



ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Venlafaxin hidroklorid tartalmú pelletek

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

A bejelentés napja: 2003. 10. 10.



KIVONAT

A találmány tárgya venlafaxin hidrokloridot tartalmazó, 0,2-2,0 mm közötti szemcseméretű, közel gömb alakú szemcsék, továbbiakban pelletek, amelyek legfeljebb 80 tömeg% venlafaxin hidrokloridot, 10-60 tömeg% nátrium-kloridot és/vagy kálium-kloridot, 10-60 tömeg% mikrokristályos cellulózt, továbbá kívánt esetben 0,1-5,0 tömeg% dimetil-polisziloxánt és/vagy 0,1-2,0 tömeg% xantán gumit és egyéb, a szilárd gyógyszerkészítmények gyártásánál alkalmazott segédanyagokat tartalmaznak. A találmány szerinti pelletek önmagukban vagy bevonatokkal ellátva és kemény zselatin kapszulákba töltve vagy tablettákká préselve alkalmazhatók a terápiás gyakorlatban. A találmány szerinti pelletek különösen alkalmasak arra, hogy felületükre a hatóanyag szabályozott kioldódását biztosító bevonatot vigyenek fel, ezáltal szabályozott hatóanyagleadású és hatásidejű készítményeket állítsanak elő.

A VENLAFAXIN ISMERT ANTIDEPRESSZÁNS.

EGIS Gyógyszergyár Rt.

33



Dr. Orbán István
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

Dr. Blaskó Gábor

Jellemző a bra nines

Dr. Blaskó Gábor
2003. 06. 06.

2003.10.10.

ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A1

2003.10.10.

Szolgálati találmány

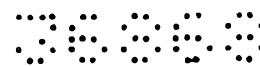
Venlafaxin hidroklorid tartalmú pelletek

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

Feltalálók:

dr. Fekete Pál	40 %	Budapest
Korbély Tibor	40 %	Agárd
Bozsó Ágnes	15 %	Bicske
Móricz Eszter	5 %	Budapest

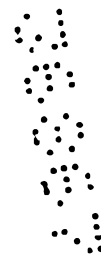
A bejelentés napja: 2003.10.10.



A venlafaxin (1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]ciklohexanol) a szerotonin/noradrenalin visszavételt gátló hatású (SNRI) antiopszichotikumok közé tartozó, nagy jelentőségű antidepresszáns. Terápiás alkalmazása során az azonnali kioldódású gyógyszerkészítmények hátránya, hogy a hatóanyag gyors kioldódása a vérplazmában a hatóanyag magas koncentrációját eredményezi, ami a betegek jelentős részénél kellemetlen mellékhatásokat, hányingert, hányást okoz. Az adagolást követő magas vérplazma-koncentráció elkerülése érdekében ezért a venlafaxin hatóanyag esetében a nyújtott kioldódású gyógyszerforma a betegek számára igen előnyös, mivel ennek a gyógyszerformának az alkalmazása során a hatóanyag lassú kioldódása alacsonyabb és egyenletes vérszintet eredményez, és ezáltal a hatás biztosítása mellett a mellékhatások csökkenthetők.

A nyújtott kioldódású gyógyszerformák terápiás szempontból legkedvezőbb formája a pellet alapú gyógyszerkészítmény. A pelletek 0,2-2 mm közötti szemcseméretű, közel gömb alakú szemcsék, amelyek hatóanyagleadást szabályozó bevonattal vagy bevonatokkal ellátva kemény zselatin kapszulába tölthetők vagy letablettázhatók. Ezen készítmények adagolásakor a kapszuláknak vagy tablettáknak a gyomorban bekövetkező, egyedi pelletekre való szétoszlása vagy szétesése után a pelletek a gyomortartalommal jól elkeverednek, és pelletek gyomorból történő kiürülése egyenletesebbé válik. A hatóanyag pelletekből történő kioldódása során nem alakul ki a hatóanyag magas koncentrációja, ezáltal a hatóanyag vérplazma-koncentrációja egyenletesebbé válik, így a készítmény terápiás hatása egyenletesebbé válik és a mellékhatások fellépésének valószínűsége jelentősen csökken.

Az első pellet alapú gyógyszerkészítményeket az 1950-es évek elején hozták forgalomba. Szélesebb körű elterjedésüket az előállítási technológia egészen az 1970-es évekig nagymértékben hátráltatta, ugyanis a rendelkezésre álló módszerek a hatóanyagnak és szilárd segédanyagoknak, pl. keményítőféleségeknek drázsírozó üstökben cukorkristályokra történő rétegelésén alapultak, amellyel a pellet előállítása napokig is eltartott.





A pelletek előállítására az 1970-es évektől kezdve speciális berendezések állnak rendelkezésre. Ezek a berendezések alapvetően az extrúziós-szferonizációs, centrifugális granulációs, fluidizációs rotogranulációs és örvényáramú keveréses eljárások megvalósítására szolgálnak. Alkalmazásukkal a pelletek alkalmas porkeverékből közvetlenül, néhány óra alatt előállíthatók. A közelmúltban különösen a fluidizációs rotorgranulálók és a vákuum- vagy mikrohullámú szárítóval kombinált örvényáramú pelletező berendezések alkalmazása került előtérbe, mivel ezekben a berendezésekben a pelletek előállítása egyetlen készülékben megvalósítható. (Isaac Ghebre-Sellassie: Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1989).



A pelletek előállításának számos módja van, amelyek az alábbi három módszerre vezethetők vissza:

1. rétegezéssel eljárás,
2. extrúziós-szferonizációs eljárás,
3. felépítéssel granulációs eljárás.

A rétegezéssel eljárás során valamely nagyobb szemcseméretű, közel izodiametrikus maganyagra, például a hatóanyag vagy valamely segédanyag részecskéire a hatóanyag és/vagy segédanyagok kisebb szemcseméretű részecskéinek keverékét rétegesen felviszik. Ez a felvitel történhet hagyományos drazséüstben, centrifugális granuláló berendezésben vagy fluidizációs porlasztásos készülékben. Egyes esetekben fluidizációs berendezésben a hatóanyagot oldatból is ráporlaszthatjuk az inert szemcsék felületére. A 199677 lajstromszámú magyar szabadalom kitanítása szerint azonban a hatóanyag nagymértékű (600 mg/ml-t meghaladó) vízzoldhatósága nem kedvező a pelletezés szempontjából.

Az extrúziós-szferonizációs eljárásnál a hatóanyagot és a segédanyagokat folyadékkal összegyúróják, a nedves masszát kb. 1 mm átmérőjű nyílásokkal ellátott szerszámon extrudálják, majd az extrudált anyagot forgó tárcsájú szferonizáló berendezésben közel gömb formájúra alakítják.



A felépítéssel granuláló eljárásnál a hatóanyag és segédanyagok keverékét folyadék adagolás mellett keverős berendezésben, centrifugális granulálóban vagy fluidizációs granuláló berendezésben kevertetik, amely folyamat során a porkeverék részecskéi egymáshoz tapadnak és a nyíró- és koptatóerők hatására gömb alakot vesznek fel.



A pelletezési eljárások mindegyikének utolsó lépése a szemcsék szárítása és a további feldolgozásra alkalmas szemcseméretű ún. termékfrakció elkülönítése. A pelletezési technológia jósága a termékfrakcióval, azaz a kívánt szemcseméretű pelletek tömegének a pelletek össztömegéhez viszonyított arányával jellemezhető. A nem megfelelő méretű pelleteket ugyanis a gyártási folyamatba visszaviszik és ismételt feldolgozzák, amely a gyártási idő, az anyag- és energiaköltségek, valamint a munkaráfordítás növekedését eredményezi.

Az előnyös szemcseméret kapszulába töltött pelletek esetén 0,5-1,0 mm, tablettává préselt pelletek esetén 0,3-0,6 mm. Vízben jól oldódó hatóanyagok esetén célszerű nagyobb, 0,8-1,6 mm vagy 1,0-2,0 mm szemcseméretet választani a kioldódást módosító bevonathoz szükséges bevonóanyag mennyiségének csökkentése érdekében.

A pelletezés során a hatóanyag mellett gyógyszerészeti szempontból alkalmas segédanyagokat, például töltőanyagot, kötőanyagot, lubrikánst, tapadást gátló szereket, szétesést vagy kioldódást elősegítő adalékokat, puffereket, felületaktív anyagokat, a pelletezést elősegítő adalékokat, gördülékenységet növekvő anyagokat is alkalmaznak, amelyek elősegítik a megfelelő alakú és felületi tulajdonságú pelletek képződését. (Isaac Ghebre-Sellassie: Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1989).

A pelletezés során töltőanyagként például kalcium-szulfát, kalcium-hidrogénfoszfát, laktóz, mannit, szaccharóz, keményítő, mikrokristályos cellulóz, kötőanyagként zselatin, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, metilcellulóz, poli-vinil-pirrolidon, szaccharóz, keményítő, lubrikánsként kalcium-sztearát, hidrogénezett növényi olaj, magnézium-sztearát, ásványi olaj, polietilén-glikol, glicerín, propilén-glikol alkalmazható.



A pelletek tapadást gátló szereket, például kaolint, talkumot vagy szilícium-dioxidot, továbbá szétesést vagy kioldódást elősegítő adalékokat, például alginátokat, nátrium-karboximetil-cellulózt, crospovidont, keményítőt, előzselatinizált keményítőt, nátrium-karboximetil-keményítőt, illetve például etilcellulózt, karnauba viaszt, sellakkot is tartalmazhatnak. A pelletekben felhasználásra kerülhetnek a kémhatást beállító anyagok (például citrát, foszfát, karbonát és hidrogén-karbonát sók), felületaktív adalékok (például poliszorbát, nátrium-lauril-szulfát) és szferonizálást elősegítő anyagok (például mikrokristályos cellulóz, mikrokristályos cellulóz és nátrium-karboximetil-cellulóz elegye) is. Pelletezés során alkalmazásra kerülő gördülékenység-javító anyagok például a kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, talkum és keményítő.



A szokásos pelletezési eljárásoknál a termékfrakció aránya 60 tömeg% körüli, ezért nagy jelentőségű minden olyan műszaki megoldás, amely – a pelletek egyéb fontos tulajdonságai, például a közel szférikus alak és a megfelelő felületi minőség – megtartása mellett a termékfrakció mennyiségének növekedését eredményezi.

A termékfrakció növelésére többféle eljárás ismeretes. Az EP 288.732 sz. szabadalmi bejelentés szerint extrúziós-szferonizációs eljárás alkalmazásánál a készítményben 5-50 tömeg% mennyiségben alkalmazott szerves savak (például citromsav, borkősav, maleinsav, fumársav, borostyánkősav) javítják a nedves massa plaszticitását, amelynek révén szűkebb szemcseméret-eloszlású, keményebb pelletet állíthatók elő. Ugyanakkor ez az eljárás értelemszerűen nem alkalmazható savra érzékeny hatóanyag formulázására.

G.A. Hileman és munkatársai (Drug Dev. and Ind. Pharmacy, 19(4), 483-491, 1993) közleménye szerint a magas hatóanyagtartalmú pelletet előállításakor a kismennyiségű nátrium-karboximetil-cellulózt tartalmazó mikrokristályos cellulóz alkalmazása elősegíti a jó minőségű pelletet képződését.

A PCT WO 94/08567 sz. szabadalmi bejelentésben 0,03 tömeg% poliszorbát alkalmazását írják le a termékfrakció növelésére.



A 198.396 lajstromszámú magyar szabadalomban a pelletezés során olyan bevonó por alkalmazását írják le, amely 5-98 tömeg% alacsony helyettesítési fokú (4-20 % hidroxipropil-csoport tartalmú) hidroxipropil-cellulózt tartalmaz.

A fentiek alapján a pelletgyártás bonyolult gyógyszerkészítési művelet, amely speciális berendezéseket és fokozott munkaráfordítást igényel.

A gyógyszerkészítmény-gyártásban járatos szakember számára ismeretes, hogy különösen a vízben jól, vagy nagyon jól oldódó hatóanyagokból a technikai állása szerint ismert segédanyagok felhasználásával különösen nehéz, esetenként lehetetlen a megfelelő minőségű (közelítőleg gömb alakú) pelletek jó kitermeléssel (magas termékfrakció mellett) történő előállítása.

A venlafaxin hidroklorid azon gyógyszerhatóanyagok körébe tartozik, amelyek nagyon jó vízdoldhatósággal (oldhatóság vízben 0.57 g/ml) rendelkeznek.

A 196.677 lajstromszámú magyar szabadalom szerint a 600 mg/ml-nél nagyobb oldhatóságú, azaz vízben nagyon jól oldható metoprolol sókból nem lehet pelleteket előállítani, sőt, 600 mg/ml-nél kisebb vízdoldhatóságú metoprolol sók esetén is speciális technológia alkalmazására van szükség. E technológia során a hatóanyagot rétegezési eljárással vízben nem oldódó kvarc vagy üvegszemcsékre viszik fel a metoprolol fumarát vagy szukcinát etanolos-diklórmétános oldatából. Az eljárás költséges berendezést igényel az oldószer visszanyerés és regenerálás szempontjából, termelékenysége alacsony és környezetvédelmi, valamint egészség- és tűzvédelmi szempontok miatt is kedvezőtlen jellemzőkkel rendelkezik.

Az 500 mg/ml-nél nagyobb vízdoldhatóságú venlafaxin hidroklorid esetén a P9700589 számú magyar szabadalmi bejelentés szerint a pelletezés csak mikrokristályos cellulóz és (hidroxi-propil)-metil-cellulóz együttes alkalmazásával valósítható meg.

A P0004287 számú magyar szabadalmi bejelentés kitanítása szerint venlafaxin tartalmú pelletek hidroxi-propil-metil-cellulóz alkalmazása nélkül is előállíthatók abban az esetben,



ha a pelletekben a venlafaxin tömegarányát csökkentik. Ez a megoldás azonban kedvezőtlen, mert azonos dózis esetén a venlafaxin tömegarányának csökkentése nagyobb pellet-tömeget, ezzel együtt nagyobb gyógyszerformát jelent, amely a készítmény lenyelését megnehezíti és a gyártás vonatkozásában többletköltséget okoz.

A szakirodalmi adatok tehát azt mutatják, hogy mindeddig nem sikerült olyan segédanyag-összetételt kidolgozni, amely alkalmazásával a vízben igen jól oldódó venlafaxin hidrokloridból kedvező termékfrakció mellett nagy hatóanyagtartalmú, megfelelő minőségű, közel szférikus alakú pelletek előállíthatók lennének.

Találmányunk célkitűzése olyan készítmény-összetétel és eljárás kidolgozása, amellyel a korszerű fluidizációs rotogranuláló és örvényáramú keverős berendezésekben a pelletek további felhasználásra kerülő hányada, a termékfrakció magas, legalább 75 %, előnyösen 80 %-ot meghaladó kitermeléssel, megfelelő minőségben előállítható.

Találmányunk alapgondolata az a meglepő felismerés, hogy a pelletezés során legfeljebb 80 tömeg% hatóanyag és 10-60 tömeg% mikrokristályos cellulóz mellett a pelletezendő porkeverékhez 10-60 tömeg% nátrium-kloridot és/vagy kálium-kloridot adva az egyébként nem pelletezhető hatóanyagokból magas hatóanyag-tartalmú, igen kedvező, közel gömb alakú, gyógyszerészeti célra igen alkalmas szemcseméretű pelletet 75 % feletti termékfrakció mellett állíthatók elő.

A pelletezés hatásfokának javítása érdekében a pelletező folyadékba dimetil-polisziloxánt emulgeálva a képződő pelletet szemcsemérete sokkal jobban szabályozható, a képződő szemcsék mérete egyenletesebb, a termékfrakció 90% fölé is növelhető. Hasonló hatást tapasztaltunk abban az esetben is, ha a pelletező folyadékba xantán gumit oldottunk, vagy a pelletező folyadék mind dimetil-polisziloxánt, mint xantán gumit tartalmazott. A nátrium-klorid és kálium-klorid, továbbá a dimetil-polisziloxán és a xantán gumi hatásának pontos mechanizmusát nem ismerjük, de az egyenletesebb szemcseméret kialakulását feltehetően a hatóanyag oldhatóságának az ionos töltőanyagok hatására bekövetkező lecsökkenése, másrészt a pelletezendő porkeverék plaszticitásának növekedése, illetve a szemcsék közötti kohézió kedvező alakulása eredményezheti.



A pelletizált hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények rendszerint adagolási (dózis)-egységenként kerülnek kiszerelésre. A pelletek előállítása során a hatóanyag koncentrációját a hatóanyag egy dózisegységbe kiszerelt egyszeri dózisa határozza meg oly módon, hogy a hatóanyag egyszeri dózisát tartalmazó pelletek tömege 50-1500 mg közötti, előnyösen 100-700 mg közötti legyen.

A hatóanyag egyszeri dózisát tartalmazó pellet-tömeg ismeretében meghatározható a pellet nátrium-klorid és/vagy kálium-klorid tartalma és mikrokristályos cellulóz tartalma. Mindkét segédanyagból legalább 10 tömeg% mennyiséget kell a találmány szerinti előnyös tulajdonságú pellet előállításához használt előkeveréknek tartalmaznia. Amennyiben a pelletek hatóanyagtartalma az alacsony dózis következtében 80 tömeg%-nál kisebb, a pelletek nátrium-klorid és/vagy kálium-klorid tartalma, továbbá mikrokristályos cellulóz tartalma növelhető. A kétféle segédanyag előnyösen közel azonos koncentrációban alkalmazható.

A találmány szerinti összetételű pelletek előállítása során alkalmazásra kerülő mikrokristályos cellulóz minőségére vonatkozóan korlátozás nincs. A különféle szemcseméretű és halmazsűrűségű mikrokristályos cellulóz-féleségek szabadon alkalmazhatók. Alacsony nedvességtartalmú mikrokristályos cellulóz használata sem követelmény, mivel pelletezés során az anyagkeveréket vízzel nedvesítjük vagy vizes oldattal illetve diszperzióval hozzuk érintkezésbe. Az un. tiszta, vagy egykomponensű mikrokristályos cellulóz-féleségek mellett alkalmazhatók a mikrokristályos cellulóz-féleségek kolloid szilícium-dioxiddal alkotott elegyei is, amelyek kb. 98 tömeg% mikrokristályos cellulózt és kb. 2 tömeg% kolloid szilícium-dioxidot tartalmaznak.

A pelletezés szempontjából a nátrium-klorid és kálium-klorid egyaránt előnyösen alkalmazható, de eltérő fiziológiai hatásuk miatt koncentrációjukat előnyös az extracelluláris fiziológiai koncentráció alapján megválasztani. Ez kb. 20:1 nátrium-klorid/kálium-klorid tömegarányt jelent. Így például 10 tömeg% nátrium-klorid/kálium-klorid koncentráció választása esetén előnyösen 9,5 tömeg% nátrium-kloridot és 0,5 tömeg% kálium-kloridot alkalmazhatunk.



A találmány szerinti pellet összetételében továbbá kötőanyagokat alkalmazva pelletek minőségét és a kedvező szemcseméret-tartományba eső pelletek mennyiségének arányát javítani lehet. Erre a célra xantán gumit vagy dimetil-polisziloxánt lehet alkalmazni. Ezeket a segédanyagokat egyenként vagy együttesen a pelletezésnél használt vízben oldjuk vagy diszpergáljuk és a pelletezés kezdetekor adjuk a pelletezendő előkeverékhez.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazott xantán gumi természetes poliszacharid, amelyet a *Xantomonas campestris* mikroorganizmus termel. A xantán gumi váza a cellulózhoz hasonlóan 1,4-glükopiranoz egységekből áll, az oldalláncok pedig mannóz acetátot, mannózt és glükuronsavat tartalmaznak. Az átlagos molekulatömeg néhány millió Dalton.

A xantán gumit a gyógyszeriparban elsősorban gyógyszeres- vagy filmbevonó szuszpenziók stabilitásának növelésére (pl. 202120 lajstromszámú magyar szabadalom), viszkozitásnövelő szerként (The United States Pharmacopoeia 26, kiadás, 2003, United States Pharmacopoeial Convention, Inc, Rockville, USA) vagy nyújtott hatású tabletták vázképző anyagaként alkalmazzák. A xantán gumi pelletezés során mutatott, a szakirodalomban nem ismert, előre nem látható előnyös hatása a pellet szilárdságának fokozásában nyilvánult meg. A xantán gumi a pelletező folyadékban a pellet végső tömegére számítva 2 tömeg%-nál kisebb mennyiségben alkalmazható.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazott dimetil-polisziloxán folyékony halmazállapotú, teljesen metilezett sziloxán polimer, amelynek viszkozitása 100 és 1000 centistokes közötti. A vizes dimetil-polisziloxán diszperziók kereskedelmi termékek, amelyeket felületkezelésre, gyógyszeripari és kozmetikai készítményekben bőrpuhító adalékanyagként, tablettázásnál súrlódáscsökkentő anyagként vagy filmbevonásnál ragadást csökkentő anyagként (190693 lajstromszámú magyar szabadalom) alkalmazzák. Az Egyesült Államok Gyógyszerkönyve (USP 26) a dimetil-polisziloxánt a habzástgátló adalékok csoportjába sorolja. A dimetil-polisziloxán korábban fel nem ismert, meglepő tulajdonsága, hogy pelletezés alkalmával 5 tömeg%-nál kisebb koncentrációban a

pelletezéshez használt vízhez vagy xantán gumi kolloid oldatához emulgeálva, a pelletek gömbölyűségét javítja és a termékfrakciót növeli.

A találmány szerinti pelletek a szakirodalomból a pelletek előállítására ismeretes eljárások közül a felépítéses (örvényáramú, roto-fluidizációs) vagy az extrúziós-szferonizációs eljárással állíthatók elő. A pelletek előállítása során a venlafaxin hidrokloridot nátrium-kloriddal és/vagy kálium-kloriddal és mikrokristályos cellulózzal keverjük össze és homogenizáljuk, majd ezt a poralakú előkeveréket vízzel vagy a kötőanyag(ok) és/vagy egyéb, gyógyszerészeti szempontból alkalmas segédanyagok vizes oldatával nedvesítjük, majd a megfelelő berendezések segítségével (extruder-szferonizáló-szárító, örvényáramú granuláló-szárító, roto-fluidizációs berendezés) a kívánt szemcseméretű pelletekké alakítjuk. Ezt követően a megfelelő szemcseméretű termékfrakciót méret szerinti osztályozással, pl. szitálással elkülönítjük. A nem megfelelő szemcseméretű pellet-frakciót örlés után visszavezetjük a pelletezési folyamatba. A nátrium-klorid és kálium-klorid pelletezésre gyakorolt kedvező hatása a gyártástechnológia egyszerűsödésében, megbízhatóságának növekedésében és a termékfrakció kedvező alakulásában jelentkezik.

Az említett alkáli sók alkalmazásának további előnye, hogy áruk még gyógyászati minőség esetén is alacsony, felhasználásuk ezért a gyártási költségek csökkenését eredményezi.

A találmány szerinti venlafaxin hidroklorid tartalmú pelletek különösen alkalmasak további bevonási műveletekhez. A bevonás során vízzoldható (pl. hidroxipropil-metil-cellulóz, poli-vinil-alkohol), vízben nem oldható (pl. etilcellulóz, etilakrilát-metilmetakrilát kopolimer, poli-vinil-acetát) vagy a vizes közeg kémhatásától függő oldódást mutató (pl. cellulóz-acetát-ftalát, hidroxipropil-metil-cellulóz-acetát-szukcinát, etilakrilát-metakrilsav kopolimer) filmképző anyagok egyaránt alkalmazhatók. A bevonás elvégezhető a filmképző anyagok vizes vagy szerves oldószeres oldatával vagy vizes diszperziójával. A filmbevonat oldódási sajátságaitól függően ilyen módon azonnali kioldódású (vízben oldódó bevonat), nyújtott kioldódású (vízben nem oldódó bevonat) vagy késleltetett kioldódású (a kioldó közeg kémhatásától függő oldódású bevonat) készítmények állíthatók elő. A bevonó anyag minőségét és mennyiségét minden esetben a kívánt kioldódási profil, azaz a kioldódás megkívánt időfüggésének alapján kell megállapítani.

A találmány szerinti venlafaxin hidrokloridot tartalmazó pelleteket és azok előállítási módját az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy a találmány szerinti pelletek és előállítási eljárások körét kizárólag a példákra korlátoznánk.

1. példa

Venlafaxin hidroklorid tartalmú pellet előállítása

450 g venlafaxin-hidrogén-kloridot, 396 g mikrokristályos cellulózt, 6 g kolloid szilícium-dioxidot, 342 g nátrium-kloridot és 18 g kálium-kloridot saválló tálban összekeverünk, majd Glatt GPCG1 fluidizációs rotogranulátorba téve 20 g 35 %-os dimetilpolisziloxán emulzió és 1000 ml ioncserélt víz elegyét ráporlasztjuk. A pelletező folyadék porlasztási sebességét 50 ml/perc értékre, a porlasztó levegő nyomását 2,5 bar értékre állítjuk. A rotor fordulatszámát a pelletezés első 15 percében 450 fordulat/perc értéken, majd a továbbiakban 600 ford/perc értéken tartjuk. A fluidizációs levegő térfogatsebességét a pelletezés első 15 percében 60 m³/óra értéken, majd a továbbiakban 90 m³/óra értéken tartjuk. A fluidizációs levegő hőmérsékletét a pelletezési szakaszban 25°C-ra, majd a szárítási szakaszban 40°C-ra állítjuk.

A megszáritott pelleteket 0,8 mm fonaltávolságú, illetve 1,6 mm fonaltávolságú szitákkal három szemcsefrakcióra szétszítáljuk. A termékfrakció, a 0,8 mm és 1,6 mm közötti méretű szemcsék mennyisége 96 tömeg%.

Nyújtott kioldódású készítmény előállítására a Glatt GPCG1 fluidizációs berendezést alsó porlasztású Wurster feltéttel szereljük fel és a fenti termékfrakcióból 500 g-t a berendezés anyagtartályába töltünk. Bevonó folyadékként 200,0 g 30 % polivinil-acetátot tartalmazó, Kollicoat SR márkanevű vizes polimer diszperziót alkalmazunk, amelyhez 240 g vízben oldott 8,4 g propilénlglikolt adtunk. A bevonást 60°C hőmérsékletű fluidizációs levegő, 8 ml/perc adagolási sebesség és 2 bar porlasztási nyomás alkalmazása mellett végezzük.

2. példa

Venlafaxin hidroklorid hatóanyagtartalmú pellet előállítása

450 g venlafaxin-hidrogén-kloridot, 396 g mikrokristályos cellulózt, 6 g kolloid szilícium-dioxidot, 342 g nátrium-kloridot és 18 g kálium-kloridot saválló tálban összekeverünk, majd Glatt GPCG1 fluidizációs rotogranulátorba téve 2 g xantán gumi 300 ml ioncserélt vízzel készült oldatát, majd további 1080 ml ioncserélt vizet ráporlasztunk. A pelletező folyadék porlasztási sebességét 50 ml/perc értékre, a porlasztó levegő nyomását 2,5 bar értékre állítjuk. A rotor fordulatszámát a pelletezés első 15 percében 450 fordulat/perc értéken, majd a továbbiakban 600 ford/perc értéken tartjuk. A fluidizációs levegő térfogatsebességét a pelletezés első 15 percében 60 m³/óra értéken, majd a továbbiakban 90 m³/óra értéken tartjuk. A fluidizációs levegő hőmérsékletét a pelletezési szakaszban 25°C-ra, majd a szárítási szakaszban 40°C-ra állítjuk.

A megszáritott pelleteket 0,8 mm fonaltávolságú, illetve 1,6 mm fonaltávolságú szitákkal három szemcsefrakcióra szétszítáljuk. A termékfrakció, a 0,8 mm és 1,6 mm közötti méretű szemcsék mennyisége 90 tömeg %.

3. példa

Venlafaxin hidroklorid tartalmú pellet előállítása

450 g venlafaxin-hidrogén-kloridot, 396 g mikrokristályos cellulózt, 6 g kolloid szilícium-dioxidot, 342 g nátrium-kloridot és 18 g kálium-kloridot saválló tálban összekeverünk, majd Glatt GPCG1 fluidizációs rotogranulátorba téve 2 g xantán gumi 250 ml ioncserélt vízzel készült oldata és 50 g 35 %-os dimetil-polisziloxán elegyét, majd további 60 g 35 %-os dimetil-polisziloxán és 1000 ml ioncserélt víz elegyét ráporlasztunk. A pelletező folyadék porlasztási sebességét 50 ml/perc értékre, a porlasztó levegő nyomását 2,5 bar értékre állítjuk. A rotor fordulatszámát a pelletezés első 15 percében 450 fordulat/perc értéken, majd a továbbiakban 600 ford/perc értéken tartjuk. A fluidizációs levegő

térfogatsebességét a pelletezés első 15 percében 60 m³/óra értéken, majd a továbbiakban 90 m³/óra értéken tartjuk. A fluidizációs levegő hőmérsékletét a pelletezési szakaszban 25°C-ra, majd a szárítási szakaszban 40°C-ra állítjuk.

A megszáritott pelleteteket 0,8 mm fonaltávolságú, illetve 1,6 mm fonaltávolságú szitákkal három szemcsefrakcióra szétszítaljuk. A termékfrakció, a 0,8 mm és 1,6 mm közötti méretű szemcsék mennyisége 88,3 tömeg %.

Nyújtott kioldódású készítmény előállítására a Glatt GPCG1 fluidizációs berendezést alsó porlasztású Wurster feltéttel szereljük fel és a fenti termékfrakcióból 500 g-t a berendezés anyagtartályába töltünk. Bevonó folyadékként 60,0 g 10 centipoise viszkozitású etilcellulóz és 6,0 g copovidon (vinil-pirrolidon-acetát (60/40) kopolimer) 550,0 g 96 térfogat%-os etanollal készült oldatát alkalmazzuk, amelyben antiadhéziós anyagként 18,0 g talkumot szuszpendáltunk. A bevonást 40°C hőmérsékletű fluidizációs levegő, 8 ml/perc adagolási sebesség és 2 bar porlasztási nyomás alkalmazása mellett végezzük.

4. példa

Venlafaxin hidroklorid tartalmú pellet előállítása

450 g venlafaxin-hidrogén-kloridot, 396 g mikrokristályos cellulózt, 6 g kolloid szilícium-dioxidot, 342 g nátrium-kloridot és 18 g kálium-kloridot saválló tálban összekeverünk, majd Glatt GPCG1 fluidizációs rotogranulátorba téve 1500 ml ioncserélt vizet ráporlasztunk. A pelletező folyadék porlasztási sebességét 50 ml/perc értékre, a porlasztó levegő nyomását 2,5 bar értékre állítjuk. A rotor fordulatszámát a pelletezés első 15 percében 450 fordulat/perc értéken, majd a továbbiakban 600 ford/perc értéken tartjuk. A fluidizációs levegő térfogatsebességét a pelletezés első 15 percében 60 m³/óra értéken, majd a továbbiakban 90 m³/óra értéken tartjuk. A fluidizációs levegő hőmérsékletét a pelletezési szakaszban 25°C-ra, majd a szárítási szakaszban 40°C-ra állítjuk.



A megszáritott pelleteket 0,8 mm fonaltávolságú, illetve 1,6 mm fonaltávolságú szitákkal három szemcsefrakcióra szétszítáljuk. A termékfrakció, a 0,8 mm és 1,6 mm közötti méretű szemcsék mennyisége 75,3 tömeg %.

5. példa

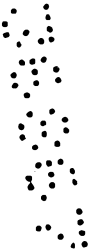
Venlafaxin hidroklorid pellet előállítása

11,0 kg venlafaxin-hidrogén-kloridot, 7,26 kg mikrokristályos cellulózt, 0,13 kg kolloid szilícium-dioxidot, 5,97 kg nátrium-kloridot és 0,32 kg kálium-kloridot Diosna V-100 típusú örvényáramú granuláló berendezésben homogenizálunk. A homogenizátumot 0,04 kg xantán gumi 6,5 kg tisztított vízzel készült oldatának és 1,0 kg 39 %-os dimetil-polisziloxán elegyével nedvesítjük. A nedves anyagot Diaf GS-140 típusú oszcilláló berendezésen 1,0 mm-es fonaltávolságú szitát alkalmazva leszítáljuk. A leszitált anyagot Glatt GPCG15 fluidizációs rotogranulátorba téve kb. 20 kg tisztított víz ráporlasztásával fő tömegében 0,8-1,6 mm szemcseméretű pelletekké formáljuk. A pelletező folyadék porlasztási sebességét 250 ml/perc értékre, a porlasztó levegő nyomását 3,5 bar értékre állítjuk. A rotor fordulatszámát a pelletezés során 300 fordulat/perc értéken, majd a pelletek szárításakor 500 ford/perc értéken tartjuk. A fluidizációs levegő térfogatsebességét a pelletezés során 350-750 m³/óra érték között az anyagmozgás függvényében változtatjuk. A fluidizációs levegő hőmérséklete a pelletezési szakaszban 25°C, majd a szárítási szakaszban 40°C.

Nyújtott kioldódású készítmény előállítására a Glatt GPCG1 fluidizációs berendezést alsó porlasztású Wurster feltéttel szereljük fel és a fenti termékfrakcióból 20 kg-t a berendezés anyagtartályába töltünk. Bevonó folyadékként 3,30 kg 10 cP viszkozitású etilcellulóz és 0,33 kg copovidon (vinil-pirrolidon/vionil-acetát (60/40) kopolimer) 30 kg 96 térfogat%-os etanollal készült oldatát alkalmazzuk, amelyben antiadhéziós anyagként 0,99 kg talkumot, színező anyagként 0,02 kg vasoxid pigmentet szuszpendáltunk. A bevonást 60°C



hőmérsékletű fluidizációs levegő, 90 ml/perc adagolási sebesség és 3,5 bar porlasztási nyomás alkalmazása mellett végezzük.





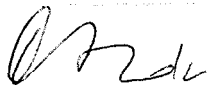
Szabadalmi igénypontok:

1. Venlafaxin hidroklorid gyógyszerhatóanyagot tartalmazó, közel gömb alakú szemcsék (pelletek), amelyek a a venlafaxin hidrokloridon kívül 10-60 tömeg% nátrium-kloridot és/vagy kálium-kloridot és 10-60 tömeg% mikrokristályos cellulózt, továbbá kívánt esetben egyéb, gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokat és/vagy a pelletezést elősegítő adalékokat tartalmaznak.
2. Az 1. igénypont szerinti pelletek, amelyek szemcsemérete a 0,2-2 mm közötti tartományba, előnyösen 0,5 és 1,6 mm közé esik.
3. A 2. igénypont szerinti pelletek, amelyek 0,4-60 tömeg% hatóanyagot, 20-60 tömeg% nátrium-kloridot és/vagy kálium-kloridot, 20-60 tömeg% mikrokristályos cellulózt, 0,5-3,0 tömeg% dimetil-polisziloxánt és/vagy 0,1-1,0 tömeg% xantán gumit, kívánt esetben 0,1-0,6 tömeg% kolloid szilícium-dioxidot tartalmaznak.
4. A 3. igénypont szerinti pelletek, amelyekben a kálium-klorid és a nátrium-klorid együttes mennyisége 20-60 tömeg%.
5. A 4. igénypont szerinti pelletek, amelyekben a nátrium-klorid és a kálium-klorid tömegaránya körülbelül 20:1.
6. Az 1-5. igénypont szerinti pelletek, amelyek a venlafaxin hidrokloridot polimorf I kristályok formájában tartalmazzák.
7. Az 1-5. igénypont szerinti pelletek, amelyek a venlafaxin hidrokloridot polimorf II kristályok formájában tartalmazzák.
8. Az 1-5. igénypont szerinti pelletek, amelyek a venlafaxin hidrokloridot polimorf III kristályok formájában tartalmazzák.





9. A 8. igénypont szerinti, 0,8-1,6 mm szemcseméretű, adott esetben kioldódást módosító bevonattal ellátott pelleték, amelyek 35-45 tömeg% venlafaxin hidroklorid gyógyszerhatóanyag mellett 25-35 tömeg% mikrokristályos cellulózt, 1,0-1,6 tömeg% kálium-kloridot, 23,8-30 tömeg% nátrium-kloridot, továbbá 0,5-1,6 tömeg% dimetil-polisziloxánt és/vagy 0,1-0,2 tömeg% xantán gumit és 0,4-0,6 tömeg% kolloid szilícium-oxidot tartalmaznak.
10. Szilárd gyógyszerkészítmények, amelyek venlafaxin hidroklorid hatóanyagot az 1-9. igénypont szerinti pelleték felhasználásával gyógyszerkészítménnyé feldolgozott formában tartalmaznak.
11. Eljárás az 1-9. igénypont szerinti pelleték előállítására azzal jellemezve, hogy a pelleték összes tömegére vonatkoztatva legfeljebb 80 % gyógyszerhatóanyagot, 10-60 % mikrokristályos cellulózt, 10-60 % nátrium-kloridot és/vagy kálium-kloridot és adott esetben egyéb, gyógyszerészeti szempontból elfogadható segédanyagokat a kívánt arányban összekeverünk, majd örvényáramú keveréses, roto-fluidizációs vagy extrúziós-szferonizációs módszerrel, előnyösen roto-fluidizációs eljárással, vízzel vagy előnyösen vizes dimetil-polisziloxán emulzió és/vagy xantángumi-oldat ráporlasztásával pelletekké alakítjuk, a pelletéket megszáritjuk, a kívánt termékfrakciót elkülönítjük, majd kívánt esetben a pelletéket kioldódást módosító bevonattal látjuk el.


Dr. Orbán István
vezérigazgató


Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató


Monogin


Rg: 
05-06-06