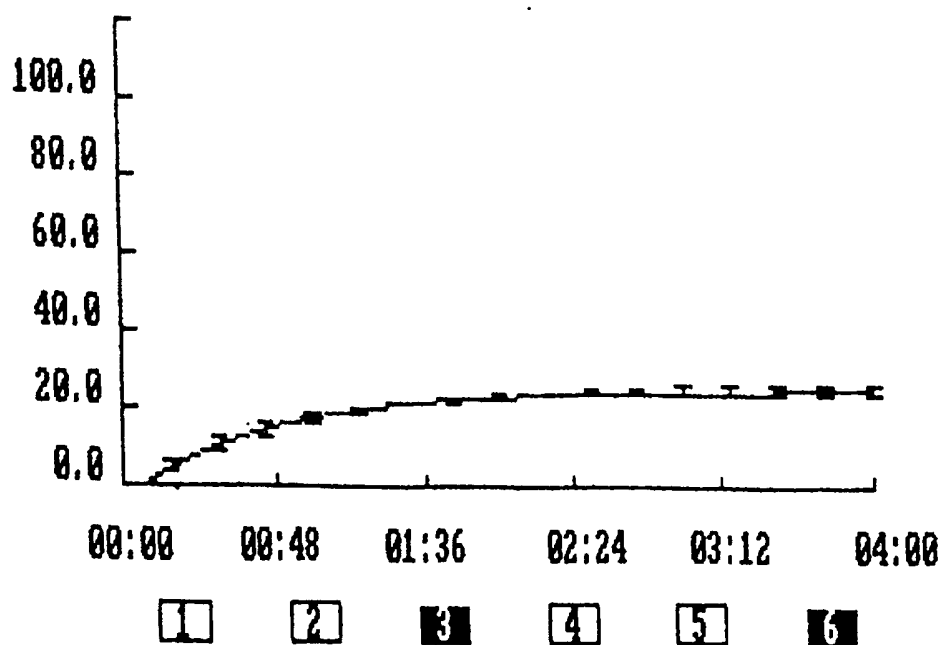


21.A/2 ábra

HU 212 780 B
Int. Cl.⁶: C 07 J 1/00



21. B/1 ábra



21. B/2 ábra