

P 04 02291

Kivonat

AZ 18038

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

STABILIZÁLT AZITHROMYCIN ÖSSZETÉTELEK, ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA
ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

Ezúton az azithromycin összetételek stabilizációs módszereit és azok összetételeit adjuk meg. A stabilizált azithromycin összetételek az azithromycinnek és a stabilizálást célzó, az azithromycin bomlás gátlását javító, hatékony mennyiségű antioxidánsnak az adott összetételű keverékét tartalmazzák. Az adott összetétel elérésének a gyakorlatilag előnyös módszere az azithromycinnek és az antioxidánsnak az egyidejű kicsapása, ill. egyidejű őrlése. A stabilizált azithromycin összetételeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket, valamint ilyen gyógyszerkészítmények előállítását szintén megadjuk.

RK

P 0 4 0 2 2 9 1

18038

18038

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Stabilizált azithromycin összetételek, eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A TALÁLMÁNY ALKALMAZÁSI TERÜLETE

Jelen találmány a stabilizált azithromycin összetételekre, a stabilizált azithromycin összetételek előállítási módszereire, a stabilizált azithromycin összetételeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint az ilyen gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A TALÁLMÁNY HÁTTERE

Az első makrolid antibiotikumot, az erythromycint, a *Streptomyces erythreus* anyagcsere termékei között, 1952-ben fedezték fel. Az erythromycin a gram-pozitív baktériumokkal szemben a leghatékonyabb. Az erythromycinnek alacsony a savstabilitása, amely rontja az orális alkalmazhatóságát, és szükségessé teszi a gyógyszer bélben oldódó bevonattal való ellátását.

Az azithromycint, azaz a (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranozil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetil-amino)- β -D-xilo-hexopiranozil]oxi]-1-oxa-6-azacilopentadekán-15-on-t, második generációs makrolid antibiotikumként lehet tekinteni.

Az azithromycin olyan bomlást szenved, amely a gyártás, ill. a tárolás során következik be. Konkrétan az azithromycin amin csoportja érzékeny az oxidációra. Pl. az azithromycin érzékeny a bomlásra abban az esetben, ha magas hőmérséklet és/vagy a levegő hatásának van a gyártási folyamatok során kitéve, beleértve az azithromycin gyógyszer-kiszerelési formák előállításának folyamatait is. Ez azt eredményezheti, hogy a gyógyszer el fog térni az előírt tisztasági követelményektől még azelőtt, hogy a termék eljutna az orvoshoz és a betegekhez. Továbbá, ha már formulált állapotban van, akkor az azithromycin már normál tárolási körülmények között is bomlásra hajlamosabbá válik, amely az adagolás során már nem várt szennyező szintet fog eredményezni.

Tehát, szükség van az azithromycin fejlesztett összetételére, valamint ezen összetételek olyan gyártási módszereire, amelyeknél az azithromycin bomlékonysági hajlama csökkentett mértékű, és amelyek nagyobb tisztasági fokú azithromycin összetételeket eredményeznek.

AZ ÁBRÁK RÖVID LEÍRÁSA

Az 1. ábra egy olyan HPLC-s kromatogram, amely az azithromycin standardok elúciós profiljait adja meg.

A 2. ábra egy olyan HPLC-s kromatogram, amely az azithromycin szennyezők jellegzetes elúciós profiljait adja meg.

A TALÁL MÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

A találmány egyik kiviteli formája a stabilizált azithromycin összetételekre vonatkozik. A stabilizált azithromycin összetétel előnyösen az azithromycinnek és a stabilizálást célzó, hatékony mennyiségű antioxidánsnak az adott összetételű keverékét tartalmazza. Az adott összetétel elérésének a gyakorlatilag előnyös módszerei az azithromycinnek és az antioxidánsnak az egyidejű kicsapása, ill. egyidejű őrlése.

A találmány egy másik kiviteli formája a stabilizált azithromycin összetétel előállítási eljárására vonatkozik. Az eljárás a következőket tartalmazza: az azithromycint és a stabilizálást célzó, hatékony mennyiségű antioxidánst feloldjuk egy oldószerben, egyidejűleg kicsapjuk az azithromycint és az antioxidánst, és kinyerjük a stabilizált azithromycin összetételt.

A stabilizált azithromycin összetételeket úgy is el lehet készíteni, hogy oldatkészítés céljából az azithromycint és a stabilizálást célzó, hatékony mennyiségű antioxidánst feloldjuk egy első oldószerben; az elegyet megszárítjuk; az elegyet egy második oldószerben feloldjuk; egyidejűleg kicsapjuk az azithromycint és az antioxidánst, és kinyerjük a stabilizált azithromycin összetételt.

Jelen találmány egy további kiviteli formája szerint a stabilizált azithromycin összetétel előállítási eljárására az azithromycin és a stabilizálást célzó, hatékony mennyiségű antioxidáns egyidejű őrlését tartalmazza. Ezen kiviteli forma szerint az egyidejű őrlést, pl. úgy lehet elérni, hogy az azithromycint az antioxidánssal együtt a szokásos módon, pl. egy mozsár és egy mozsártörő, ill. a szakmában általánosan ismert együtt-mikronizálási módszerek alkalmazásával megőrlik.

Ha a jelenlegi szabadalom szerint a stabilizált azithromycin már elkészült, akkor előnyösen gyógyszerkészítményekké, mint pl. a szokásos kiszerelési formákká, beleértve a tablettákat, kapszulákat (pl. kemény és lágy zselatin kapszulák), szuszpenziókat, zacskókat, drazsékát, kúpokat, stb. lehet formulálni. Az előnyös kiszerelési formák a tabletták. A stabilizált azithromycin összetételekkel és opcionális adalékanyagokkal a tablettákat olyan eljárásokkal lehet elkészíteni, amelyek pl. a nedves granulálást, száraz granulálást, pl. briketkezéssel, tömörítéssel, közvetlen préseléssel végrehajtott szárazgranulálást, majd ezt követően a tabletták kialakítását tartalmazzák.

AZ ELŐNYÖS KIVITELI FORMÁK LEÍRÁSA

Definíciók

Az itt használt „AZT” kifejezés az azithromycinre utal. A „DMAZT” kifejezés az azaerythromycin A-ra (USP), a desmezil-azithromycinre utal. A DMAZT olyan intermediér, amelyet az azithromycin szintézisének használnak. A „TAZT” kifejezés a tozil-azithromycinre utal. A „BH” kifejezés a butilezett hidroxianizolra vonatkozik. A „BHT” kifejezés a butilezett hidroxitoluolra vonatkozik. A „PG” kifejezés a propil-gallátra vonatkozik. A „PVP” kifejezés a polivinil-pirrolidonra vonatkozik. Az „SLS” kifejezés a nátrium-lauril-szulfátra vonatkozik. Az „API” kifejezés a gyógyszer hatóanyagra vonatkozik. A „LOD” kifejezés a szárítási veszteségre vonatkozik.

Ha másként nincs jelölve, akkor az „azithromycin” annak sóit, hidrátjait, szolvátjait és fiziológiailag funkcionális származékait jelenti. A kifejezésbe valamennyi polimorf forma is beletartozik.

Az alkalmazott antioxidáns mennyiségére vonatkozó „stabilizálást célzó hatékony mennyiség” kifejezés a következőket jelenti: (1) olyan mennyiség, hogy a stabilizált azithromycin összetételben az azithromycin súlyára vonatkoztatva nem több mint kb. 3,8%, előnyösen nem több mint kb. 1,2%, és legelőnyösebben nem több mint kb. 0,86% mennyiség bomlik el 7 napig 55°C-nak kitéve, vagy (2) olyan mennyiség, hogy a stabilizált azithromycin összetételben az azithromycin súlyára vonatkoztatva nem több mint kb. 1,25%, előnyösen nem több mint kb. 0,8%, és legelőnyösebben nem több mint kb. 0,35% mennyiség bomlik el 20 óráig 50°C-nak kitéve.

Az azithromycin elbomlik, ha kb. 25°C-nál magasabb hőmérsékletnek van kitéve. Azt találtuk, hogy az azithromycinhez adagolt antioxidáns megvédi az azithromycint az emelt hőmérsékleten történő azon bomlástól, amely oxidáció, ill. egyéb formában történik.

Jelen találmány egyrészt a stabilizált azithromycin összetételre vonatkozik. Számos kiviteli formánál az alkalmazott azithromycin az azithromycin etanolát monohidrát formájában van. A hivatkozásként közölt 6,365,574 sz. amerikai szabadalom állítása szerint az azithromycin etanolát monohidrát az azithromycin vegyületnek egy stabil vegyülete.

Az egyik kiviteli forma szerint a stabilizált azithromycin összetétel az azithromycinből és a stabilizálást célzó, hatékony mennyiségű antioxidánsból áll. Az itt használt „antioxidáns” olyan ismert anyagra vonatkozik, amely oxidációt gátló hatással bír. A jelen találmány szerint alkalmazható előnyös antioxidánsok között vannak a következők: aszkorbinsav, nátrium-aszkorbát, kalcium-aszkorbát, aszkorbil-palmitát, butilezett hidroxiz-anizol, butilezett hidroxitoluol, 2,4,5-trihidroxibutirofenon, 4-hidroximetil-2,6-di-terc-butilfenol, erithorbsav, gvajakgyanta gumi, propil-gallát, tiodipropionsav, dilauril-tiodipropionát, terc-butilhidrokinon és tokoferolok, mint pl. az E vitamin és hasonló, beleértve továbbá mindezen vegyületek gyógyászatilag elfogadott sóit és észtereit. Az antioxidáns előnyösen élelmiszeripari minőségű antioxidáns lehet, azonban bármely olyan antioxidánst is alkalmazni lehet, amely gyógyászatilag általánosan elfogadott.

Legelőnyösebb antioxidáns a butilezett hidroxí-anizol, butilezett hidroxí-toluol, propil-gallát, aszkorbinsav, mindezek gyógyászatilag elfogadott sói, észterei és mindezek keverékei. A legelőnyösebb antioxidáns a butilezett hidroxí-toluol, ill. a nátrium-aszkorbát.

Az antioxidáns a stabilizált azithromycin összetételben előnyösen olyan mennyiségben van jelen, amely az azithromycin bomlását visszatartja, ill. gátolja, és ily módon stabilizálja az azithromycint. Az antioxidáns mennyisége az azithromycin súlyára vonatkoztatva előnyösen a kb. 0,01-10% tartományban van. Az antioxidáns mennyisége az azithromycin súlyára vonatkoztatva még előnyösebben a kb. 0,1-5% tartományban van. Az előnyös kiviteli formákban (1) az alkalmazott antioxidáns olyan mennyiségű, hogy a stabilizált azithromycin összetételben az azithromycin súlyára vonatkoztatott nem több mint kb. 3,8%, előnyösen nem több mint kb. 1,2%, és legelőnyösebben nem több mint kb. 0,86% mennyiség bomlik el 7 napig 55°C-nak kitéve, vagy (2) az alkalmazott antioxidáns olyan mennyiségű, hogy a stabilizált azithromycin összetételben az azithromycin súlyára vonatkoztatott nem több mint kb. 1,25%, előnyösen nem több mint kb. 0,8%, és legelőnyösebben nem több mint kb. 0,35% mennyiség bomlik el 20 óráig 50°C-nak kitéve.

Jelen találmány másrészt a stabilizált azithromycin összetétel előállítására vonatkozik.

Az egyik kiviteli forma szerint a stabilizált azithromycin összetételt úgy készítjük, hogy az azithromycinnek az oldatból való kristályosítását megelőzően az azithromycin oldatához antioxidánst adunk. A kristályosítást követően az azithromycinnek és az antioxidánsnak az egyidejű kicsapása történik meg, amelyet kinyerünk az oldatból. Az együttes csapadék az azithromycinnek és az antioxidánsnak adott keverékét tartalmazza. Az azithromycin stabilizált összetételét szokásos adalékanyagok felhasználásával a kívánt kiserelési formává lehet formulálni.

Egy másik kiviteli forma szerint a stabilizált azithromycin összetételt úgy készítjük el, hogy az antioxidánst akkor adjuk azithromycin oldatához, amikor az azithromycinnek az oldatból való kristályosítása elkezdődik. Az azithromycinnek és az antioxidánsnak az egyidejű kicsapása történik meg, amelyet kinyerünk az oldatból. Az együttes csapadék az azithromycin és az antioxidáns adott keverékét tartalmazza. Az azithromycin stabilizált összetételét szokásos adalékanyagok felhasználásával, a kívánt kiserelési formává lehet formulálni.

Még egy további kiviteli forma szerint a stabilizált azithromycin összetételt úgy készítjük el, hogy az antioxidánst hozzáadjuk azithromycin oldatához, majd részlegesen, vagy teljesen az oldószert elpárologtatjuk. Ezen kiviteli forma előnyösen a következő lépéseket tartalmazza: 1) az azithromycint és az antioxidánst feloldjuk az első oldószerben; 2) az első oldószert elpárologtatjuk abból a célból, hogy a szárítási maradékot megkaphassuk; 3) a szárítási maradékot feloldjuk a második (nem szükségszerűen eltérő) oldószerben; 4) az azithromycin kristályosítása és 5) az antioxidáns adagolása a kristályosítás megindulásakor. Az azithromycinnek és az antioxidánsnak az egyidejű kicsapása történik meg, amelyet kinyerünk az oldatból. Az együttes csapadék az azithromycinnek és az antioxidánsnak adott keverékét tartalmazza. Az azithromycin stabilizált összetételét szokásos adalékanyagok felhasználásával, a kívánt kisserelési formává lehet formulálni.

A nyilvánosságra hozott módszerekben az előnyös oldószer alkohol. Még előnyösebben az oldószer alacsonyabb, nyílt, ill. elágazó láncú alkohol, mint pl. etanol, propanol, izopropanol, stb. lehet.

Egy további kiviteli forma szerint a stabilizált azithromycin összetételt úgy lehet elérni, hogy az azithromycint az antioxidánssal együtt őröljük abból a célból, hogy az adott összetételt megkaphassuk. Az egyidejű őrlést az azithromycinnek és az antioxidánsnak az őrlésével lehet elvégezni úgy, hogy pl. a szokásos módon mozsárt és mozsártörőt használunk, ill. az azithromycint és az antioxidánst egyidejűleg mikronizáljuk.

Jelen találmány más szempontból az itt leírt stabilizált azithromycin összetételt tartalmazó gyógyászati készítményre, és ilyen gyógyászati készítményeket előállító eljárásokra vonatkozik. A stabilizált azithromycin összetétel mellett a gyógyászati készítmények jellemző módon egy vagy több, gyógyászatilag elfogadott adalékanyagot is tartalmaznak, mint pl. a következőket: kötőanyagokat, töltőanyagokat, dezintegránsokat, hordozókat, csúszást segítő anyagokat, síkosítókat, ízesítőket, színanyagokat, puffereket, sűrítőszereket, stb. Néhány adalékanyagnak több funkciója is lehet, mint pl. kötőanyag, és mint dezintegráns.

A stabilizált azithromycin összetételt tartalmazó gyógyászati készítmények között olyan kisserelési formák vannak, mint a tabletták, granulátumok, drazsék, kemény és lágy zselatin kapszulák, porok, oldatokat, emulziók, szuszpenziók, és hasonlóak. Jelen találmány szerint a

A készítménybe bevitt ízesítőket a következők közül lehet választani: szintetikus ízesítő olajok és ízesítő aromák és/vagy természetes olajok, növényi levelek, virágok és gyümölcsök, stb. kivonatai, valamint mindezek kombinációi. Ezek között lehetnek a fahéjolaj, gaultériaolaj, borsmentaolajok, szegfűszegolaj, babérolaj, ánizsolaj, eukaliptusz, kakukkfűolaj, cédrusolaj, szerecsendió-olaj, zsályaolaj, keserűmandula-olaj és a kassziaolaj. Ízesítőként szintén alkalmazható a vanília, citrusolaj, beleértve a citromot, narancsot, szőlőt,

zöld citromot, grépfrútot, és gyümölcs esszenciák, beleértve az almát, banánt, körtét, őszibarackot, epret, málnát, cseresznyét, szilvát, ananászt, sárgabarackot, stb. Az ízesítőanyag mennyisége, beleértve a kívánt organoleptikus hatást, számos tényezőtől függhet. Általában az ízesítő anyag olyan mennyiségben kell, hogy jelen legyen, amely az ízesítő anyag használata mellett a teljes tabletta súlyára számolva kb. 0,5 és kb. 3,0 súly% között van.

Töltő, ill. hígító anyagként számos anyag használható. Példaként a következők lehetnek: porlasztva szárított vízmentes laktóz, szacharóz, dextróz, mannitol, szorbitol, keményítő (pl. keményítő 1500), cellulóz (pl. mikrokristályos cellulóz, Avicel), dihidrát, ill. vízmentes kétbázisos kalcium-foszfát (kereskedelemben a következő bejegyzett védjegy név alatt érhető el: Emcompress, Mendell, ill. A-Tab és Di-Tab, Rhone-Poulenc, Inc., Monmouth Junction, N.J.), kalcium-karbonát, kalcium-szulfát, és egyéb, a szakmában ismert anyag. Jelen találmány szerint előnyös töltőanyag a kétbázisos kalcium-foszfát dihidrát, ill. a vízmentes forma.

Bizonyos kiszerezési formák gyártása során kenőanyagokat is lehet alkalmazni, és a tabletták gyártásánál is lehet azokat alkalmazni. A kenőanyagokra példák a következők: magnézium-sztearát, talkum, sztearinsav, gliceril-behenát, polietilén-glikol, etilén-oxid polimerek (pl. a következő bejegyzett védjegy név alatt érhető el: Carbowax, Union Carbide, Inc., Danbury, Conn.), nátrium-lauril-szulfát, magnézium-lauril-szulfát, nátrium-oleát, nátrium-sztearil-fumarát, DL-leucin, kolloidális szilícium-dioxid, és egyéb, a szakmában ismert anyag. Az előnyös kenőanyag a magnézium-sztearát, valamint a magnézium-sztearát és a nátrium-lauril-szulfát keverékei. A kenőanyagok a teljes tabletta súlyának 0,5-7,0%-át teszik ki.

Az azithromycin tablettákhoz egyéb adalékanyagokat, mint pl. síkosítókat és színezékeket is lehet adni. A színezékek között lehet a titándioxid, és/vagy étkezési színezékek, mint pl. azok, amelyek az F.D&C-ből ismeretesek, festékek és természetes színezékek, mint pl. szőlőhéj kivonat, céklapor, béta-karotin, orleánfesték, karmazsinvörös, kurkuma, paprika, és hasonlóak. A színezőanyag ezen szabadalmi összetételeknek csak az opcionális alkotóeleme, azonban ha az alkalmazásra kerül, akkor a tabletta össz. súlyára nézve max. kb. 3,5% mennyiségben van jelen.

Amint az a szakmában is ismert, a tablettázást megelőzően a tabletta keverék lehet száraz granulált, vagy nedves granulált formájú. Alternatív módon a tabletta keverékek közvetlen

présselések is lehetnek. A gyártási alternatíva függ a gyógyszer és a kiválasztott adalékanyagok tulajdonságaitól, pl. azoknak a szemcseméretétől, a keverék kompatibilitásától, sűrűségétől és a folyási tulajdonságaitól. Az azithromycin tabletták esetében a granulálás a kedvező, míg a legkedvezőbb a nedves granulálás. A stabilizált azithromycin összetételt lehet nedvesen granulálni, majd a többi adalékanyagot extragranulárisan adagolni. Alternatív módon a stabilizált azithromycin összetételt és egy, vagy több adalékanyagot nedvesen lehet granulálni. A száraz granulálást, mint pl. a tömörítést és/vagy brikettezést az intragranuláris adalékanyaggal együtt, vagy anélkül szintén lehet alkalmazni a tabletták készítésénél, amelyet az extragranuláris adalékanyagokkal együtt, vagy anélkül végzett tablettázás követhet. Továbbá a tablettákat olyan bevonattal lehet ellátni, amely bevonatnak nincs, vagy csekély a hatása, ill. zavarása a tabletták oldékonyságára, és amely biztosítja a könnyű duzzadást, valamint tetszetős megjelenést tud eredményezni.

A tabletták a könnyebb duzzadás és a jobb megjelenés céljából lehetnek filmbevonatosak. Számos, polimer filmbevonatra alkalmas anyag ismert a szakmában, egyebek között, pl. a hidroxipropil-metil-cellulóz (HPMC). A HPMC-t, mint bevonó segédanyagokat Opadry márkanév alatt, adalékanyagokat tartalmazó bevonó készítményekként a kereskedelemben, pl. a Colorcon Corp.-tól lehet beszerezni. Az Opadry készítmények laktózt, polidextrózt, triacetint, polietilénlikolt, poliszorbát 80-at, titánium-dioxidot, és egy, vagy több festéket, ill. lakkot tartalmazhatnak. Egyéb filmképző polimereket is fel lehet használni, beleértve a hidroxipropil-cellulózt és az akrilát-metakrilát kopolimereket.

Egy szokásos tabletták préréssel a szokásos tablettázási eljárásokat oly módon lehet alkalmazni, hogy az összetevők kívánt homogenizátumából, ill. keverékéből a megfelelő alakúra formáljuk a tablettát. A tabletták formulálási és szokásos gyártási technikák részletesen le vannak jegyezve pl. a következő helyen, amelynek szövegét ezúton hivatkozásként építjük be: Példa a Gyógyászati Kiszárelési Formákra: Tabletták, Edited by Lieberman, Lachman and Schwartz, Published by Marcel Dekker, Inc., 2nd Edition, Copyright 1989.

Ezen találmány szerinti azithromycin kiszárelési formák az orális szuszpenziók készítése céljából porokat, és magukat az orális szuszpenziókat is tartalmazzák. Általában a por nem összeálló, hanem szabadon folyó por, amelyet közvetlenül a gyógyszerháznak, vagy egyéb kereskedelmi egységeknek adnak el és az aktuális szuszpenziót a gyógyszerész készíti el. Az orális szuszpenzió tehát az az aktuális kiszárelési forma, amelyet a betegek bevesznek.

Az azithromycin szuszpenziók a stabilizált azithromycin összetételen túlmenően tartalmazhatnak még egy, vagy több sűrítőszert, puffert, ill. pH módosító szert. A szuszpenzió képződésének az elősegítése céljából diszpergálószerket is lehet alkalmazni.

A sűrítőszeret szuszpendáló anyagokként működnek, amelyek pl. az ilyen célra alkalmas hidrokolloid gumik lehetnek, melyek között van a xantán-gumi, guar-gumi, szentjánoskenyér-gumi, tragantmégzga-gumi, és hasonló. Alternatív módon szintetikus szuszpendáló anyagokat, mint pl. karboximetil-cellulózt, polivinil-pirrolidont, hidroxipropil-cellulózt, és hasonlókat lehet használni. A diszpergáló anyagok között vannak a kolloidális szilíciumdioxid, melyet a Cab-O-Sil kereskedelmi név alatt, a Cabot Corporation, Boston, Mass. cégtől szerezhető be.

A szuszpenzió készítésére szolgáló por a következő, szokásos opcionális anyagokat is tartalmazhatja: (1) nedvesítőszerket, mint pl. szorbitan-monolaurát, poliszorbát 80 és nátrium-lauril-szulfát (2) habzásgátló szerket és (3) édesítő és töltőszereket, mint pl. glükóz. A por a korábban már leírtak értelmében tartalmazhat még puffert is, hogy visszaoldáskor a magas pH fenntartható legyen. Alkalmas pufferek és pH módosító anyagok között vannak a hárombázisos nátrium-foszfát, vízmentes nátrium-karbonát, glicin, és hasonló. Ismertek az alkalmas konzerválószerket, mint pl. a nátrium-benzoát, és hasonló.

A jelen találmány szerint a stabilizált azithromycin összetételt adagos csomagú kiszerezési formában, ill. zacskóban lehet formulálni. Egy ilyen csomag jellemző módon az azithromycin és az adalékanyagok homogenizátumát oldatba vitelre készen tartalmazza. Jelen találmány szerint a stabilizált azithromycin összetétel mellett a csomag, pl. olyan diszpergáló anyagot is tartalmazhat, amely a zacskós port szabadon folyóvá teszi, és amely diszpergáló por, pl. a Cabot-tól származó Cab-O-Sil kolloidális szilíciumdioxid lehet. A diszpergáló anyag csúszást segítő anyagként is szolgálhat. A formulátum opcionálisan, egyebek mellett a következő anyagokat is tartalmazhatja: (1) töltő, ill. édesítőszer (pl. glükóz), (2) puffer (pl. nátrium-foszfát), (3) nedvesítőszer, mint felületaktív anyag, pl. nátrium-lauril-szulfát és (4) ízesítők, mint pl. azok, amelyeket felsoroltunk, és hasonló. A csomagban levő por szabadon folyó, és kevertetés mellett a visszaoldást követően gyorsan, gyakorlatilag azonnal diszpergálódik.

Bár néhány kiviteli formában a következő példák a jelen találmány szerinti gyakorlatot illusztrálják, a példákat nem szabad úgy tekinteni, mintha a találmány célja csak azokra korlátozódna. A leírás és a példák ismeretében egyéb kiviteli példák nyilvánvalóak a szakmában jártas számára.

PÉLDÁK

Általános megjegyzések

Az alkalmazott kétbázisos kalcium-foszfát dihidrát az Emcompress® volt, amely a következő helyről szerezhető be: Penwest Pharmaceuticals Co., Cedar Rapids, IA. Az alkalmazott nátrium-keményítő-glikolát az Explotab® volt, amely szintén a Penwest Pharmaceuticals-tól szerezhető be. A Cognis-tól (Henkel) kapott nátrium-lauril-szulfátot használtuk. Az alkalmazott povidon az ISP Pharmaceuticals-től kapott povidon K-25 volt. Az alkalmazott kolloidális szilíciumdioxid vagy az Astro Chemicals Inc.Springfield, MA-től származó Cab-O-Sil®, vagy a Degussától származó Aerosil 200® volt. Az alkalmazott kétbázisos kalcium-foszfát a Rhodia-tól (Rhone Poulenc) származó A-Tab® volt. Az alkalmazott előgélesített keményítő a Colorcon-tól származó Starch 1500® volt. Az alkalmazott nátrium-kroskarmellóz a Farma International-tól származó Ac-Di-Sol® volt. Az alkalmazott tablettá bevonó a Colorcon-tól származó Opadry® volt. Az alkalmazott xantángumi a Kelco-tól származó volt.

A gyorsított stabilitási vizsgálatoknál alkalmazott mennyiségi meghatározási módszer

Az oxidatív hatás előtt és után jelen levő szennyezők mennyiségét nagynyomású folyadékkromatográfiával, a következő körülmények mellett határoztuk meg:

Oszlop:	RP18, 5 μ , 150 x 4,6 mm
Eluens:	40% 0,05 M-os kálium-hidrogén-foszfát (K ₂ HPO ₄), amelyet 20%-os foszforsavval pH 8,2-re állítottunk és 60% acetonitril
Áramlási sebesség:	0,9 ml perc ⁻¹
Detektálás:	UV, λ =210 nm
Oszlop hőm.:	30 °C

Minta

Térfogat:	50 μ l
Hígító:	azonos az eluenssel

A mintaoldatokat az azithromycinből frissen készítettük és injektáltuk az oszlopra.

A szennyezők százalékait az integrátor kimenetéből számoltuk.

Rendszeralkalmasság értékelése

A HPLC rendszer alkalmasságát az AZT és a DMAZT standard oldataival végeztük el.

1. PÉLDA

Az azithromycin és a BHT keverékei

Az azithromycin és a BHT keverékeit úgy készítettük el, hogy a hozzáadagolás különböző módszereit alkalmaztuk abból a célból, hogy az azithromycin bomlás inhibíciójának a hatékonyságát értékelhessük.

Preparatív munka

1. preparálás [CS Ex. 1: kicsapott]

Egy 250 ml-es háromnyakú, lapos fenekű duplikált edényben, amely mechanikus kevertetéssel, kondenzátorral és hőmérővel volt ellátva, technikai minőségű azithromycint (10 g, 13 mmól) és BHT-t (0,18 g, 0,82 mmól, 6,1 mól%) abszolút etanolban (30 ml), 20 °C-on feloldottuk. 20°C-on vizet (3ml) adtunk be, és az oldatot 9°C^h⁻¹ állandó hőmérsékletgradiens mellett, kb. 4 óra alatt 55°C-ra felfűtöttük. Az edénybe 35°C és 55°C között, lassan további vizet (11ml) adagoltunk be, amely csapadékképződést eredményezett. A kapott szuszpenziót további két órán át 55°C-on tartottuk. Ezen időtartam alatt a szuszpenzióhoz további vizet (49ml) adagoltunk. Ezt követően a szuszpenziót 55°C-ról 20°C-ra állandó hőmérsékletgradiens mellett, 2 óra alatt lehűtöttük, és 20°C-on megszürtük. Szárítást követően stabil száraz terméket (9g, 90%) kaptunk.

2. preparálás [CS Ex. 2: beopálosodáskor adagolva]

Egy 250 ml-es háromnyakú, lapos fenekű duplikált edényben, amely mechanikus kevertetéssel, kondenzátorral és hőmérővel volt ellátva, technikai minőségű azithromycint (10 g, 13,35 mmól) abszolút etanolban (30 ml), 20 °C-on feloldottuk. 20°C-on vizet (3ml) adtunk be, és az oldatot 9°C^h⁻¹ állandó hőmérsékletgradiens mellett, kb. 4 óra alatt 55°C-ra felfűtöttük. Az edénybe 35°C és 55°C között, lassan további vizet (11ml) adagoltunk be. 46°C-on az azithromycin elkezdett kicsapódni az oldatból. Az opálosodás első jelére BHT-t (0,18g, 0,82mmól, 6,1mól%) adagoltunk be. Az 55°C elérése után a szuszpenziót ezen a hőmérsékleten további két órán át tartottuk, amely idő alatt további vizet (49ml) adagoltunk be. Ezt követően a szuszpenziót 55°C-ról 20°C-ra, 18°C^h⁻¹ állandó hőmérsékletgradiens

mellett, 2 óra alatt lehűtöttük, és 20°C-on megszürtük. Szárítást követően stabil száraz terméket (9g, 90%) kaptunk.

3. preparálás [CS Ex. 3: részlet bepárolva, beopálosodáskor részlet adagolva]

Egy 250 ml-es háromnyakú, lapos fenekű duplikált edényben, amely mechanikus kevertetéssel, kondenzátorral és hőmérővel volt ellátva, technikai minőségű azithromycint (10 g, 13 mmól) és BHT-t (0,12g, 0,54mmól, 4,1mól%) abszolút etanolban (30 ml), 20 °C-on feloldottuk. Az etanolt elpárologtattuk, és a szárítási maradékot friss abszolút etanolban (20 ml) felvettük. 20°C-on vizet (3ml) adtunk be, és az oldatot 9°C/h⁻¹ állandó hőmérsékletgradiens mellett, kb. 4 óra alatt 55°C-ra felfűtöttük. 35°C és 55°C között, lassan további vizet (11ml) adagoltunk be az edénybe. 46°C-on az azithromycin elkezdett kicsapódni az oldatból. Az opálosodás első jelére BHT-t (180mg, 0,82mmól, 6,1mól%) adagoltunk be. Az 55°C elérése után a szuszpenziót ezen a hőmérsékleten további két órán át tartottuk, amely idő alatt további vizet (49ml) adagoltunk be. Ezt követően a szuszpenziót 55°C-ról 20°C-ra, 18°C/h⁻¹ állandó hőmérsékletgradiens mellett, 2 óra alatt lehűtöttük, és 20°C-on megszürtük. Szárítást követően stabil száraz terméket (9g, 90%) kaptunk.

4. preparálás [Örlés]

Azithromycint (1g, 1,3mmól) mértünk ki, és félretettük. Mozsárral és mozsártörővel a BHT-t (12mg, 0,054mmól, 4,1mól%) finomra őröltük. Az azithromycint részletekben hozzáadtuk a BHT-hez. A mozsár és a mozsártörő segítségével minden részletet a BHT-vel együtt jól megőröltük.

5. preparálás [Összehasonlítás]

Ezen példában nem alkalmaztunk antioxidánst. Egyébként azt az azithromycint használtuk fel, amelyet az 1. preparálás szerint kaptunk, és a kapott terméket, mint kontrol mintát használtuk fel a stabilizált azithromycin összetételek bomlási sebességeivel való összehasonlításra.

Metodika

Azt követően azonnal, hogy megfelelő mennyiségű eluátumban elkeverve elkészítettük a kb. 4 mg/ml tiszta oldatot, szennyező tartalomra az 1-5. preparálások szerint készített azithromycin keverékeket HPLC-vel megelemeztük. Minden egyes preparátumnak egy másik

mintáját 55°C-on tároltuk. A fiolák tartalmát a termosztátba történt behelyezést követő hét nap múlva HPLC-vel megelemeztük.

Eredmények

A stabilizált azithromycin gyorsított stabilitás vizsgálati eredményei az 1. táblázatban vannak megadva.

1. táblázat

BHT-vel stabilizált és stabilizáció nélküli azithromycin
55°C-os bomlásának összehasonlítása

Preparálás	BHT (mol%)	Össz. szennyező a kezelés előtt (ter.%)	Kezelés ideje (nap)	Össz. szennyező a kezelés után (ter.%)	Százalékos változás	Rádagolás módja
1	6,1	0,66	7	1,16	0,50	Az AZT és BHT egyidejű kicsapása az oldatból
2	6,1	0,88	7	0,98	0,10	Az AZT kicsapása a BHT szuszpenziójából
3	4,1	0,66	7	0,86	0,20	Az AZT és BHT egyidejű kicsapása a BHT szuszpenziójából
4	4,1	0,25	16	1,03	0,78	Örlés
5	---	0,27	7	3,76	3,49	BHT nem volt használva



Miután a keverékek oxidatív hatásnak lettek kitéve, az azithromycin és a BHT közvetlen keverékének négy különböző eljárása a kontrolhoz képest a szennyező tartalom jelentős csökkenéséhez vezetett. A stabilitási eredmények azt sugallják, hogy a bomlás oxidációs úton keresztül megy végbe, mivel a szabadgyök-inhibitoroként szereplő BHT adagolásával általános inhibíciót lehetett elérni. A különböző ráadagolási technikák alkalmazásánál tapasztalt inhibíciós fokok jelentősen különböznek. Az 1. és 2. preparációk összehasonlítása azt mutatja, hogy az oxidáció inhibíciója kis mértékben hatékonyabb abban az esetben, ha a stabilizátort az azithromycin alkoholos kicsapás kezdetének pillanatában adjuk be, szemben az azelőttivel, mégis azonban mindkét eljárás nagyon hatékonynak tekinthető. Feltételezhető azonban az, hogy ha a stabilizátort az azithromycinnek az oldatból történő kicsapódás kezdetének a pillanatában adjuk be, akkor ez hatékonyabb ahhoz képest, mintha a stabilizátort a kicsapást megelőzően adnánk be, mivel a stabilizátor, ill. az antioxidáns (mint pl. a BHT) hatékonyabban zárul be a már képződött kristályokba, következésképpen megnövekedett védőaktivitással fog rendelkezni. Ha a kristályok még nem alakultak ki, akkor a stabilizátort, ill. az antioxidánst az oldószer könnyebben ki tudja mosni. A 2. és 3. preparációk eredményeinek az összehasonlítása azt mutatja, hogy a BHT antioxidációs inhibíciós hatása időben nem csökken. Az azithromycin stabilizációjának legjobb eredményeit úgy lehetett elérni, hogy a stabilizált azithromycin összetételt az azithromycinnek és az antioxidánsnak, pl. a BHT-nek az együttes őrlésével állítottuk elő.

2. PÉLDA

Az azithromycin és az élelmiszeripari minőségű antioxidánsok keverékei

Az élelmiszeripari minőségű antioxidánsok inhibíciós hatását még alacsonyabb koncentrációban és egyéb keverési módszerekkel is megvizsgáltuk.

Preparatív munka

6. preparálás [RM 2206]

Technikai minőségű azithromycint etanolból átkristályosítottunk. Antioxidánst nem adagoltunk hozzá.

7. preparálás [T 582-02]

Technikai minőségű azithromycint (300g, 400mmól) etanolból átkristályosítottunk. A BHT-t (1,2g, 5,4mmól, 1,4mól%) etanolban feloldottuk és állandó kevertetés mellett az oldatot az azithromycinre ráporlasztottuk.

8. preparálás [T 582-03]

Technikai minőségű azithromycint (300g, 400mmól) etanolból átkristályosítottunk. A BHT-t (1,2g, 5,4mmól, 1,4mól%) és PG-t (1,2g, 5,7mmól, 1,4mól%) etanolban feloldottuk és állandó kevertetés mellett az oldatot az azithromycinre ráporlasztottuk.

9. preparálás [T 582-04]

Technikai minőségű azithromycint (300g, 400mmól) etanolban feloldottuk, és a BHT etanos oldatát (1,2g, 5,4mmól, 1,4mól%) az azithromycin oldatával egyesítettük. Az etanolt ezt követően elpárologtattuk, amely az azithromycin és a BHT adott keverékét eredményezte.

10. preparálás [T 582-05]

Technikai minőségű azithromycint (300g, 400mmól) etanolban feloldottuk, és a BHT (1,2g, 5,4mmól, 1,4mól%), valamint a PG (1,2g, 5,7mmól, 1,4mól%) oldatát az azithromycin oldatával egyesítettük. Az etanolt ezt követően elpárologtattuk, amely az azithromycin, a BHT és a PG adott keverékét eredményezte.

Metodika

A 6-10 preparátumokat 25°C-on és 50°C-on, 20 órán keresztül nyitott edényben tartott körülmények között inkubáltuk.

Eredmények

Antioxidánssal egyidejűleg kicsapott, és antioxidáns tartalmú oldat granulálásával stabilizált azithromycin összehasonlításából származó gyorsított stabilitási vizsgálat eredményeit a 2. táblázat adja meg.

2. táblázat

A nem-stabilizált azithromycin, az antioxidáns és nedves granulálással stabilizált azithromycin, valamint antioxidánsal együtt kicsapva stabilizált azithromycin bomlásának összehasonlítása szobahőmérsékleten és emelt hőmérsékleten, húsz óra múlva

Készítés	Hőm. (°C)	Antioxidáns (mól%)	Szenyvező 1, % (RRT ^a □0,23)	Szenyvező 2, % (RRT ^a □0,30)	Szenyvező 3, % (RRT ^a □0,34)	Szenyvező 4, % (RRT ^a □0,76)	Össz. Szenyvező	Összekeverés módja
6 ^b (nem-stabilizált)	25 50	---	0,07 0,30	0,19 0,50	0,09 0,16	0,03 0,16	0,38 1,12	Nem volt antioxidáns adagolás
7	25 50	BHT (1,4 ^b)	0,07 0,32	0,24 0,52	0,08 0,22	0,05 0,16	0,44 1,22	Az azithromycin az antioxidáns etanolos oldatával volt granulálva
8	25 50	BHT (1,4) & PG (1,4)	0,06 0,28	0,21 0,38	0,06 0,27	0,04 0,15	0,37 1,08	Az azithromycin az antioxidáns etanolos oldatával volt granulálva
9	25 50	BHT (1,4)	0,09 0,08	0,22 0,22	0,07 0,08	0,03 0,06	0,41 0,44	Az AZT és az antioxidáns egyidejű kicsapása
10	25 50	BHT (1,4) & PG (1,4)	0,08 0,08	0,20 0,22	0,08 0,08	0,03 0,06	0,39 0,44	Az AZT és az antioxidáns egyidejű kicsapása

^aRRT=relatív retenciósi idő

^b1,4mól% a BHT és PG kb. 0,4 súlyszázalékának felel meg

A 9. és 10. preparátumokból kapott adatokat a 6. és 7. preparátumokból kapott adatokkal összevetve azt lehet látni, hogy azon antioxidánsok használata eredményezett kisebb bomlást, amely antioxidánsokat egyidejűleg csaptuk ki az azithromycinnel, szemben azzal, amely esetben az azithromycint az antioxidánsokat tartalmazó etanolos oldattal granuláltuk. A kezeletlen azithromycin bomlása emelt hőmérsékleten volt a legjelentősebb, míg az emelt hőmérsékletnek az azithromycin bomlási sebességére csak kis mértékű hatása volt abban az esetben, ha az, az antioxidánssal együtt volt kicsapva (9. és 10. preparátumok). Továbbá az antioxidáns alkalmazásának módja az inhibíciós hatás szempontjából fontosabb, mint az alkalmazott antioxidáns mennyisége (hasonlítsuk össze a 8., 9. és 10. preparátumok össz. szennyező tartalmát 50°C-on, 20 óra múlva).

3. PÉLDA

Stabilizált azithromycin nedvesen granulált tablettája

Az azithromycinre nézve nagy töménységű keverékek (azaz az azithromycin és az antioxidáns keverékei) stabilitásának tanulmányozásán túlmenően olyan reprezentatív gyógyászati összetételeknél és kiszerelési formáknál tanulmányoztuk az azithromycin stabilitását, amelyek az antioxidánsnak és az AZT-nek különböző módon elkészített keverékét tartalmazták.

Formulátumok

1. formulátum [T 582-02]

A 7. preparátumból származó stabilizált azithromycint nedvesen granulált tablettává formuláltuk oly módon, hogy követtük az alábbiakban leírt lépések szerinti eljárást, miközben a 3. táblázatban közölt komponenseket használtuk fel.

3. táblázat

Sor- szám	Komponensek	mg/tabletta	Súly %	egy sarzsra (g)
1	7. preparátum (AZT a BHT oldattal granulálva)	270	58,35%	219,12
2	Kétfázisos kalcium-foszfát dihidrát	30	6,48	24,28
3	Nátrium-keményítő-glikolát	9,4	2,03	7,61
4	Nátrium-lauril-szulfát (SLS)	3,13	0,68	2,54
5	Povidone K-25 (PVP)	19	4,11	15,36
6	Kétfázisos kalcium-foszfát dihidrát	115	24,90	92,95
7	Nátrium-keményítő-glikolát (SSG)	9,4	2,03	7,61
8	Magnézium-sztearát	4,75	1,03	3,82
9	Kolloid szilíciumdioxid (Cab-O-Sil®)	2,09	0,45	1,69
	Összes	462,7	100,0	347,98
10	BHT az azithromycinben:	1,08	0,23	0,88
11	Alkohol 2A (feldolgozásnál eltávolítva)			40

1. Az SLS (2,54g) és a PVP K-25 (15,36g) oldata denaturált alkoholban formula 2A (40g) (ld. USP) készült.
2. Polietilén zacskóban a 7. preparátumot (220,0 g) kétfázisos kalcium-foszfát dihidráttal és nátrium-keményítő-glikoláttal kevertük el.
3. A 2. lépés termékét egy Hobart bolygókeverőbe vittük át és az 1. lépés PVP-SLS oldatával alacsony sebesség mellett, 1 percig granuláltuk.
4. A granulátumot egy kézi szitán (# 8 mes szám) átengedtük majd egy levegőbefúvós szárítószekrényben 45°C-on 6 órán át szárítottuk.
5. A 4. lépés száraz granulátumát egy kéziszitán engedték át (# 16 mes szám). A granulátum szárítási vesztesége (LOD) 2,9% volt (90°C).
6. A szitált granulátumot 50°C-on 50 percig tovább szárítottuk, amely ponton az LOD 1,6-1,9% volt.
7. A 6. lépés száraz granulátumát egy polietilén zacskóban 2 percig kétfázisos kalcium-foszfát dihidráttal és SSG-vel elkevertük.
8. A 7. lépés granulátumának kb. 100 grammját egy másik zacskóban kolloidális szilikon-dioxiddal elkevertük, egy kéziszitán átengedtük (# 16 mes szám), majd a 7. lépés granulátumának maradék mennyiségével egyesítettük és 1 percig egy polietilén zsákban kevertük.



9. A 8. lépés granulátumának kb. 100 grammját magnézium-sztearáttal egyesítettük, egy kéziszitán átengedtük (# 16 mes szám), majd a 8. lépés granulátumának maradék mennyiségével egyesítettük és 1 percig egy polietilén zsákban kevertük.

Egy B3B Manesty asztali présen, egy 0,248 x 0,560 hüvelyk méretű sajtolóval a 9. lépés után kapott granulátumból kapszula alakú tablettákat készítettünk.

2. formulátum [T 582-03]

A 2. formulátumot az 1. formulátumnál használt azonos inaktív anyagok és eljárás felhasználásával készítettük el, de az 1,4 mól% HBT-t és PG-t tartalmazó, etanolos oldattal granulált, AZT-t tartalmazó 8. preparátumot a 7. preparátummal helyettesítettük. A formulátum tehát mind a BHT-ből, mind a PB-ből 0,23 súly%-ot tartalmazott.

3. formulátum [T 582-04]

A 3. formulátumot az 1. formulátumnál használt azonos inaktív anyagok és eljárás felhasználásával készítettük el, de az egyidejűleg kicsapott AZT és az 1,4 mól% HBT összetételű etanolos oldatot tartalmazó 9. preparátumot a 7. preparátummal helyettesítettük. A formulátum tehát a BHT-ből 0,23 súly%-ot tartalmazott.

4. formulátum [T 582-05]

A 4. formulátumot az 1. formulátumnál használt azonos inaktív anyagok és eljárás felhasználásával készítettük el, de az egyidejűleg kicsapott AZT, 1,4 mól% HBT és 1,4 mól% PG összetételű etanolos oldatot tartalmazó 10. preparátumot a 7. preparátummal helyettesítettük. A formulátum tehát a BHT-ből és a PB-ből 0,23 súly%-ot tartalmazott.

Metodika

Valamennyi tablettát nyitott edényben 184 órán át 50°C behatásának volt kitéve.

Eredmények

A stabilizált azithromycinnel formulált tabletták gyorsított stabilitási vizsgálatának eredményeit a 4. táblázat adja meg.

4. táblázat

Az azithromycin és antioxidáns keverékéből különböző módszerekkel készített, 250 mg stabilizált azithromycint tartalmazó, nedvesen granulált tabletták 50°C-on vizsgált stabilitásának az összehasonlítása

Formulátum	Preparátum	Antioxidáns (súly% a tablettára)	Összes szennyező (%)			Változás százaléka		
			Kezelés előtt	66 ó	184 ó	66 ó	184 ó	Keverés módszere
1	7	BHT (0,23%)	0,47	1,51	2,55	1,04	2,08	Az AZT antioxidáns tartalmú etanolos oldattal granulálva
2	8	BHT (0,23%) PG (0,23%)	0,37	1,20	2,10	0,83	1,73	Az AZT antioxidáns tartalmú etanolos oldattal granulálva
3	9	BHT (0,23%)	0,38	0,71	1,17	0,33	0,79	Az AZT és az antioxidáns egyidejű kicsapása
4	10	BHT (0,23%) PG (0,23%)	0,34	0,40	0,58	0,20	0,24	Az AZT és az antioxidáns egyidejű kicsapása

A 4. táblázat eredményei azt mutatják, hogy az AZT-nek és az antioxidánsnak az egyidejű kicsapásából származó tökéletes keverék sokkal hatékonyabb a bomlás inhibíciója szempontjából a nedvesen granulált tabletta formulátuma esetében, szemben azzal, ha a nedves granulálás során az antioxidáns az AZT-vel és más adalékanyagokkal együtt alkalmazzuk.

4. PÉLDA

Száraz granulálással készített azithromycin tabletta

Értékeljük azon azithromycin szárazon granulált tabletta formulátumok stabilitását, amelyek forgó tömörítéssel voltak elősajtolva, és a formulátumok élelmiszeripari minőségű antioxidáns hozzáadásával és anélkül készültek.

Formulátumok

Az azithromycint 500 mg-os szárazon granulált tablettákba formuláltuk lépésenként követve az alábbi eljárást és felhasználva az 5. táblázatban levő adalékanyagokat.

5. táblázat

Szakasz	Összetevők	Formulátumok (mg/tabletta)				
		5	6	7	8	9
I. rész	Azithromycin	525,3*	525,3*	525,3*	525,3*	525,3*
	Kolloidális SiO ₂ (Aerosil 200®)	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
	Propil-gallát	---	0,8	---	---	---
	BHT	---	0,8	---	0,4	0,8
	Nátrium-aszkorbát	---	---	1,6	---	---
II. rész	Kétfázisos kalcium-foszfát	90,7	89,1	89,1	90,3	89,9
	Előgélesztett keményítő	55,0	55,0	55,0	55,0	55,0
	Kroscarmellóz-nátrium	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
	Talkum	32,0	32,0	32,0	32,0	32,0
	Magnézium-sztearát	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
III. rész	Kolloidális SiO ₂ (Aerosil 200®)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	Nátrium-lauril-szulfát	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
	Kroscarmellóz-nátrium	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0
	Talkum	13,6	13,6	13,6	13,6	13,6
	Magnézium-sztearát	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Bevonat	Opadry®	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0
	Végző elméleti súly	824,0	824,0	824,0	824,0	824,0

* 500 mg azithromycinnel 525,3 mg azithromycin szolvát egyenértékű (a felhasznált adott szarzs fajlagos gyógyszeralapanyag aktivitására vonatkoztatva)

5. formulátum [K-28201]

1. Az I. rész anyagait egy polietilén zacskóban homogenizáltuk, egy 1mm-es nyílású szitával ellátott oszcilláló granulátoron (Frewitt®) átengedtük, majd egy iker héjas Y-kónuszos száraz keverőbe töltöttük.
2. A II. rész anyagait az Y-kónuszos keverőbe adagoltuk be és elkevertük.
3. A keveréket egy forgó tömörítőn engedték át.
4. A préselt anyagot kétszer átengedtük az oszcilláló granulátoron. Az első átengedésnél a granulátor egy 2 mm-es nyílású szitával volt ellátva. A második átengedésnél a granulátor egy 1 mm-es nyílású szitával volt ellátva. A szitált granulátumot az Y-kónuszos keverőbe adagoltuk be.
5. A III. rész anyagait az Y-kónuszos keverőbe adagoltuk be, és kevertettük.
6. Egy Kilian RLS forgó tablettázó présen a keverékből 9x17 mm-es ovális tablettákat préseltünk.
7. A préselt tabletták egy részét Opadry® II White bevonattal láttuk el. Ez a formulátum nem tartalmazott stabilizátort.

6. formulátum [K-28202]

A 6. formulátumot azonos, az 5. formulátumnál használt inaktív anyagok felhasználásával, és eljárással dolgoztuk fel annyi különbséggel, hogy az 1. lépésben 0,8 mg/tabletta BHT-t és 0,8 mg / tablettát PG-t adagoltunk, továbbá az alkalmazott kétfázisos kalcium-foszfát mennyiségét oly módon csökkentettük, hogy az elméletileg azonos tabletták súlyát eredményezze. A 6. formulátum 0,1 súly% BHT-t, és 0,1 súly% propil-gallátot tartalmazott.

7. formulátum [K-28483]

1. Az I. rész anyagait egy Diosna® P-10 nagy nyíróerejű keverővel homogenizáltuk.
2. A II. rész anyagait beadagoltuk a keverőbe és kevertettük.
3. A keveréket egy forgó tömörítőn engedték keresztül.
4. A tömörített anyagot egy Frewitten engedték át. Az első átbocsátás során a Frewittet egy 2 mm-es méretű szitával láttuk el. A második átbocsátás során a Frewittet egy 1 mm-es méretű szitával láttuk el. A megszitált granulátumot egy Y-kónuszos keverőbe töltöttük.
5. A III. rész anyagait az Y-kónuszos keverőbe töltöttük, és összekevertük.

6. Egy Kilian RLS forgó tablettázó présen a keverékből 9x17 mm-es ovális tablettákat préseltünk.
7. A préselt tabletták egy részét Opadry® II White bevonattal láttuk el. A formulátum 0,2 súly% nátrium-aszkorbátot tartalmazott.

8. formulátum [K-28484]

A 8. formulátumot azonos, a 7. Formulátumnál használt inaktív anyagok felhasználásával, és eljárással dolgoztuk fel annyi különbséggel, hogy az I. rész anyagaihoz az 1,6 mg/tabletta nátrium-aszkorbát helyett 0,4 mg/tabletta BHT-t adagoltunk, továbbá az alkalmazott kétbázisos kalcium-foszfát mennyiségét oly módon állítottuk be, hogy az elméletileg azonos tabletták súlyt eredményezze. A 8. formulátum 0,05 súly% BHT-t tartalmazott.

9. formulátum [K-28485]

A 9. formulátumot azonos, a 8. formulátumnál használt inaktív anyagok felhasználásával, és eljárással dolgoztuk fel annyi különbséggel, hogy az 1. lépésben 0,8 mg/tabletta BHT-t adagoltunk, továbbá az alkalmazott kétbázisos kalcium-foszfát mennyiségét 0,4 mg/tablettára csökkentettük le. A 9. formulátum 0,1 súly% BHT-t tartalmazott.

Metodika

A tablettákat különböző tárolási körülményeknek tettük ki: bliszter csomagokban, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) edényekben és alumínium laminált zacskókban. A tárolókat megtöltöttük, majd normál atmoszférán lezártuk. A tablettákat öt, ill. hét napig 55°C-on tároltuk.

Eredmények

A forgó préssel, száraz granulációval, előpréselt tabletták gyorsított stabilitási vizsgálatának eredményeit a 6. táblázat adja meg.

6. táblázat

Forgópréssén összepréselt, szárazon granulált, 500 mg-os azithromycin tabletták stabilitása 55°C-on, szokásos gyógyszerészeti csomagolásban tárolva oly módon, hogy a tablettákat különböző élelmiszeripari minőségű antioxidánsokkal és anélkül formuláltuk

Formulátumok	Tárolási körülmények	Stabilizátor (a tabletták súly%-a)	Behatás ideje (napok)	Behatás előtt	Össz. szennyező HPLC-vel (ter.%) Behatás után	Változás
5 (bevont)	Bliszter csomagolás	---	5	0,7	1,3	0,6
5 (bevont)	HDPE edény	---	5	0,7	1,9	1,2
6 (bevont)	Bliszter csomagolás	BHT(0,1)&PG(0,1)	5	0,4	0,6	0,2
6 (bevont)	HDPE edény	BHT(0,1)&PG(0,1)	5	0,4	0,6	0,2
7 (bevont)	Alumínium laminált zacskó	SA (0,2)	7	0,3	0,8	0,5
7 (nem bevont)	Alumínium laminált zacskó	SA (0,2)	7	0,6	0,9	0,3
8 (bevont)	Alumínium laminált zacskó	BHT (0,05)	7	0,2	0,6	0,4
8 (nem bevont)	Alumínium laminált zacskó	BHT (0,05)	7	0,4	0,7	0,3
9 (bevont)	Alumínium laminált zacskó	BHT (0,1)	7	0,2	0,5	0,3
9 (nem bevont)	Alumínium laminált zacskó	BHT (0,1)	7	0,3	0,5	0,2

A bomlási sebesség jelentős mértékű csökkenését lehetett tapasztalni azon tabletták esetében, amelyeket bliszteres csomagolásban és HDPE edényben tároltunk és amelyek formulálása 0,2 súly% antioxidánst tartalmazott (az 5. és 6. formulátumok eredményeinek az összevetése). A BHT (magában) és a BHT és PG keverékei az SA-hoz képest hatékonyabbak voltak a bomlás gátlásában, azonban a kezeletlen azithromycinhez képest mindhárom antioxidáns inhibíciós hatást mutatott.

5. PÉLDA

Száraz granulálással készült azithromycin tabletta -- brikettezés

Vizsgáltuk azon azithromycin szárazon granulált tabletta formulátumának a stabilitását, amely briketézéssel volt előprésvé és a formulálás élelmiszeripari minőségű antioxidánssal és anélkül készült.

Formulátumok

10. formulátum [T 582-08]

A 10. Formulátum esetében az 5. formulátumnál használt inaktív összetevőket használtuk.

1. Az I. rész anyagait egy polietilén zacskóban homogenizáltuk, majd egy oszcillációs granulátoron (Frewitt®) engedjük keresztül, amely egy iker héjas Y-kónuszos száraz keverővel volt ellátva.
2. A II. rész anyagait beadagoltuk az Y-kónuszos keverőbe és összekevertük.
3. A keveréket egy Manesty B3B tablettázó prés segítségével pogácsákká ütöttük.
4. A pogácsákat egy olyan granulátorban őröltük meg, amely egy #16-os méretű szitával volt ellátva, majd az Y-kónuszos keverőbe töltöttük.
5. A III. rész anyagait az Y-kónuszos keverőbe töltöttük, és összekevertük.
6. Egy Manesty B3B forgó tablettázó présen a keverékből 9x19 mm-es ovális tablettákat préseltünk.
7. A préselt tabletták egy részét Opadry® II White bevonattal láttuk el. A bevonást úgy hajtottuk végre, hogy fluid ágyban (Uniglatt®) az Opadry® II White szuszpenzióját felülről ráporlasztottuk. A bemenő hőmérséklet 60°C, míg az elmenő hőmérséklet 40°C volt. A 10. formulátum nem tartalmazott antioxidánst.

11. formulátum [T 582-09]

A 11. formulátumot azonos, a 6. formulátumnál használt inaktív anyagok felhasználásával, és a 10. formulátumhoz hasonlóan dolgoztuk fel. A 11. formulátum 0,1 súly% BHT-t és 0,1 súly% propil-gallátot tartalmazott.

Metodika

A stabilizált és nem-stabilizált azithormycin tablettákat, amelyeket brikettezéses száraz granulálással állítottunk elő, lezárt borostyánüveg edényekben, 60°C-on, 114 órán át tároltuk. A stabilizált azithormycin tablettáknak egy másik üvegét fedél nélkül, azonos körülmények között tároltuk. A stabilizált azithromycin tablettákat 55°C-on polipropilén (PP) és borostyánüveg edényekben is vizsgáltuk.

Eredmények

A brikettezéssel előpréselt, száraz granulációval formulált tabletták gyorsított stabilitási vizsgálatának eredményeit a 7. táblázat adja meg.

7. táblázat

Szárazon granulált azithromycin tabletták bomlásának összehasonlítása emelt hőmérsékleten, 0,1 súly % BHT és 0,1 súly % PG jelenlétében, ill. nélküle

Formulátumok	Tárolási körülmények	Tárolási Hőfok (C)	feltételek Idő (óra)	Behatás előtt	Össz. szennyező HPLC-vel (ter.%) Behatás után	Változás
10 (nem stabilizált)	Borostyánüveg edény (zárt edény)	60	114	0,66	3,86	3,20
11	Borostyánüveg edény (zárt edény)	60	114	0,48	1,85	1,37
11	Borostyánüveg edény (nyitott)	60	114	0,48	1,44	0,96
11	Borostyánüveg edény (zárt)	55	5	0,42	0,55	0,13
11	PP edény (zárt, nagy fejrészsel) ¹	55	5	0,42	1,16	0,74
11	Borostyánüveg edény (zárt, kis fejrészsel) ¹	55	5	0,42	0,49	0,07

¹⁾ Az üveg tablettákkal volt töltve ²⁾ Üvegenként két tabletta volt

A 7. táblázatban közölt adatok azt mutatják, hogy a formulátumba bevitt 0,1súly% BHT és 0,1súly% PG a brikettezéses száraz granulálással készített azithromycin tabletták bomlását hatékonyan tudja megakadályozni. 60°C-on, azonos zárt körülmények között a stabilizált tabletták a bomlásnak háromszoros csökkenését mutatták, összevetve a nem-stabilizált tablettákéval. Még nyitott körülmények között is a stabilizált tabletták bomlása kisebb, mint fele volt a nem-stabilizált tabletták zárt edényben tárolt bomlásához képest.

6. PÉLDA

Folyékony szuszpenziós kiszerezési formára alkalmas por

Vizsgáltuk azon por formulátumok stabilitását, amelyek folyékony kiszerezési formák, mint pl. szuszpenziók, szirupok, elixírek készítésére alkalmasak, és amelyekhez a formulálás során élelmiszeripari minőségű antioxidánst adagoltunk, ill. nem adagoltunk.

Formulátumok

Az azithromycint a lépésenkénti eljárás során olyan porrá formuláltuk a 8. táblázatban közölt adalékanyagok felhasználásával, amely formulátum oldatba vitelt követően folyékony, szájon át történő bevitelre alkalmas.

8. táblázat

Lépés	Összetevők	12. formulátum (mg per dózis)	13. formulátum (mg per dózis)
I. rész	Azithromycin	210,12*	210,12*
	Aerosil 200	20,00	20,00
	BHT	---	0,40
II. rész	Xantán gumi	6,50	6,50
	Klucel LF	5,00	5,00
	Hárombázisos nátrium-foszfát	20,00	20,00
III. rész	Szacharóz	3850,00	3850,00
	Elméleti végső súly	4111,60	4112,00

*A fajlagos API aktivitás alapján 210,12 mg azithromycin 200 mg azithromycin bázissal egyenértékű.

12. formulátum [K-28527]

1. Az I. rész anyagait egy 18-as mesh méretű szitán engedték keresztül, amely egy Y-kónuszos homogenizátorral homogenizáltuk.
2. A II. rész anyagait beadagoltuk az Y-kónuszos keverőbe és összekevertük.
3. A szacharózt (0,8 mm-es szitán szitálva) beadagoltuk az Y-kónuszos homogenizátorba, majd összekevertük.

4. A homogenizátumot egy 0,8 mm-es Frewitt szitán engedték át, majd 5 percen keresztül homogenizáltuk. A 12. formulátum nem tartalmazott antioxidánst.

13. formulátum [K-28528]

A 13 formulátumot azonos, a 12. formulátumnál használt inaktív anyagok felhasználásával, és annak eljárásával dolgoztuk fel annyi különbséggel, hogy az 1. lépésben 0,01 súly% BHT-t adagoltunk.

Metodika

A porkeverék stabilitását úgy vizsgáltuk, hogy a port nyitott borostyánüveg edényekbe tettük, és szellőztetett szárítószekrényben hét napon keresztül tároltuk. A port oldatba vittük 40 mg/ml vízben, és borostyánüveg edényekben is vizsgáltuk. Az edények le voltak zárva, és a tárolásuk hét napon keresztül, szobahőmérsékleten történt.

Eredmények

A száraz por gyorsított stabilitási vizsgálatának, és az oldat (nem-gyorsított) stabilitási vizsgálatának eredményeit a 9. táblázat adja meg.

9. táblázat

Azithromycin por formulátum bomlásának összehasonlítása

0,01súly% BHT-t tartalmazó és nem-tartalmazó folyékony kisserelési formák készítésével

Formulátum	Antioxidánsok (súly%)	Idő (napok)	T (°C)	RRT 0,28 (%)	RRT 0,36 (%)	RRT 0,38 (%)	RRT 0,83 (%)	Össz. Szenny. (%)
12	---	0	---	0,15	0,24	0,11	<0,1	0,50
12 (száraz por)	---	7	55	0,42	0,65	0,28	0,31	1,66
Változás %				0,27	0,41	0,17	0,31	1,16
12 (oldatba vitt)	---	7	RT	0,10	0,19	<0,1	<0,1	0,50
Változás %				~0 ^a	~0 ^a	~0 ^a	~0 ^a	~0 ^a
13	---	0	---	0,10	0,19	<0,1	<0,1	0,29
13 (száraz por)	BHT (0,01)	7	55	0,34	0,55	0,23	0,33	1,45
Változás %				0,24	0,36	0,23	0,33	1,16
13 (oldatba vitt)	BHT (0,01)	7	RT	0,12	0,20	<0,1	<0,1	0,3
Változás %				0,02	0,01	0,00	0,00	0,03

^aA 0 napos és 7 napos (oldatba vitelt követően) időpontokban megállapított szennyezők (a fenti táblázatban RRT-vel azonosítva) százalékos értékei között elhanyagolható volt a különbség, amely azt jelzi, hogy a oldatba vitt formulátumok tárolása során gyakorlatilag nem történt bomlás.

Az adatok azt mutatják, hogy a 0,01súly% BHT-nek a por formulátumhoz való adagolása a folyékony adagolási formáknak az elkészítése céljából nem javította az azithromycin

stabilitását abban az esetben, ha a port 55°C-on hét napig tároltuk. A 12. és 13. példák eredményei azt mutatják, hogy általánosságban nem lehetett további stabilitást elérni abban az esetben, ha az antioxidánst az azithromycinnel a porok egyszerű összekeverésének útján kombináltuk azzal szemben, amikor az azithromycinnek és az antioxidánsnak a tökéletes keverékét úgy biztosítottuk, hogy amint azt fentebb már leírtuk, pl. azokat egyidejűleg kicsaptuk, ill. egyidejűleg őröltük.

Szabadalmi igénypontok

1. Olyan stabilizált azithromycin készítmény, amely az azithromycint és a stabilizációt hatékonyan biztosítani képes mennyiségű antioxidánsnak az alapos keverékét tartalmazza.
2. Az 1. igénypont szerinti azithromycin készítmény azzal jellemezve, hogy az azithromycinnek kevesebb, mint 3,5%-a bomlik el akkor, ha hét napon keresztül 55°C behatásának tesszük ki.
3. Az 1. igénypont szerinti azithromycin készítmény azzal jellemezve, hogy az azithromycinnek kevesebb, mint 1,25%-a bomlik el akkor, ha húsz órán keresztül 50°C behatásának tesszük ki.
4. Az 1. igénypont szerinti azithromycin készítmény azzal jellemezve, hogy az alapos keverékét oly módon érjük el, hogy az azithromycint és az antioxidánst egyidejűleg csapjuk ki.
5. Az 1. igénypont szerinti azithromycin készítmény azzal jellemezve, hogy az alapos keverékét oly módon érjük el, hogy az azithromycint és az antioxidánst egyidejűleg megőröljük.
6. Az 1. igénypont szerinti azithromycin készítmény azzal jellemezve, hogy az alapos keverékét oly módon érjük el, hogy az azithromycint és az antioxidánst tömörítjük, ill. briketkezéssel granuláljuk.
7. Az 1. igénypont szerinti azithromycin készítmény azzal jellemezve, hogy az azithromycin az azithromycin etanolát monohidrát.
8. Az 1. igénypont szerinti azithromycin készítmény azzal jellemezve, hogy az antioxidánst a butilezett hidroxiz-anizol, butilezett hidroxiz-toluolt, propil-gallátot, aszkorbinsavat, mindezek gyógyászatilag elfogadott sóját, ill. észterét, és mindezek keverékét tartalmazó csoportból választjuk ki.
9. Az 1. igénypont szerinti azithromycin készítmény azzal jellemezve, hogy az antioxidáns az azithromycin súlyára vonatkoztatva kb. 0,01% és kb. 10% közötti mennyiségben van jelen.
10. Az 1. igénypont szerinti azithromycin készítmény azzal jellemezve, hogy az antioxidáns az azithromycin súlyára vonatkoztatva kb. 0,1% és kb. 5% közötti mennyiségben van jelen.

11. Az 1. igénypont szerinti azithromycin készítmény azzal jellemezve, hogy az antioxidáns butilezett hidroxi-toluol.
12. Az 1. igénypont szerinti azithromycin készítmény azzal jellemezve, hogy az antioxidáns nátrium-aszorbát.
13. Gyógyászati készítmény, amely az 1. igénypont szerinti stabilizált azithromycin összetételt és hordozót tartalmaz azzal jellemezve, hogy a gyógyászati készítményt a tablettát, granulátumot, drazsét, kapszulát, port, oldatot, emulziót és szuszpenziót tartalmazó csoportból választjuk ki.
14. A 13. igénypont szerinti gyógyászati formulátum azzal jellemezve, hogy a formulátum tablettá, ill. kapszula formában van.
15. A 14. igénypont szerinti gyógyászati formulátum azzal jellemezve, hogy a formulátum tablettá formában van.
16. A 13. igénypont szerinti gyógyászati formulátum azzal jellemezve, hogy az antioxidánst a butilezett hidroxi-anizol, butilezett hidroxi-toluolt, propil-gallátot, aszorbinsavat, ezen vegyületek egyikének a gyógyászatilag elfogadott sóját, ill. észterét, és mindezek keverékét tartalmazó csoportból választjuk ki.
17. A 16. igénypont szerinti gyógyászati formulátum azzal jellemezve, hogy az antioxidáns a butilezett hidroxi-toluol.
18. A 16. igénypont szerinti gyógyászati formulátum azzal jellemezve, hogy az antioxidáns az azithromycin súlyára vonatkoztatva kb. 0,01% és kb. 10% közötti mennyiségben van jelen.
19. A 16. igénypont szerinti gyógyászati formulátum azzal jellemezve, hogy az antioxidáns az azithromycin súlyára vonatkoztatva kb. 0,1% és kb. 5% közötti mennyiségben van jelen.
20. A 13. igénypont szerinti gyógyászati formulátum azzal jellemezve, hogy a stabilizált azithromycin összetételt úgy készítjük, hogy az azithromycint és az antioxidánst oldószerben feloldjuk, majd ezt követően az oldószert elpárologtatjuk.
21. A 20. igénypont szerinti gyógyászati formulátum azzal jellemezve, hogy az azithromycin az azithromycin etanolát monohidrát.
22. Eljárás a stabilizált azithromycin összetétel előállítására, amely a következőket tartalmazza:
az azithromycint és a stabilizációt hatékonyan biztosítani képes mennyiségű antioxidánst feloldjuk oldószerben, az adott oldószerből az azithromycint és az

antioxidánst együtt kicsapjuk, amelynek eredményeként stabilizált azithromycin összetétel alakul ki.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, amely tartalmazza még továbbá az adott stabilizált azithromycin kinyerését az adott oldószerből.
24. A 22. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az antioxidánst a butilezett hidroxiz-anizol, butilezett hidroxiz-toluolt, propil-gallátot, aszkorbinsavat, ezen vegyületek egyikének a gyógyászatilag elfogadott sóját, ill. észterét, és mindezek keverékét tartalmazó csoportból választjuk ki, továbbá azzal jellemezve, hogy az antioxidáns az azithromycin móljára számolva kb. 0,5% és kb. 10% mennyiségben van jelen.
25. A 24. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az antioxidáns butilezett hidroxiz-toluol.
26. Eljárás a stabilizált azithromycin összetétel előállítására, amely a következőket tartalmazza:
az azithromycint és a stabilizációt hatékonyan biztosítani képes mennyiségű antioxidánst a keverék elkészítése céljából feloldjuk első oldószerben, a keveréket megszáritjuk, a keveréket ismét feloldjuk egy második oldószerben, az adott oldószerből az azithromycint és az antioxidánst együtt kicsapjuk, amelynek eredményeként a stabilizált azithromycin összetétel alakul ki, és amely az azithromycinnek és az antioxidánsnak az alapos keverékét tartalmazza.
27. A 26. igénypont szerinti eljárás, amely tartalmazza még továbbá az adott stabilizált azithromycin kinyerését az adott oldószerből.
28. Gyógyászati formulátum előállítására vonatkozó eljárás, amely a következőket tartalmazza: olyan stabilizált azithromycin összetétel granulálása, amely a granulátumok elkészítése céljából az azithromycinnek és a stabilizációt hatékonyan biztosítani képes mennyiségű antioxidánsnak az alapos keverékét tartalmazza, és amelyet az adott granulátumoknak tablettává történő kialakítása követ.
29. A 28. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az említett granulálás nedves granulálás.
30. A 28. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az említett granulálás száraz granulálás.
31. A 30. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az említett száraz granulálás a forgó tömörítést tartalmazza.

32. A 31. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az említett száraz granulálás a brikettezéses granulálást tartalmazza.
33. A 28. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy tartalmazza még a tabletták bevonását is.
34. A 33. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a tabletták olyan bevonattal vannak bevonva, amely hidroxipropil-cellulózt tartalmaz.
35. Eljárás a kezelés szükségessége esetén humán és nem-humán állati bakteriális fertőzések kezelésére, amely kezelés az említett humán és nem-humán állati esetekben azon gyógyógyászati formulátum adagolásából áll, amely formulátum a stabilizált azithromycin összetételt tartalmazza azzal jellemezve, hogy az adott összetétel az azithromycinnek és a stabilizációt hatékonyan biztosítani képes mennyiségű antioxidánsnak az alapos keverékéből áll.

EMRI-PATENT KFT
4032 Debrecen,
Kartács u. 36.

2010.01.13. nyújtott

2009.12.13.

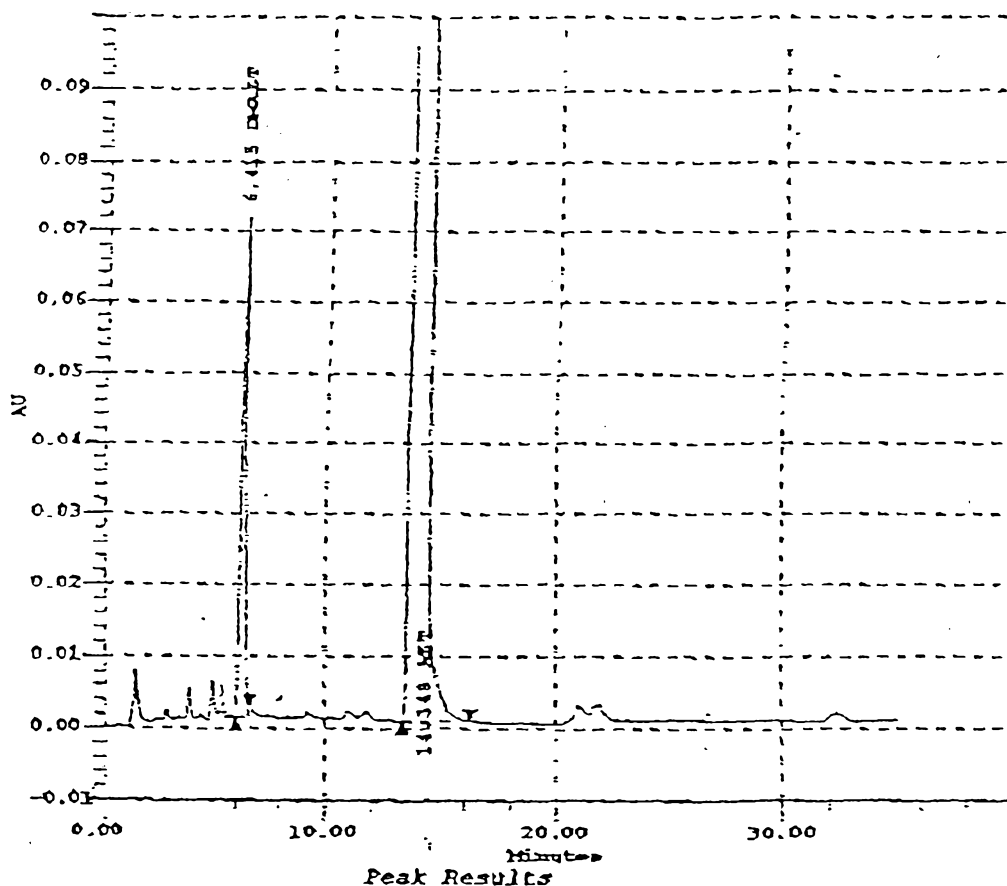
R

P04 02291

18038 1/2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A2



Peak Results

#	Name	Ret Time (Min)	Area (uV-sec)	USP Tangent	Resolution	USP tailing
1	DPAZT	6.415	954479	4097		0.725
2	AZT	14.348	27614053	6164	13.279	0.639

1. ábra

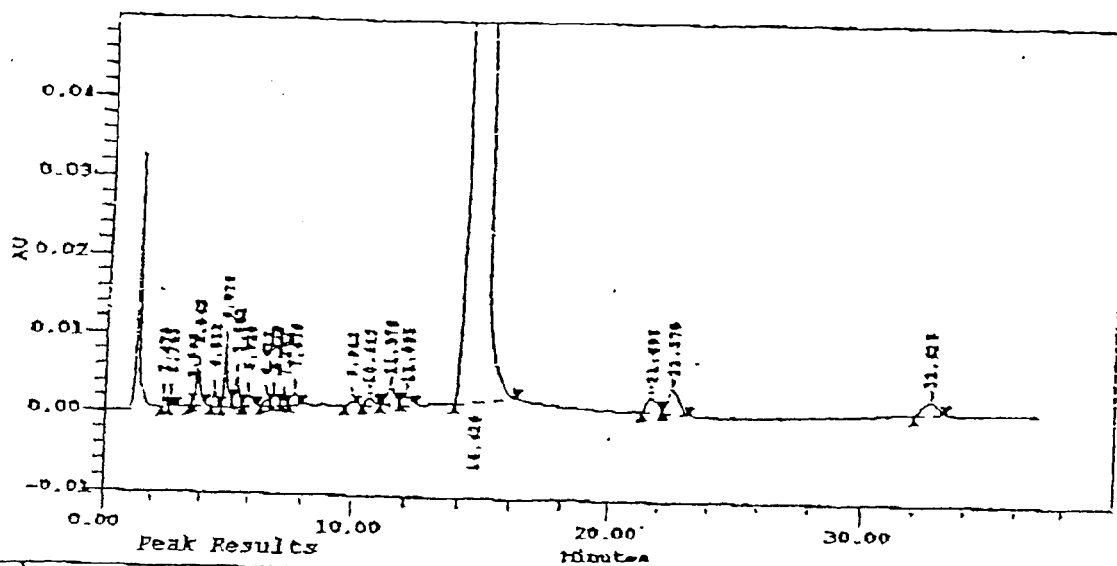
EMRI-PATENT KFT
4032 Debrecen,
Kartács u. 36.

[Handwritten signature]

P04 02291

18038 2/2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁN



Peak Results				
#	Ret Time (min)	Area (uV*sec)	% Area	Height (uV)
1	2.478	8183	0.03	1316
2	2.745	8612	0.03	1130
3	3.595	3122	0.01	348
4	3.862	55790	0.19	4645
5	4.512	16348	0.06	1785
6	4.978	86559	0.30	7941
7	5.462	42050	0.15	3762
8	5.928	26440	0.09	1477
9	6.612	10781	0.04	766
10	6.928	18530	0.06	1427
11	7.262	8506	0.03	672
12	7.678	23435	0.08	1675
13	9.912	4811	0.02	461
14	10.612	17272	0.06	1011
15	11.378	41646	0.14	2044
16	11.995	20099	0.07	1100
17	14.620	28131977	97.39	1162859
18	21.595	53012	0.18	1979
19	22.378	98584	0.34	2985
20	32.628	40427	0.21	1603

2. ábra

EMRI - PATENT KFT
4032 Debrecen
Kartács u. 36.