(19) Octrooiraad Nederland

(11) 194831

(12) C OCTROOI

(21) Aanvrage om octrooi: 9400048

(22) Ingediend: 12.01.1994

(51) Int.Cl.[7]
C13K5/00, A61K9/16, A61K9/52, A61K47/26, B01J2/00

(30) Voorrang:
12.01.1993 JP 0003218/93
erkend

(43) Ter inzage gelegd:
01.08.1994 I.E. 1994/15

(44) Openbaargemaakt:
02.12.2002 I.E. 2002/12

(47) Dagtekening:
03.04.2003

(45) Uitgegeven:
02.06.2003 I.E. 2003/06

(73) Octrooihouder(s):
Freund Industrial Co., Ltd. te Tokio, Japan (JP).

(72) Uitvinder(s):
Hiroshi Saito te Tokio (JP)
Toshio Mikami te Tokio (JP)
Nagayoshi Myo te Tokio (JP)

(74) Gemachtigde:
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

(54) **Bolvormig lactosekorreltje en geneeskundig preparaat waarin het korreltje wordt toegepast.**

NL C 194831

Bolvormig lactosekorreltje en geneeskundig preparaat waarin het korreltje wordt toegepast

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een bolvormig korreltje dat ten minste 95 gew.% lactose bevat en dat wordt bereid met een werkwijze waarbij deeltjes die lactose bevatten en een lactoseoplossing en eventueel een bindmiddel worden toegevoerd aan een granuleerinrichting.

Een dergelijke werkwijze is bekend uit GB-A-1.072.816.

De laatste tijd zijn er op het terrein van technieken voor de geregelde afgifte van geneesmiddelen (bijvoorbeeld geneesmiddelen met vertraagde afgifte en enterisch beklede geneesmiddelen) aanzienlijke vorderingen gemaakt. Van deze technieken voor geregelde afgifte wordt er één waarbij het oppervlak van bolvormige deeltjes met uniforme grootte bekleed is met een geneesmiddellaag en een afgifteregellaag en zonodig verschillende soorten beklede deeltjes met een onderling verschillende dikte van de bekledingslaag in een capsule samengebracht worden om een preparaat met een meer uniforme vertraagde afgifte te verkrijgen, op grote schaal toegepast.

Gewoonlijk worden de bolvormige deeltjes die bij deze werkwijze gebruikt worden, bereid uit saccharose (sucrose) of een mengsel van sucrose en zetmeel. Om de bolvormige deeltjes te verkrijgen worden de kernen van kristallijne sucrose gevoed aan een centrifugerende fluïdisatie (CF-1) granuleerinrichting (vergelijk: Sucker, c.s., Pharmazeutische technologie (1991), blz. 275–277 en Voigt, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie (1987), blz. 165, waarin is vermeld dat in vergelijking met gebruikte CF-granulatoren, gebruik van de rotor-fluïdisatiegranulator leidt tot sferische deeltjes met hoger(e) dichtheden en een glad oppervlak (zie ook yakuzaigaku (Phamacology) vol. 33, no. 4 (1972), blz. 161–165), en vervolgens wordt een fijn poeder van sucrose of een mengsel van sucrose en zetmeel in de granuleerinrichting gesproeid om de kernen te bekleden, terwijl een sucroseoplossing of een gemengde oplossing van sucrose en zetmeel als bindmiddel gesproeid wordt.

De gebruikelijke bolvormige deeltjes die gemaakt zijn van sucrose of een mengsel van sucrose en zetmeel en met een gebruikelijke vervaardigingswerkwijze bereid zijn, hebben echter de volgende tekortkomingen.

(1) De oplosbaarheid van sucrose in water is zeer groot, en daardoor kan het gebruik van een waterige vloeistof om het oppervlak van de bolvormige deeltjes met geneesmiddel- en afgifteregellagen te bekleden ertoe leiden dat de deeltjes agglomereren en aan de wand van de granuleerinrichting kleven. Bovendien kan tijdens het toepassen van het geneeskundig preparaat dat met deze kernen gemaakt is, sucrose uit het preparaat komen als water hierin binnendringt, waardoor het preparaat zijn vorm en zijn vermogen tot vertraagde afgifte verliest, voordat het preparaat zijn doel bereikt.

(2) de kalorische waarde van sucrose kan schadelijk zijn voor diabetici.

Om deze bezwaren op te heffen heeft men een gebruik van bolvormige deeltjes die uitsluitend uit kristallijne cellulose zijn gemaakt, voorgesteld voor geregelde afgifte. (Samenvatting van de lezingen gehouden op het 7th Symposium on Preparation and Particle Design; 24 en 25 oktober 1990, blz. 89).

Hoewel uit kristallijne cellulose bereide bolvormige deeltjes de hierboven beschreven nadelen van bolvormige deeltjes die van sucrose of mengsel van sucrose of zetmeel gemaakt zijn, opheffen, brengen zij zelf nieuwe en lastige problemen met zich mee. Omdat kristallijne cellulose in water onoplosbaar is, duurt het lang voordat het afgebroken is, en soms belet de afgifteregellaag de volledige afgifte van het geneesmiddel of worden de bolvormige deeltjes uitgescheiden zonder dat ze verteerd zijn, waardoor bij de patiënt twijfel aan de werkzaamheid van het preparaat ontstaat.

Er is nog een verbeterde methode, waarbij lactosekorrels gebruikt worden, voorgesteld, en een werkwijze voor het bereiden van dergelijke bolvormige korreltjes en de fysische eigenschappen hiervan zijn beschreven door Miyake et al. in "Spheronizing Mechanism and Properties of Spherical Granules", YAKUZAIGAKU (Pharmacology) Vol. 33, No. 4 (1973) blz. 161–165.

De lactosekorreltjes die met de in het bovengenoemde artikel beschreven werkwijze verkregen zijn, zijn echter in het geheel niet bolvormig, want de verhouding van de grootste en de kleinste diameter van de korreltjes was 1,3 of meer en de stortdichtheid als aggregaat was 0,6 g/ml of minder en als gevolg daarvan kunnen zij niet gemakkelijk stromen en is het moeilijk om een capsule met de juiste hoeveelheid te vullen.

GB 1.072.816 heeft betrekking op een droog lactoseproduct dat in hoofdzaak bestaat uit lactose in de vorm van dichte bolvormige korreltjes, waarbij elk korreltje in hoofdzaak bestaat uit een aantal kleinere afzonderlijke kristallijne lactosedeeltjes die aan elkaar gebonden zijn door lactose in de vorm van een glas. Het product stroomt gemakkelijk en dispergeert relatief snel in water. GB 1.072.816 heeft verder betrekking op een werkwijze voor de bereiding van het lactoseproduct, waarbij een suspensie wordt gevormd van kleine kristallijne lactosedeeltjes en water dat opgeloste lactose bevat, de suspensie verstoven wordt, waarbij druppeltjes worden gevormd die elk een aantal lactosedeeltjes bevatten, de druppeltjes in een heet

drooggas verdeeld worden om hen om te zetten in droge bolvormige korreltjes zonder dat verder kristallijne lactosedeeltjes worden gevormd. In voorbeeld 1 wordt beschreven dat een suspensie van kristallijne lactosedeeltjes met een deeltjesgrootte tussen 50 en 100 µm wordt gevoed aan een centrifugale verstuiver van een sproeidroger. Het grootste deel van de korrels heeft een deeltjesgrootte tussen 80 en 250 µm. Het product heeft een stortdichtheid van 0,7 g/ml en een lactosegehalte van 99,25%.

Gevonden is nu, en dit vormt het kenmerk van de uitvinding zoals in de aanhef is omschreven, dat bolvormige lactose korreltjes met een verhouding van de grootste diameter en de kleinste diameter ervan 1,2 of minder is en in geïntegreerde toestand een stortdichtheid van 0,75 g/ml of meer hebben worden bereid door lactosedeeltjes die bestaan uit deeltjes van kristallijne lactose met een deeltjesgrootte van 200 µm of meer en deeltjes van poedervormig lactose met een deeltjesgrootte van ongeveer 40 µm te voeden aan een granuleer- en bekledingsinrichting die voorzien is van een draaiende schijf waarvan het gedeelte dat met de korreltjes in aanraking komt, glad is en een lactoseoplossing te sproeien, terwijl de schijf wordt geroteerd.

Het hiervoor genoemde lactosegehalte (95 gew.% of meer) is berekend op de niet-vluchtige bestanddelen.

Volgens de uitvinding geldt er geen beperking ten aanzien van de aard van andere bestanddelen die het bolvormige korreltje bevat. Er kunnen bijvoorbeeld sacchariden zoals zetmeel, dextrine, pullulan en sucrose, cellulose en bindmiddelen zoals hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose en carboxymethylcellulose aanwezig zijn. Korreltjes die vrijwel alleen van lactose gemaakt zijn, hebben de voorkeur.

Volgens de onderhavige uitvinding is de verhouding van de grootste diameter en de kleinste diameter van het bolvormige korreltje 1,2 of minder. Als het oppervlak van het korreltje bekleed wordt met een laag van een geneeskrachtige verbinding en eventueel een afgifteregellaag, is het voor een juiste regeling van de afgifte nodig dat deze lagen een gelijkmatige dikte hebben. Hoe dichter het korreltje een perfecte bol benadert, des te gelijkmatiger wordt de dikte van elke bekledingslaag. Korreltjes met een verhouding van meer dan 1,2 zijn geen geschikte kernen voor geregelde afgiftedoeleinden.

Belangrijke eigenschappen van de geaggregeerde korrels zijn de stortdichtheid en de wrijvingshoek. De stortdichtheid varieert met de korrelgrootte, dichtheid en deeltjesgrootteverdeling. Als korreltjes gebruikt worden voor geregelde afgiftedoeleinden is een smalle verdeling van de deeltjesgrootte vereist. De stortdichtheid is een aanwijzing voor de vorm en dichtheid tezamen.

In het geval de verhouding van de grootste diameter en de kleinste diameter van de korreltjes 1,2 of minder is, beïnvloeden semi-microscopische deeltjesverschijnselen zoals onregelmatigheid van het oppervlak en uitsteeksels met scherpe kanten de stortdichtheid. Hoe groter dergelijke semi-microscopische afwijkingen van de perfecte bol zijn, des te kleiner wordt de stortdichtheid. Korreltjes met een lage dichtheid zijn minder hard.

Dienovereenkomstig heeft een grotere stortdichtheid de voorkeur. Er is gevonden dat de stortdichtheid van lactosekorreltjes 0,75 g/ml of meer moet zijn voor praktische toepassingen.

De wrijvingshoek houdt eveneens verband met de hierboven genoemde semi-microscopische vorm en de oppervlakteruwheid van de korreltjes. Er is gevonden dat voor het verkrijgen van korreltjes met een goede regeling van de afgifte, de wrijvingshoek bij voorkeur 33° of minder moet zijn.

Het gedeelte van de roterende schijf van de granuleer- en bekledingsinrichting dat met de korreltjes in aanraking komt, moet glad zijn, dat wil zeggen dat de korreltjes over het oppervlak van de schijf moeten kunnen rollen zonder dat materiaal van het oppervlak van de korreltjes wordt afgesleten.

Verscheidene granuleer- en bekledingsinrichtingen die aan deze eis voldoen zijn verkrijgbaar, zoals een centrifugerende fluïdiserende granuleerinrichting ("CF-Granulator" vervaardigd door Freund Industrial Co. Ltd.) en granuleer en bekledingsinrichtingen die uitgerust zijn met een gladde draaiende schijf van gepolijst roestvrij staal met een ventilerend gedeelte in het ondergedeelte van het gefluïdiseerde bed ("Spir-A-Flow" en "Flow Coater with Rotor Container", beide vervaardigd door Freund Industrial Co., Ltd.).

Volgens een door de uitvinders verrichte studie heeft de granuleerinrichting die gebruikt wordt in het hierboven genoemde artikel van Miyake et al. over lactosekorreltjes (YAKUZAIGAKU (Pharmacology) Vol. 33, No. 4 (1973) blz. 161–165) (MARUMERIZER, vervaardigd door Fuji Powdal Co.) geen gladde roterende schijf; in plaats daarvan heeft de inrichting een wrijvingsplaat. Dit verschil is één van de oorzaken dat het niet mogelijk is goede lactosekorreltjes te vormen.

Volgens de onderhavige uitvinding worden lactosedeeltjes toegevoegd aan de hierboven genoemde granuleer- en bekledingsinrichting, waarbij de schijf van de inrichting wordt gedraaid terwijl een lactoseoplossing in de granuleer- en bekledingsinrichting gesproeid wordt. De hier gebruikte lactoseoplossing kan een systeem zijn, waarbij de lactose niet volledig in water opgelost is. Een systeem waarin fijne lactose-

deeltjes gedispergeerd zijn, kan ook gebruikt worden. Als een onverzadigde lactoseoplossing gebruikt wordt, ligt de lactoseconcentratie ervan bij voorkeur tussen 10 en 58 gew.%. Als een oplossing met een lactoseconcentratie van meer dan 30 gew.% gebruikt wordt, is het noodzakelijk om de oplossing te verwarmen om te voorkomen dat grove lactosedeeltjes afgezet worden.

Als oplosmiddel voor het lactose kan behalve uitsluitend water ook een mengsel van water en andere oplosmiddelen zoals ethylalcohol gebruikt worden.

De bolvormige korreltjes volgens de onderhavige uitvinding kunnen gebruikt worden voor het verkrijgen van geneeskundige preparaten met vertraagde afgifte en enterisch beklede geneeskundige preparaten, door hen achtereenvolgens te bekleden met een van een geneeskrachtige verbinding en een afgifteregellaag, of door hen te bekleden met een gemengde laag van een geneesmiddel en een afgifteregelmiddel.

Volgens een ander aspect van de onderhavige uitvinding kan het bolvormige korreltje zelf minder dan 5 gew.% van een geneeskrachtige verbinding bevatten. Dit korreltje kan zelf als preparaat gebruikt worden of het kan gebruikt worden nadat er een afgifteregelaag zoals een laag met vertraagde afgifte of een enterische bekleding op het oppervlak ervan aangebracht is.

Omdat de onderhavige uitvinding voorziet in korreltjes met een uniforme korrelgrootte kunnen er preparaten mee bereid worden waarin de spreiding van de oplossnelheid als gevolg van korrelgrootten geminimaliseerd is en de verdeling van het gehalte geneeskrachtige verbinding zeer scherp is. Bovendien zijn de bolvormige korreltjes volgens de onderhavige uitvinding niet alleen als excipiënt voor geneesmiddelen maar ook als excipiënt voor levensmiddelen bruikbaar.

Hieronder wordt de onderhavige uitvinding verder beschreven aan de hand van voorbeelden in samenhang met de tekeningen waarin:

figuur 1 een grafiek is die de oplossnelheid van ascorbinezuur in voorbeelden van geneeskundige preparaten volgens de onderhavige uitvinding toont,

figuur 2 een dwarsdoorsnede is, die een voorbeeld van een geneeskundig preparaat volgens de uitvinding toont, en

figuur 3 een diagram is waarmee de methode die gebruikt wordt om de wrijvingshoek te bepalen, verklaard wordt.

In de volgende voorbeelden werd de verhouding van de grootste diameter en de kleinste diameter van de korreltjes verkregen door de grootste en kleinste diameter van 50 korreltjes te meten met behulp van een microscopische foto en hiervan het gemiddelde te nemen. De stortdichtheid werd gemeten met een methode volgens de "Japanese Industrial Standard" (JIS K-6721).

De wrijvingshoek werd gemeten volgens de Nogami-Sugiharamethode, die in figuur 3 wordt toegelicht. Het in figuur 3 getoonde meetinstrument werd gemaakt door het lijmen van glazen platen. Het horizontale vlak B is een glazen bed en een gradenboog C is gemonteerd om de hoek ten opzichte van het vlak B te meten. 200 ml van monster werd langzaam door een trechter langs de verticale wand A in het instrument gestort, totdat het monster uit de opening van het instrument stroomde. De hoek die gevormd werd door het oppervlak van het monster en het horizontale vlak (vlak B), werd vervolgens afgelezen met de gradenboog C om de wrijvingshoek te bepalen.

Voorbeeld I

Tweehonderdvijftig gram kristallijne lactose met een gemiddelde korrelgrootte van 200 µm werd gevoed aan een centrifugerende fluïdiserende granuleerinrichting ("CF-360" vervaardigd door Freund Industrial Co., Ltd.) en werd met 220 toeren per minuut geroteerd. Vervolgens werd 600 gram lactosepoeder met een gemiddelde korrelgrootte van ongeveer 40 µm gesproeid, waarbij 1 kg 40 gew.% lactoseoplossing in water per uur gesproeid werd.

Met deze werkwijze werden bolvormige korreltjes met diameters van 420 tot 300 µm in een opbrengst van 82,4% verkregen. De verhouding van de grootste diameter en de kleinste diameter van elk van deze bolvormige korreltjes was 1,11 en de stortdichtheid en de wrijvingshoek waren respectievelijk 0,79 g/ml en 31,7°.

Voorbeeld II

Honderdvijftig gram kristallijne lactose met een gemiddelde korrelgroote van 240 µm en 750 g lactosepoeder met een gemiddelde korrelgrootte van 40 µm werden gevoed aan een gefluïdiseerd-bedgranuleer- en bekledingsinrichting, die uitgerust was met een roterende schijf met een ventilatienet ("SFC-5" vervaardigd door Freund Industrial Co., Ltd.) Lucht van 80°C werd met een snelheid van 1 m^3/minuut door de schijf en

met een snelheid van 1 m^3/minuut door een spleet tussen de schijf en de zijwand aangevoerd en terwijl de schijf draaide met 300 toeren per minuut, werd gedurende 50 minuten 2 kg 25 gew.% lactoseoplossing in water gesproeid, om korreltjes te verkrijgen.

Op deze wijze werden korrelvormige korreltjes met diameters van 710–500 µm in een opbrengst van 78,9% verkregen. De verhouding van de grootste diameter en de kleinste diameter van elk van deze bolvormige korreltjes was 1,14. De stortdichtheid en de wrijvingshoek waren respectievelijk 0,72 g/ml en 32,3°.

Voorbeeld III

Vijfhonderd gram lactosepoeder met een gemiddelde korrelgrootte van ongeveer 40 µm, 50 g pullulaan en 500 g water werden met een kneder gemengd en eerst gegranuleerd met een cilindrische walsmolen met een zeef van 0,3 µm. Zevenhonderd gram van de voorgegranuleerde deeltjes werden gevoed aan een centrifugerende fluïdiserende granuleerinrichting ("CF-360") en 350 g lactosepoeder met een gemiddelde korrelgrootte van 40 µ werd in 40 minuten gesproeid, terwijl 750 g 50 gew.% lactoseoplossing werd gesproeid tijdens de uiteindelijke granulering.

Met deze werkwijze werden bolvormige korreltjes met diameters van 590–420 µm in een opbrengst van 86,5% verkregen. Het lactosegehalte van de bolvormige korreltjes was 96,6%, de verhouding van de grootste diameter en de kleinste diameter was 1,07, de stortdichtheid was 0,77 g/ml en de wrijvingshoek was 31,8°.

Voorbeeld IV

Dezelfde granuleermethode als in Voorbeeld I werd gebruikt, behalve dat 0,5 gew.% reserpine met een gemiddelde korrelgrootte van 15 µm werd toegediend, met de kristallijne lactose met de gemiddelde korrelgrootte van 200 µm, waarbij het percentage berekend was op de hoeveelheid kristallijne lactose. Met deze werkwijze werden bolvormige korreltjes van 420–300 µm in een opbrengst van 82,0% verkregen. Het reserpinegehalte in de bolvormige korrels was 0,1 gew.%, de verhouding van de grootste diameter en de kleinste diameter was 1,11, de stortdichtheid was 0,79 g/ml en de wrijvingshoek was 31,6°.

De gelijkmatigheid van het reserpinegehalte van deze bolvormige korreltjes werd onderzocht en het gehalte bleek te variëren van 0,097 tot 0,104 gew.%. Ter vergelijking werd het reserpinegehalte onderzocht van monsters die verkregen waren door het toevoegen van 0,1 gew.% reserpine aan gepoederde lactose met een gemiddelde korrelgrootte van 40 µm en die 30 minuten in een V-type menger geroteerd en gemengd waren. Monsters werden op verschillende punten in de menger genomen en het reserpinegehalte bleek 0,09–0,121 gew.% te zijn.

Voorbeeld V

Vijfhonderd gram van de bij Voorbeeld II verkregen bolvormige korreltjes werden gevoed aan een centrifugerende fluïdiserende granuleerinrichting ("CF-360"). Met gebruik van deze korreltjes als kernen werd een poedermengsel van 100 g ascorbinezuur volgens de Japanse Farmacopee, 300 g lactose en 100 g maiszetmeel in de granuleerinrichting gesproeid. Tegelijkertijd werd een mengsel van 20 gew.% ethylcellulose en schellak (gewichtsverhouding 1:1), opgelost in ethanol, als bindmiddel gesproeid, om beklede deeltjes te verkrijgen.

Figuur 1 geeft de ascorbinezuuroplossnelheid van de verkregen beklede deeltjes. Zoals uit deze figuur blijkt, vertonen deze deeltjes zelf vertraagde afgifte dankzij de matrix van ethylcellulose en schellak, maar de oplossnelheid was iets hoger. De oplosproef werd uitgevoerd met de schoepmethode met 100 omwentelingen met behulp van een automatische oplosmiddeltester ("DT-600" vervaardigd door Nihon Bunkou Kogyo K.K) volgens de Japanse Farmacopee.

Voorbeeld VI

Op de bij Voorbeeld V verkregen beklede deeltjes werd een mengsel van 2,5 gew.% ethylcellulose en schellak (gewichtsverhouding 1:1) opgelost in ethanol gesproeid met een centrifugerende fluïdiserende granuleerinrichting ("CF-360") om dubbel beklede deeltjes te verkrijgen. Figuur 2 toont een dwarsdoorsnede van de opbouw van de zo verkregen dubbel beklede deeltjes. Figuur 1 geeft de ascorbinezuuroplossnelheid van twee soorten dubbel beklede deeltjes met bekledingshoeveelheden van respectievelijk 3 en 4 gew.%.

Voorbeeld VII

Kristallijne lactose met een gemiddelde korrelgrootte van ongeveer 220 µm werd gevoed met een centrifugerende fluïdiserende granuleerinrichting ("CF-360") en werd met 220 tpm geroteerd. Vervolgens

werden 850 g lactosepoeder met een gemiddelde korrelgrootte van 40 µm en 250 g van een 2 gew.% hydroxypropylcellulose-oplossing in 20 minuten gesproeid.

Met deze werkwijze werden bolvormige korreltjes van 500–355 µm in een opbrengst van 78,2% verkregen. De verhouding van de grootste diameter en de kleinste diameter van deze bolvormige korreltjes van 1,13 en de stortdichtheid en de wrijvingshoek waren respectievelijk 0.80 g/ml en 31,4°.

Conclusies

1. Bolvormig korreltje dat ten minste 95 gew.% lactose bevat en dat wordt bereid met een werkwijze waarbij deeltjes die lactose bevatten en een lactoseoplossing en eventueel een bindmiddel worden toegevoerd aan een granuleer- en bekledingsinrichting, met het kenmerk, dat het bolvormige korreltje een verhouding van de grootste diameter en kleinste diameter van 1,2 of minder heeft, een wrijvingshoek van 35° of minder heeft en in geagregreerde toestand een stortdichtheid van 0,75 g/ml of meer heeft, de deeltjes die lactose bevatten, bestaan uit deeltjes van kristallijne lactose met een deeltjesgrootte van 200 µm of meer en deeltjes van poedervormig lactose met een deeltjesgrootte van ongeveer 40 µm, de granuleer- en bekledingsinrichting is uitgerust met een schijf waarvan het gedeelte dat met de korreltjes in aanraking komt, glad is, en de lactoseoplossing wordt gesproeid, terwijl de schijf wordt geroteerd.
2. Bolvormig korreltje volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat eerst de deeltjes van kristallijne lactose aan de roterende schijf worden toegevoerd, vervolgens de deeltjes van poedervormig lactose aan de roterende schijf worden toegevoerd, terwijl water wordt gesproeid en ten slotte de lactoseoplossing wordt gesproeid.
3. Bolvormig korreltje volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat het bovendien minder dan 5 gew.% van een geneesmiddel bevat.
4. Geneeskundig preparaat verkregen door het bekleden van bolvormige korreltjes met een geneeskrachtige verbinding en eventueel een afgifteregellaag, met het kenmerk, dat het oppervlak van een bolvormig korreltje volgens één van de conclusies 1–5 wordt bekleed.

Hierbij 2 bladen tekening

FIG.1

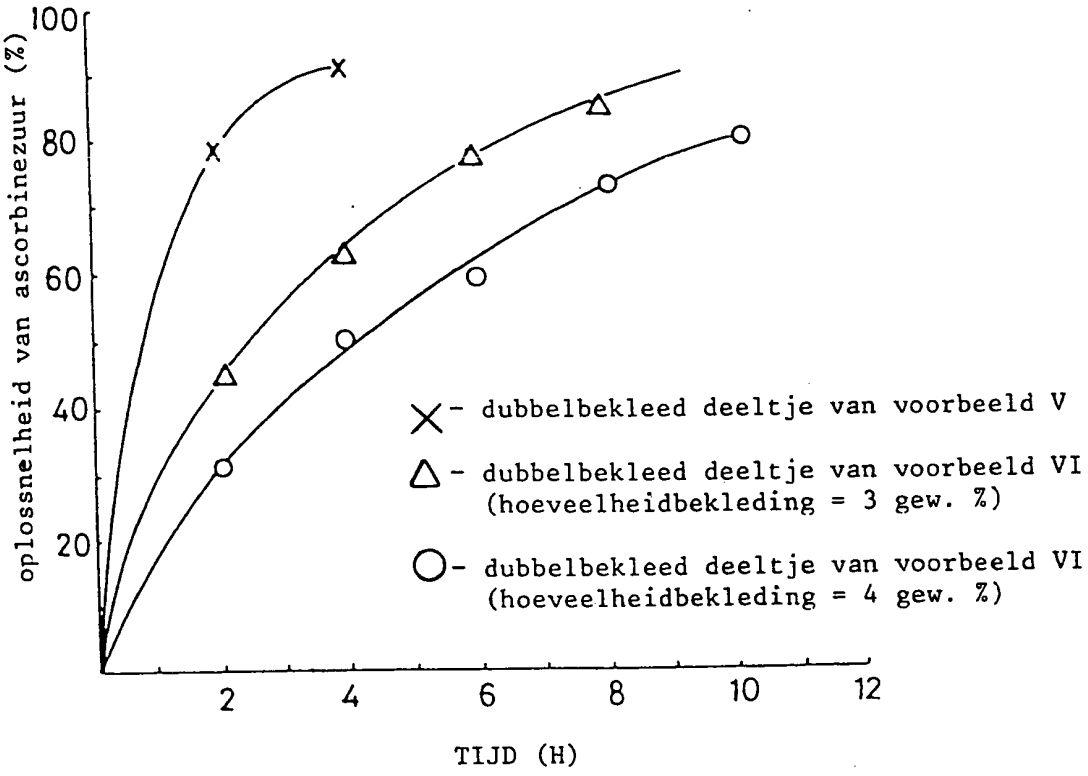

oplossnelheid van ascorbinezuur (%)
100
80
60
40
20
2
4
6
8
10
12
TIJD (H)
- dubbelbekleed deeltje van voorbeeld V
- dubbelbekleed deeltje van voorbeeld VI (hoeveelheidbekleding = 3 gew. %)
- dubbelbekleed deeltje van voorbeeld VI (hoeveelheidbekleding = 4 gew. %)

FIG.2

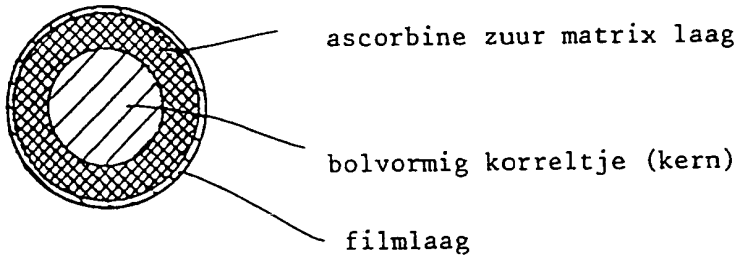
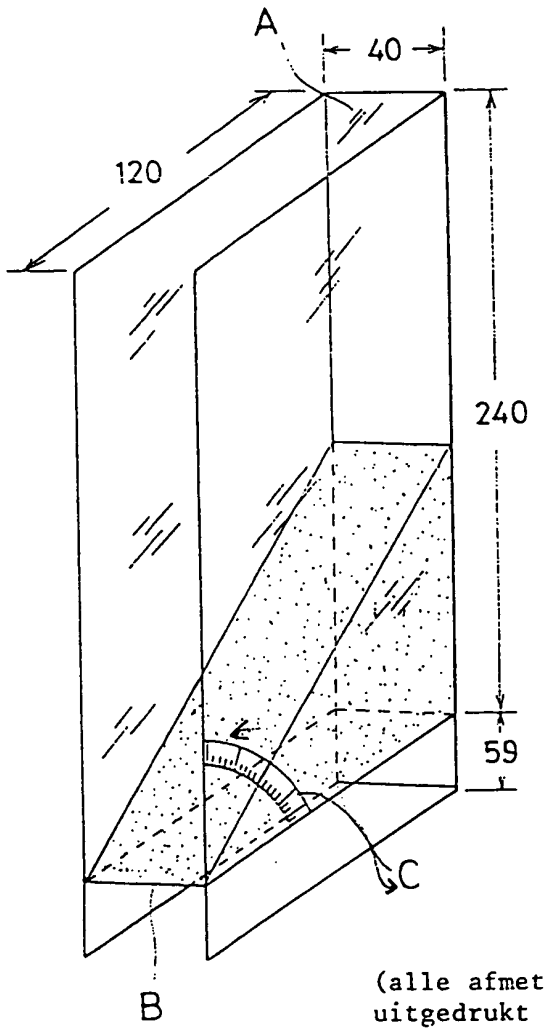

ascorbine zuur matrix laag
bolvormig korreltje (kern)
filmlaag

FIG.3



(alle afmetingen zijn inwendige afmetingen, uitgedrukt in millimeters)