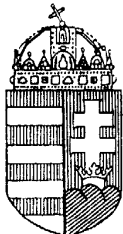


(19) Országkód:

**HU**



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(22) Bejelentés napja: 1989.03.14.

(21) 1215/89

(41) (42) Közzététel napja: 1991.01.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1991.05.28. SZKV/1991.05

(11) Lajstromszám:

**203 041 B**

(51) Int Cl<sup>5</sup>

A 61 K 31/44

A 61 K 9/20

A 61 K 9/28

A 61 K 9/48

(72) Feltalálók:

dr. Erdős Sándor, 29%, Bárczay  
Erzsébet, 8%, Krisztián Mária, 8%,  
dr. Kenderfi József, 12%, Hegedűs  
Sándorné, 8%, dr. Mándi Attila, 8%,  
Tajthy Tamásné, 8%, dr. Csörgő Margit,  
3%, dr. Görgényi Frigyes, 3%, dr. Tömpe  
Péter, 7%, dr. Torma Zoltán, 3%,  
dr. Fekete Márton, 3%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

EGIS Gyógyszergyár, Budapest (HU)

## (54) ELJÁRÁS NIFEDIPINT TARTALMAZÓ SZABÁLYOZOTT HATÓANYAGLEADÁSÚ ÉS KIOLDÓDÁSI SEBESSÉGŰ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás szabályozott hatóanyag-leadású és kioldódási sebességű 4-(2'-nitro-fenil)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxikarbonil-1,4-dihidropiridint (a továbbiakban: nifedipin) tartalmazó szilárd gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy 1 tömegrész nifedipin, 0,1-1,5 tömegrész hidrofizáló szer vagy szerek, 0,05-1,5 tömegrész oldáskésleltető szer vagy szerek egy vagy több azonos vagy különböző szerves oldószerezrel képezett oldatát vagy oldatait egymással teljesen vagy csak részben elegyítjük, egyszerre vagy egymás után inert hordozóanyagra juttatjuk, majd a kapott terméket szárítás és szitálás valamint szokásos segédanyagokkal

történi összekeverés után önmagában ismert módon tablettává préseljük, majd bevonjuk vagy kapszulába töltjük.

Eljárásunk gyors és tartós hatóanyagleadású készítmények előállítására egyaránt alkalmas. Az eljárás előnye, hogy ipari méretekben kedvezően megvalósítható, a hatóanyagfelszívódás nem függ a kikészítési műveleteknél kiindulási anyagként felhasznált hatóanyagfelszívódás nem függ a kikészítési műveleteknél kiindulási anyagként felhasznált hatóanyag szemcseméreteloszlásától és a tablettázás illetve kapszulázás során szétfajtázódás nem következik be.

A leírás terjedelme: 6 oldal, ábra nélkül

**HU 203 041 B**

Találmányunk gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik. Találmányunk tárgya közelebről eljárás szabályozott hatóanyagleadású és kioldódási sebességű, 4-(2'-nitro-fenil)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxikarbonil-1,4-dihidro-piridint tartalmazó szilárd gyógyászati készítmények előállítására-

Ismeretes, hogy a 4-(2'-nitro-fenil)-2,6-dimetoxi-3,5-dimetoxikarbonil-1,4-dihidropiridin (a továbbiakban: nifedipin) értékes kalcium-antagonista hatóanyag, amely magas vérnyomás és a koszorúér betegségeinek kezelésére alkalmazható (1 620 827. sz. Német Szövetségi Köztársaságbeli szabadalmi leírás). A nifedipin gyógyászati felhasználását és kiszerezését a hatóanyag rossz oldhatósága és fényérzékenysége nagymértékben megnehezíti.

A nifedipint alapvetően két különböző típusú gyógyszerkészítmény formájában alkalmazzák.

Az egyik típus koszorúér-görcs roham esetén alkalmazandó, itt a roham minél gyorsabb oldása érdekében gyors hatóanyag felszabadulásra van szükség, ez hirtelen magas vérszinttel jár együtt.

A másik típus a koszorúér-görcs megelőzésére valamint magas vérnyomás kezelésére alkalmazható. Ennél nem szükséges (sőt a mellékhatások fokozottabb jelentkezése miatt inkább hátrányos) a hirtelen magas vérszint. A hatás 2-3 órától 8-10 óráig terjedhet, magában foglalja tehát mind a viszonylag gyors hatású, mind a kisebb-nagyobb mértékben nyújtott hatású készítményeket.

A 184 879. sz. magyar szabadalmi leírás szerint a nifedipin vízben és emésztőnedvekben mutatott rossz oldhatóságán a fajlagos felület növelésével javítanak olyan mértékben, hogy a hatóanyag a terápiásan elfogadható idő alatt oldódik ki a készítményből. A szabadalmi leírás szerint a szintézis során nyert nifedipin hatóanyagot meghatározott műszaki paraméterekkel jellemzett ütemajomban (előnyösen kalapácsmalomban) 0,5-6 m<sup>2</sup>/g fajlagos felületű porrá őrlik, amelyet ismert segéd- és hordozóanyagok felhasználásával szilárd gyógyszerkészítménnyé alakítanak. A hatóanyag szemcseméretének beállítása azonban az őrlési művelet jellegéből adódóan csak bizonyos határok között lehetséges és még szükség szemcseméret-intervallum esetében is a hatóanyag szemcseméret-tartomány a szemcseméret sűrűségfüggvényének maximumában akár 2-3-szoros eltérést is lehetővé tesz és ez befolyásolhatja a hatóanyag kioldódását.

A 193 287. sz. magyar szabadalmi leírás szerint nifedipin-tartalmú kétfázisú szilárd gyógyszerkészítményeket oly módon állítanak elő, hogy nifedipint és valamely koprecipitát-képzőt (előnyösen polivinil-pirrolidont) szerves oldószerben oldanak, majd az oldószer eltávolítása után nyert koprecipitátumot a nifedipintartalom 1 tömegrészére vonatkoztatva 1-5 tömegrész 1,0-6,0 m<sup>2</sup>/g fajlagos felületű, mintegy 10-1 μm átlagos szemcseméretű kristályos nifedipinnel keverik össze. Minthogy a nifedipint nem egységes granulátum tartalmazza, a két különböző granulátum összekeverésénél a tablettázás illetve kapszulázás során szétfajtázódás következhet be.

A kalciumantagonista hatású vegyületek fokozódó mértékben kerülnek felhasználásra. Az említett

terápiás célokra egyre pontosabban körülhatárolt kioldódási tulajdonságú készítményekre van szükség, a hirtelen magas vérszintet biztosító készítmények mellett a viszonylag gyorsabban ható formákon keresztül a lassú kioldódási készítményekig. Figyelembe véve a nifedipin vízben és emésztőnedvekben mutatott rossz oldékonyságát és fényérzékenységet, a fenti célkitűzések hagyományos módszerekkel nem oldhatók meg. A találmányunk tárgyát képező eljárás segítségével a konkrét terápiás igényeknek megfelelő gyógyszerkészítmény állítható elő egyszerű módon.

Találmányunk tárgya eljárás szabályozott hatóanyagleadású és kioldódási sebességű 4-(2'-nitro-fenil)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxikarbonil-1,4-dihidropiridint tartalmazó szilárd gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy 1 tömegrész nifedipin, 0,1-1,5 tömegrész hidrofílizáló mérve szerek, 0,05-1,5 tömegrész oldáskésleltető szer vagy szerek egy vagy több azonos vagy különböző szerves oldószerezrel képezett oldatát vagy oldatait egymással teljesen vagy csak részben elegyítjük, egyszerre vagy egymás után inert hordozóanyagra juttatjuk, majd a kapott terméket szárítás és szitálás valamint szokásos segédanyagokkal történő összekeverés után önmagában ismert módon tablettává préseljük, majd bevonjuk vagy kapszulába töltjük.

A leírásban használt „viszonylag gyors kioldódású készítmény” kifejezésen olyan készítményt értünk, amelynél a hatóanyag 50%-ának kioldódásához az U.S.P. XXI-ben leírt módszerrel mérve legalább 30 percre, de nem több, mint 2 órára van szükség, és ez biztosítja, hogy a maximális plazmakoncentráció egy tablettá vagy kapszula bevétele esetén a mellékhatások csökkentése érdekében még rövid időre se haladja meg a 80 ng/ml nanogram értéket.

A „késleltetett kioldódású készítmény” kifejezésen olyan készítményt értünk, amelynél a hatóanyag 50%-ának kioldódásához legalább 2 órára van szükség.

Találmányunk alapja az a felismerés, hogy a nifedipin rossz oldékonyságával valamint a felhasznált kristályos anyag szemcseszervezetének különbözőségéből adódó bizonytalansági tényezőkkel kapcsolatos probléma úgy hidalható át, hogy a nifedipint oldatba — azaz molekuláris diszperzióba — vesszük és valamely oldást késleltető szerrel és valamely hidrofílizáló szerrel együtt vagy részben elkülönítve szilárd hordozóra vesszük fel. A nifedipin kioldódási sebessége illetve a kioldódás módja a kétfajta segédanyag arányával valamint típusával illetve a nifedipin és a kétféle segédanyag együttes mennyiségének arányával valamint a felvitel módszerével messzemenően szabályozható. Így módon nem csupán a kioldódás sebessége, hanem a kioldódási görbe lefutása is változtatható.

A találmányunk szerinti eljárás lényege, hogy a nifedipint nem önmagában vesszük fel a hordozóra, hanem oldata mindig tartalmaz hidrofílizáló illetve oldáskésleltető komponenst is (legalább az egyik komponens egy részét).

Abban az esetben, ha a hidrofílizáló szert vagy annak egy részét önmagában hordjuk fel, ez mindig utolsó lépésként történik; ugyanígy járunk el, ha

hidrofilizáló szer vagy annak egy részének oldata tartalmazza a nifedipin egy részét is.

A hatóanyagkioldódás mértéke az ily módon előállított termék további feldolgozásától (tablettává préselés, a tabletták bevonattal történő ellátása, kapszulába töltés) teljes mértékben független. Az eljárás során a hatóanyag aprítására, őrlésére nincs szükség, tehát a kiindulási anyag szemcse szerkezete és szemcseméret-eloszlása nem játszik szerepet és az abból eredő sztatistikus ingadozásokat ily módon kiküszöböljük. Az előállítási eljárás során a nifedipin egyetlen granulátum formájában kerül feldolgozásra, következőképpen szétfajtázódás és ebből eredően a vérszint illetve az aktivitás sarzson belüli ingadozása nem következik be.

A találmányunk tárgyát képező eljárásnál hidrofilizálószerként polietilénlikolókat, hidroxipropil-cellulózt, polividont vagy különböző felületaktív anyagokat (pl. makrogol-sztearát, Ph.Hg. VII.) alkalmazhatunk. Eljárásunk különösen előnyös fogantatosítási módja szerint hidrofilizáló szerként hidroxipropil-cellulózt alkalmazunk.

Oldáskésleltető szerként előnyösen etil-cellulózi, polivinil-acetátot, polivinil-butirált vagy különböző típusú akril-metakrilsav észter-kopolimerizátumokat (Eudragitok előnyösen Eudragit RS-t) alkalmazhatunk a polivinil-butirát különösen kedvezőnek bizonyult találmányunk céljaira.

A találmányunk tárgyát képező eljárás különösen előnyös fogantatosítási módja szerint hidrofilizáló szerként hidroxipropil-cellulózt és oldáskésleltető szerként polivinil-butirált alkalmazhatunk.

Eljárásunk eredményes megvalósítása szempontjából figyelembe kell venni, hogy a példálódzó jelleggel felsorolt oldáskésleltető anyagok illetve hidrofilizáló szerek hatása eltérő mértékű; így a polivinil-butirálból kisebb mennyiség elegendő ugyanolyan oldásgátláshoz, mint az Eudragit RS-ből vagy az etilcellulózból; ugyanígy a hidroxipropil-cellulóz hidrofilizáló hatása is jelentékenyebb, mint a polietilénlikolé. Ezért a felhasznált segédanyag milyensége és a kioldódás megkívánt sebessége szerint az arányok tág határok között változhatnak: 1 tömegrész nifedipinre 0,1 tömegrész nifedipinre 0,1–1,5 tömegrész hidrofilizáló szert és 0,05–1,5 tömegrész oldáskésleltető anyagot alkalmazhatunk.

Eljárásunk előnyös fogantatosítási módja szerint viszonylag gyors hatóanyagleadású készítmény előállítása esetén 1 tömegrész nifedipinre vonatkoztatva 0,3–1,5 tömegrész hidrofilizáló szert és 0,05–0,2 tömegrész oldáskésleltető szert alkalmazhatunk. Késleltetett hatóanyagleadású készítmény előállításához 1 tömegrész nifedipinre vonatkoztatva 0,10–0,30 tömegrész hidrofilizáló szert és 0,2–1,5 tömegrész oldáskésleltető szert alkalmazhatunk.

A találmányunk tárgyát képező eljárás különösen előnyös fogantatosítási módja szerint -- 1 tömegrész nifedipinre vonatkoztatva -- viszonylag gyors hatóanyagleadású készítmény előállítása esetén 0,4 tömegrész hidroxipropil-cellulózt és oldáskésleltető szerként 0,07 tömegrész polivinil-butirált, míg késleltetett hatóanyagleadású készítmény előállításakor 0,1 tömegrész hidroxipropil-cellulózt és 0,45 tömegrész polivinil-butirált alkalmazhatunk.

A találmány tárgyát képező eljárás során a nifedipint, a hidrofilizáló szer és az oldáskésleltető anyag oldásához előnyösen kis szénatomszámú alkanolokat (különösen etanolt vagy izopropanolt) vagy acetont alkalmazhatunk. Az etanol különösen kedvező oldószernek bizonyult.

Eljárásunk során a nifedipint, a hidrofilizáló szert és az oldáskésleltető anyagot külön-külön oldhatjuk szerves oldószerben (előnyösen etanolban) és az oldatokat bármely arányban részben elegyítve egymás után vagy teljesen elegyítve egyszerre viszik fel a szilárd hordozóra. Eljárhatunk oly módon, hogy a nifedipint a hidrofilizáló szerrel (vagy szerekkel) együtt oldjuk fel etanolban és az oldáskésleltető anyag külön elkészített oldatát hozzáadjuk. Más eljárás szerint a hidrofilizáló szert és az oldáskésleltető anyagot egyszerre oldjuk fel, majd az oldatot a nifedipin oldatához adjuk. Bizonyos esetekben előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a hidrofilizáló szert vagy annak egy részét nem elegyítjük a nifedipin és az oldáskésleltető anyag oldatával, hanem ennek rápermetezése után külön viszik fel a hordozóra.

Az elkészített oldatot(kat) ismert fluidizációs granulálási módszerrel, sűrített levegő segítségével elporlasztva viszik fel a levegőárammal lebegésben tartott szilárd halmazállapotú, porszerű inert hordozóra. A felvitel történhet hagyományos gyűrűs technológiával is, ilyenkor az oldat töménységétől függően a felvitel szakaszos lehet közbeiktatott szárítási szakaszokkal. Előnyösen a fluidizációs granulálási módszert alkalmazhatjuk.

A művelet során a finomszemcsés hordozóból szemcsés anyagalmaz, granulátum keletkezik, amely a további feldolgozást (tablettázás, kapszulátöltés) megkönnyíti.

Inert hordozóként bármely gyógyászati elfogadható segédanyag, illetve ezek keveréke alkalmazható; előnyösnek bizonyult a mikrokristályos cellulóz és tejcukor keveréke valamely dezintegránsal (pl. croscarmellozzal) együtt vagy anélkül.

A szilárd hordozóból és a rávitt oldatból előállított granulátumot tetszés szerinti ismert módszerrel megszáritjuk és átszítaljuk, majd további ismert segédanyagok (pl. talkum, magnézium-sztearát és valamilyen dezintegráns, pl. croscarmelloz stb.) hozzáadásával a szokásos módon, előnyösen domború felületű tablettává préseljük vagy kapszulába töltjük.

A tablettát a nifedipin fényérzékenysége miatt bevonattal látjuk el. A bevonat, amely lehet hagyományos cukor alapú vagy filmbevonat, a fényvédelem érdekében célszerűen megfelelő festéket vagy pigmentet tartalmaz. Előnyösek a vörös és/vagy narancsvörös festékek, vörös és/vagy narancsvörös alumínium pigmentek, vasoxid pigmentek, általában titán-dioxiddal együtt. A kapszula fala ugyancsak előnyösen a fenti fényvédő anyagot(kat) tartalmazza.

A találmányunk szerinti eljárás előnye, hogy segítségével ipari körülmények között is igen egyszerűen megvalósítható módon, a hidrofilizáló és oldáskésleltető anyag mennyiségének és arányának megfelelő változtatásával szabályozható hatóanyagleadású szilárd nifedipin készítményeket ál-

líthatunk elő.

Eljárásunk viszonylag gyors kioldódású és késleltetett hatóanyagleadású készítmények előállítására egyaránt alkalmas. A hatóanyag kioldódása független a közeg kémhatásától, így pl. a gyomorban való tartózkodás időtartamától. A találmányunk szerinti eljárásnál a kiindulási hatóanyag szemcse-szerkezetétől sem függ a kioldódás; bizonytalansági tényezőket is magábanfoglaló aprítási műveletre nincs szükség. A nifedipint egységes granulátum tartalmazza, tehát a tablettázásnál illetve a kapszulázásnál szétfajtázódás nem következik be.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

#### 1. példa

30 g nifedipint 240 g etanolban oldunk. A kapott oldathoz 6 g hidroxipropil-cellulóz (Klucel LF) 50 g etanollal képezett oldatát, majd 240 g Eudragit RS 12,5-t (12,5% Eudragit RS, 35% acetone, 52,5% izopropanol; C.A. Reg. No. 33 434-24-1) adunk. Az így módon nyert oldatot fluidizációs eljárással 184,5 g mikrokristályos cellulóz, 84 g tejcukor és 1,5 g crospovidon (U.S.P. XXI/N.F.XVI) keverékére permetezzük. Átszítjuk 0,9 mm lyuknyílású szitán, majd megszáritjuk. Ezután 18 g crospovidont, 9 g talkumot és 1,5 g magnézium-sztearátot keverünk hozzá. A keveréket tablettává préseljük, majd bevonattal látjuk el, illetve kapszulába töltjük. A kapott tablettákból a hatóanyag fele az U.S.P. XXI vagy Ph.Hg. VII módszere szerint (forgó kosár, 150 ford./perc, 900 ml 0,1 n sósavban) 3 óra alatt oldódik ki ( $T_{50}=3$  óra).

#### 2. példa

35 g nifedipint 280 g etanolban oldunk. Az oldathoz 280 g Eudragit RS 12,5 oldatot adunk, majd 210 g cellulóz és 70 g tejcukor keverékére permetezzük, utána rápermetezzük 5,25 g hidroxipropil-cellulóz 100 g etanollal képezett oldatát, megszáritjuk és szítjuk. Ezután 21 g crospovidont, 7 g talkumot és 1,75 g magnézium-sztearátot adunk hozzá és tablettázzuk. A felezési idő  $T_{50}=4$  óra.

#### 3. példa

40 g nifedipint 320 g etanolban oldunk, majd 16 g polivinil-butirál (Mowital B) 270 g etanollal képezett oldatát adjuk hozzá. A kapott oldatot 180,8 g cellulóz és 32 g tejcukor keverékére permetezzük. A hordozóra ezután 6 g hidroxipropil-cellulóz 115 g etanollal képezett oldatát permetezzük, majd szárítás és szitalás után 40 g croscarmellozt [U.S.P. XXI/N.F.XVI; (térhálóított karboxi-metil-cellulóz-nátrium; szétesést elősegítő anyag)], 4 g talkumot és 1,2 g magnézium-sztearátot keverünk hozzá. A keveréket az 1. példában leírt módon tablettázzuk és szükség esetén bevonattal látjuk el. Felezési idő  $T_{50}=5$  óra.

#### 4. példa

50 g nifedipint 400 g etanolban oldunk, majd 25 g polivinil-butirál 300 g etanollal képezett oldatával elegyítjük. A kapott oldatot 232,5 g cellulóz 50 g tejcukorral képezett keverékére permetezzük, majd a

hordozóra 10 g hidroxipropil-cellulóz és 190 g etanol oldatát permetezzük. Szárítás és szitalás után 25 g croscarmellozt és 7,5 g talkumot adunk hozzá, a keveréket tablettázzuk és bevonjuk. Felezési idő  $T_{50}=6$  óra.

#### 5. példa

30 g nifedipint, 30 g PEG 6000-t (polietilén-glikol) és 3 g makrogol-sztearátot 240 g etanolban oldunk, majd 21 g polivinil-butirál 200 g etanollal képezett oldatával elegyítjük. A nyert oldatot 195 g cellulóz, 60 g tejcukor és 18 g crospovidon keverékére permetezzük, szárítjuk és szítjuk, majd 5,9 g crospovidont, 1,5 g magnézium-sztearátot és 0,6 g koloidális szilícium-dioxidot keverünk hozzá. A kapott keveréket tablettázás után bevonjuk. Felezési idő  $T_{50}=4,5$  óra.

#### 6. példa

A 4. példában ismertetett eljárást a változtatással végezzük el, hogy a hidroxipropil-cellulóz etanolos oldatát két részre osztjuk és 50%-át permetezés előtt a nifedipint és polivinil-butirál tartalmazó etanolos oldathoz adjuk, míg maradék részét utólag permetezzük a hordozóra.

#### 7. példa

A 3. példában ismertetett eljárást a változtatással végezzük, hogy előbb a nifedipin oldat 90%-ának a polivinil-butirál oldattal képezett elegyét permetezzük a hordozóra, majd a nifedipin oldat fennmaradó 10%-át tartalmazó hidroxipropil-cellulóz oldatot visszük fel. A felezési idő a 3. példában megadottal gyakorlatilag azonos, a kezdeti hatóanyagkioldódás azonban emelkedik.

#### 8. példa

8 kg nifedipint 64 kg etanolban melegen oldunk, majd hozzáadjuk 3,2 kg hidroxipropil-cellulóz és 0,56 kg polivinil-butirál 32 kg etanollal képezett oldatát. A kapott oldatot fluidizációs granuláló berendezésben 36,8 kg mikrokristályos cellulóz, 12 kg tejcukor és 2,4 kg croscarmelloz keverékére permetezzük. A felvitel befejezése után a granulátumot kb. 0,7 mm lyuknyílású szitán bocsátjuk át, majd megszáritjuk. Ezután 8 kg croscarmellozt, 0,8 kg talkumot és 0,24 kg magnézium-sztearátot adunk hozzá és 7 mm átmérőjű szerszámmal 0,09 g tömegű, 10 mg nifedipint tartalmazó mindkét oldalon domború tablettákká préseljük. A tablettákat 4 mg tömegű hidroxipropil-metil-cellulóz alapú filmbevonattal látjuk el; a bevonat kb. 7,5% sárga vas-oxid pigmentet és kb. 20% titán-dioxidot tartalmaz.

Az *in vitro* kioldódás vizsgálata során [Ph.Hg. VII. „forgó lapátos” módszer, 150 ford./perc, 900 ml 0,1 n sósavban (473. old.)] a hatóanyag 50%-a 45–60 perc alatt kioldódik. *In vivo* vizsgálat szerint kutyán a maximális vérszint a 60. perc körül jelentkezik [Vater, W. és mtsai: *Arzneim. Forsch.* 22,1, (1972) -- Suzuki, H.: *J. Chromatogr.* 341, 341 (1985)].

#### 9. példa

12,00 kg nifedipint 96,00 kg etanolban melegen oldunk, majd 5,4 kg polivinil-butirál 48,00 g etanol-

lal képezett oldatával elegyítjük. Az egyesített oldatot 54,00 kg mikrokristályos cellulóz, 18,00 kg tejcukor és 3,84 kg croscarmellóz keverékére permetezzük Glatt WSG 200 fluidizációs granuláló berendezésben. A permetezés sebessége 2,0 kg/perc, a fluidizáló levegő hőmérséklete 45 °C. A bepermetezés befejezése után a granulátumot oszcilláló granuláló gépben kb. 0,7 mm lyukméretű szitán engedjük át. A granulátumot a fluidizációs granuláló anyagtartályába visszavisszük és 1,20 kg hidroxil-propil-cellulóz 24,00 kg etanollal képezett oldatát permetezzük rá. A keveréket ugyanebben a berendezésben szárítjuk, majd átszítáljuk.

A száraz granulátumhoz megfelelő homogenizáló berendezésben 12,00 kg croscarmellózt, 1,20 kg talkumot és 0,36 kg magnézium-sztearátot permetezünk. A keveréket 8 mm átmérőjű normál konkáv szerszámmal 0,18 g tömegű tablettákká préseljük vagy kemény zselatinkapszulákba töltjük. A tablettákat cukor alapanyagú hagyományos vagy filmjellegű bevonattal látjuk el. A keveréket keményzselatinkapszulákba tölthetjük és a kapszulafal illetve a bevonat előnyösen a narancsvörös tartományban fényátneresztő anyagokat (pl. titán-dioxid, vasoxid pigment, vörös vagy narancsszínű alumínium pigment) tartalmaz.

Az in vitro vizsgálat során a hatóanyag 50%-a kb. 4 óra alatt oldódik ki [U.S.P. XXI vagy Ph.Hg. VII. „lapát módszer”, 150 ford./perc].

#### 10. példa

500 g nifedipint 4000 g etanolban melegen oldunk, majd hozzáadjuk 50 g hidroxil-propil-cellulóz és 175 g polivinil-butirál 2000 g etanollal képezett oldatát. Az egyesített oldatot 2250 g mikrokristályos cellulóz, 750 g tejcukor és 160 g croscarmellóz keverékére permetezzük, fluidizációs granuláló berendezésben. A permetezés befejezése után a granulátumot csomómentesre szítáljuk és a fluidizációs granulálást 50 g hidroxil-propil-cellulóz 1000 g etanollal képezett oldatának rápermetezésével folytatjuk. A granulátumot szárítjuk, szítáljuk, majd 500 g croscarmellózt, 50 g talkumot és 15 g magnézium-sztearátot adunk hozzá. A granulátumból lencsealakú tablettákat készítünk. A tablettát fényátneresztő pigmentet (titán-dioxid, vas-oxid-pigment, előnyösen vörös vagy narancsszínű alumínium pigmentet) tartalmazó hidroxil-propil-metil-cellulóz-oldat rápermetezésével filmbevonattal látjuk el.

In vitro vizsgálat szerint a hatóanyag 50%-a kb. 2 óra alatt oldódik ki (U.S.P. XXI vagy Ph.Hg. VII. „lapát módszer”, 150 ford./perc).

#### 11. példa

110 g nifedipint 880 g etanolban vízfürdőn való melegítéssel kb. 50 °C-on oldunk. Teljes oldódás után 44 g polivinil-butirál 720 g etanollal képezett oldatát adjuk hozzá. Egy Glatt WSG 1 típusú fluidizációs granuláló berendezés tartályába 498 g mikrokristályos cellulóz és 88 g tejcukor keverékét mérjük be, a fluidizálás 40 °C-os bemenő levegő-hőmérséklet mellett megindítjuk és az előzőek szerint elkészített oldatot 40 ml/perc áramlási sebességgel rápermetezzük. A porlasztó levegő nyomása 0,5 bar.

Az oldatot a permetezési művelet közben kb. 50 °C-os vízfürdőn tartjuk. A művelet során folyadék beadagolási sebességét fokozatosan kb. 50 ml/perc értékre emeljük. A permetezés időtartama 40 perc, a távozó levegő hőmérséklete 22–23 °C.

A teljes folyadékmennyiség felvitele után az előzőekben megadott műveleti paraméterek mellett 16,5 g hidroxil-propil-cellulóz 320 g etanollal képezett oldatát permetezzük be. A kapott granulátumot 0,9 mm lyukbőségű szitán visszük át, majd fluidizációs berendezésben kb. 30 °C-os távozó levegő hőmérsékletig szárítjuk. Ezután 110 g croscarmellózt, 11 g talkumot és 2,75 g magnézium-sztearátot keverünk hozzá. A kapott homogenizátumot 8 mm átmérőjű normál konkáv tablettázó prérsszerszám segítségével 0,16 g tömegű és 20 mg hatóanyagtartalmú tablettákká préseljük.

A tablettákat titán-dioxidot és vörösbarba vasoxid-pigmentet vagy „Sunset yellow” és „Neococin” alumínium pigment keverékét tartalmazó filmbevonattal látjuk el.

A tabletták az U.S.P. XXI vagy Ph.Hg. VII. gyógyszerkönyvekben ismertetett módszer szerint (0,1 n sósavas közegben, forgókosaras módszer alkalmazásával) az alábbi kioldódási értékeket mutatják:

Idő/óra	Kioldódott nifedipin, %
1	20
3	40
5	53

#### 12. példa

50 g nifedipint és 75 g PEG 6000-t 300 g etanolban oldunk. Az oldódás után 200 g Eudragit RS 12,5%-os oldatot (lásd 1. példa) adjuk hozzá. Egy Uniglatt típusú fluidizációs granuláló tartályba 150 g tejcukor és 150 g mikrokristályos cellulóz keverékét mérjük be és az előzőekben elkészített, vízfürdőn folyamatosan 50 °C-on tartott oldatot 1,5 bar nyomású levegő segítségével 12 g/perc sebességgel 40 °C hőmérsékletű fluidizáló levegő alkalmazásával a porkeverékre rápermetezzük. A permetezés befejezése után a fluidizáció fenntartása mellett a granulátumot szárítjuk, majd 0,9 mm lyuknyílású szitán átengedjük. Ezután 50 g crospovidont (lásd 1. példa) adunk hozzá és homogenizáljuk. A keveréket narancs, vörös vagy barna színű nemátlátszó 2-es méretű keményzselatinkapszulákba töltjük. A töltet tömege 0,2 g.

A kapszulából az U.S.P. XXI-ben vagy Ph.Hg. VII-ben ismertetett módszerrel az alábbi hatóanyag kioldódási értékeket kapjuk:

Idő (óra)	Kioldódott nifedipin, %
1	22
2	32
3	41
4	48

Idő (óra)	Kioldódott nifedipin, %
5	54
6	60

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás szabályozott hatóanyagleadású és kioldódási sebességű 4-(2'-nitro-fenil)-2,6-dimetil-3,5-dimetoxikarbonil-1,4-dihidropiridint (a továbbiakban: nifedipin) tartalmazó szilárd gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 1 tömegrész nifedipin, 0,1–1,5 tömegrész hidrofílizáló szer vagy szerek, 0,05–1,5 tömegrész oldáskésleltető szer vagy szerek egy vagy több azonos vagy különböző szerves oldószerrel képezett oldatát vagy oldatait egymással teljesen vagy csak részben elegyítjük, egyszerre vagy egymás után inert hordozóanyagra juttatjuk, majd a kapott terméket szárítás és szitálás valamint szokásos segédanyagokkal történő összekeverés után önmagában ismert módon tablettává préseljük, majd bevonjuk vagy kapszulába töltjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, viszonylag gyors hatóanyagleadású szilárd készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 1 tömegrész nifedipinre vonatkoztatva 0,3–1,5 tömegrész hidrofílizáló szert és 0,05–0,2 tömegrész oldáskésleltető szert alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, késleltetett hatóanyagleadású szilárd készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 1 tömegrész nifedipinre vonatkoztatva 0,10–0,3 tömegrész hidrofílizáló szert és 0,2–1,5 tömegrész oldáskésleltető szert alkalmazunk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hidrofílizáló szerként polietilénlikolt, hidroxipropil-cellulózt, polivindont vagy valamely felületaktív anyagot alkalmazunk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oldáskésleltető szerként

etil-cellulózt, polivinil-acetátot, polivinil-butirált vagy valamely Eudragitot alkalmazunk.

6. A 4. vagy 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hidrofílizáló szerként hidroxipropil-cellulózt és oldáskésleltető szerként polivinil-butirált alkalmazunk.

7. A 2. vagy 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1 tömegrész nifedipinre vonatkoztatva hidrolizáló szerként 0,4 tömegrész hidroxipropil-cellulózt és oldáskésleltető szerként 0,07 tömegrész polivinil-butirált alkalmazunk.

8. A 3. vagy 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1 tömegrész nifedipinre vonatkoztatva hidrofílizáló szerként 0,1 tömegrész hidroxipropil-cellulózt és oldáskésleltető szerként 0,45 tömegrész polivinil-butirált alkalmazunk.

9. Az 1–8. igénypont bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a nifedipint, a hidrofílizáló szert és az oldáskésleltető szert kis szénatomszámú alkanolos -- előnyösen etanolos vagy izopropanolos -- vagy acetonos oldatban alkalmazzuk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a nifedipin, hidroxipropil-cellulózt és polivinil-butirált etanolos oldatát alkalmazzuk.

11. A 6–10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a nifedipint, hidroxipropil-cellulózt és polivinil-butirált tartalmazó etanolos oldatot permetezzük a szilárd hordozóanyagra.

12. A 6–10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a nifedipin, a hidroxipropil-cellulózt és a polivinil-butirált etanolos oldatait egymással elegyítve vagy részben elegyítve permetezzük a szilárd hordozóanyagra.

13. Az 1–12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szilárd hordozóanyagként adott esetben mikrokristályos cellulózt, tejcukrot és kívánt esetben croscarmellózt alkalmazunk.

14. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a tablettá vagy kapszula készítésénél további segédanyagként talkumot, magnézium-sztearátot, szilícium-dioxidot és valamely dezintegránst, célszerűen croscarmellózt vagy crospovidont alkalmazunk.

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

KÓDEX