



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 98 00369

(22) A bejelentés napja: 1998. 02. 20.

(40) A közzététel napja: 2000. 08. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 10. 28.

(11) Lajstromszám:

221 435 B1

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 9/32

A 61 K 9/52

A 61 K 33/14

A 61 P 7/00

(72) Feltalálók:

dr. Nagy Tibor, 26%, Kőrmend (HU)
dr. Pataki Károly, 24%, Veszprém (HU)
Günther Gábor, 20%, Kőrmend (HU)
dr. Fekete Pál, 15%, Budapest (HU)
dr. Faragó Gábor, 10%, Kőrmend (HU)
dr. Lady Blanka, 5%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmaz:

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest (HU)

(54) **Pelletalapú, nagy hatóanyag-tartalmú, ellenőrzött felszabadulású,
kálium-klorid-tartalmú gyógyszerkészítmény és eljárás ennek előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgya tableta vagy keményszelatin kapszula, amely legalább 70 tömeg% kálium-kloridot, 10–25 tömeg%, adott esetben nátrium-karboxi-metil-cellulózt tartalmazó mikrokristályos cellulózt, 0,1–0,5 tömeg% összetapadást gátló anyagot és 0,1–5,0 tömeg% hidrofobizáló szert tartalmazó, közel gömb alakú szemcséket (pelleteteket); e szemcsékre fel-

vitt, 3–10 tömeg% etil-akrilát-metil-metakrilát-kopolimert és/vagy ammónium-metakrilát-kopolimert, hidrofobizáló szert, talkumot és kívánt esetben színezéket tartalmazó bevonatot; kívánt esetben a bevonatra felvitt kálium-kloridot, illetve kívánt esetben a fenti összetételű bevonatlan kálium-klorid-szemcséket és további segédanyagokat tartalmaz.

Találmányunk pellet alapú, nagy hatóanyag-tartalmú, ellenőrzött felszabadulású, kálium-klorid-tartalmú gyógyszerkészítményekre és ennek előállítási eljárására vonatkozik. A találmányunk szerinti gyógyászati készítmény adagolási egységeként 500–1000 mg (6,7–13,4 meq K⁺) kálium-kloridot tartalmaz, bevont és részben bevonatlan pellet formájában

A „pellet” közel gömb alakú részecske.

A kálium-klorid a gyógyászatban régóta és elterjedten használatos különböző eredetű hypokalemia (káliumhiány) betegség kezelésére. Az orvosi gyakorlatban jellemzően per os (szájon keresztül), továbbá jellemzően nagy adagokban (1–6 g/nap) alkalmazzák (például Pharmindex kompendium 1995, MediMedia Információs Kft; Knoll, J.: Gyógyszer, Medicina könyvkiadó, Bp., 1983.; Gyógyszer Vademecum 1996, Első kötet, 706–708. o., Országos Gyógyszerészeti Intézet, Bp., 1996).

A kálium élő szervezetbe való bejuttatásának legrövidebbi és legelterjedtebb módja, hogy valamilyen jól oldódó sójából, vagy a sóból segédanyagok segítségével készített, gyorsan feloldódó tablettából vízzel oldatot készítenek és ezt itatják meg a beteggel.

Korszerűbb készítmények esetében a tabletta feloldódását úgy könnyítik meg, hogy úgynevezett pezsgőtablettát készítenek. Ilyen jellegű készítmények esetében a káliumion egyenletes adagolása a kezelő személyzet, a beteg megbízhatóságán és együttműködési képességén múlik.

A modern, úgynevezett nyújtott (retard) hatású készítmények azt a célt kívánják elérni, hogy az élő szervezet számára a káliumion fokozatosan és folyamatosan álljon rendelkezésre, vagyis a gyógyszerkészítményből a hatóanyag időben elnyújtva, csak 6–10 óra alatt szabaduljon fel.

A retard készítmények legegyszerűbb csoportját úgy készítik el, hogy kálium-klorid-tartalmú tablettát/drazsémagot készítenek és ezt vonják be valamilyen késleltetett kioldódást biztosító bevonattal (lásd például a HU 194 495B lajstromszámú magyar szabadalmi leírás, vagy az UK 1 340 921 lajstromszámú nagy-britanniai szabadalmi leírás).

Másik lehetőség az úgynevezett mátrix tabletta, amely esetében természetes, vagy mesterséges vázképző anyag segítségével a káliumsót mintegy bezárják és a hatóanyag-felszabadulás a sónak a vázrendszerben való feloldódása és abból való kidiffundálása által játszódik le. A hatóanyag kioldódása után a fel nem oldódó vázrendszer szivacszerűen visszamaradhat, esetenként nemkívánatos mellékhatásokat okozva.

Az ilyen, úgynevezett monodózisú készítmények hátránya, hogy a tabletta a gyomor/bélfalon megtapadhat és ezáltal a belőle felszabaduló kálium helyi nagy koncentrációja a gyomor/bélfalat igazgathatja, amely súlyosabb esetekben vérzést, fekélyt is okozhat [lásd például Issekutz: Gyógyszerrendelés, Medicina, Budapest (1975), 461. o.]. A viaszmatrixot tartalmazó (nem enteroszolvens) cukorbevonatú drazsékát lassú hatóanyag-leadású készítményként hozták forgalomba. A Physicians Desk Reference, Medical Economics Co.

Inc., N. Y., (1979), 794. oldalán leírtak szerint a viaszmatrixú készítménynél kevesebb bélsérülést tapasztaltak, mint az enteroszolvens kálium-klorid-készítményeknél, de felső gasztrointesztinális vérzést ennél a készítménynél is megfigyeltek. Az US 4 235 870 szabadalmi leírás szerint zsíralkoholokat és hidratált hidroxialkil cellulóz-étereket 2:1–4:1 arányban tartalmazó mátrixtabletták előállítását írják le, amelyekből a kálium-klorid az orális adagolást követően 5–10 óra alatt szabadul fel. Azonban ezek a készítmények sem deniztegrálódnak, hanem egyben maradnak, és így a gyomorbél traktusban magas helyi kálium-klorid-koncentrációt okozhat.

A HU 191 246 magyar szabadalmi leírásban hidrofób polimert (polivinil-butírált) tartalmazó kálium-klorid retard tabletta előállítását írják le. Ennél a készítménynél a magas helyi kálium-klorid-koncentráció kialakulásán kívül másik veszélyforrás, hogy – főleg több tabletta bevétele esetén – a lassú bélmozgású (idősebb) betegeknek a hatóanyag kioldódása után visszamaradó szivacsos mátrix a bélből nehezen ürül ki.

A gyógyszerkészítmények legkorszerűbb formája az úgynevezett multidózisú készítmény, amelynek sok (több száz, vagy akár ezer) apró adagolási egységet töltenek egy kapszulába, vagy belőlük préselnek gyorsan szételésztablettát.

Ezen gyógyszerforma előnyei:

- A hatóanyag-felszabadulás időben és – a sok apró, egymástól könnyen eltávolodó részecske miatt – a térben is elkülönülten játszódik le, és így módon például a kálium-klorid káros mellékhatásokat okozó, magas helyi koncentrációja elkerülhető.

- A multidózisú készítmények tartózkodási időeloszlása a gyomor-bél rendszerben kedvezőbb (elnyújtottabb), mint a monodózisú készítményeké.

- Szükség esetén a kapszula felbontható, és kiöntött szemcsék ételiszerekkel, folyadékkal keverve is beadhatók.

Az ismert kálium-klorid multidózisú készítményeket jellemzően úgy állítják elő, hogy durva szemcsés kristályt vonnak le a hatóanyag-felszabadulást (tulajdonképpen a só feloldódását) késleltető bevonattal (lásd például a HU 191 102B lajstromszámú magyar szabadalom, vagy a WO 86/04817 nemzetközi szabadalmi bejelentés).

Mivel gyógyászati célra csak megfelelő tisztaságú nyersanyagok használhatók, a kálium-kloridot is tisztítani szükséges. A tisztítás módja legelterjedtebben az átkristályosítás, ami által azonban a szemcseméret általában csökken, vagyis durva szemcséjű kristály előállítás nehézkes és költséges.

A kereskedelmi forgalomban kapható speciális, durva szemcsés kálium-klorid-kristály szemcsemérete jellemzően 0,3–0,5 mm, fajlagos felülete körülbelül 10–6 m²/kg (a kristályszemcse valódi sűrűsége 1,984 g/cm³ /Römpf Vegyészet lexikon, Műszaki könyvkiadó, Bp. 1982./). Ez azt jelenti, hogy a megfelelő kioldódási sebesség eléréséhez a kristály felületére nagy mennyiségű, mintegy 10–30 tömeg% bevonóanyagot

kell felvinni (lásd például az EP 052 075 lajstromszámú európai szabadalmi leírás). A nagy tömegben szokásos módon előállított kálium-klorid-kristályok ennél kisebb szemcseméretűek (értelemszerűen sokkal nagyobb fajlagos felületűek), így azokat gyakorlatilag lehetetlen elfogadható mennyiségű bevonószerezrel retardálni. A bevonat viszonylag nagy mennyisége miatt egyrészt a bevonás technikai megvalósítása bonyolult, másrészt a bevont szemcsék összetapadásra hajlamosak, és ezért speciális intézkedéseket kell alkalmazni a szemcsék összetapadásának meggátolására.

Az US 4 259 315 számú szabadalmi leírás szerint az átlagosan körülbelül 0,4 mm szemcseméretű kálium-klorid-kristályok bevonására az US 3 415 758 szabadalmi leírás szerinti, etil-cellulózzal ciklohexános közegben végzett mikrokapszulázási eljárás alkalmazását javasolják, majd a keményszelatin kapszulába töltött mikrokapszuláknak az emésztőnedvekben való egyenletes eloszlása érdekében a mikrokapszulákhoz 0,05–5,0% mennyiségben 10-nél nagyobb HLB értékű, tehát hidrophil felületaktív anyag hozzáadását javasolják. A kristályos kálium-klorid viszonylag kis szemcsemérete miatt a bevonat mennyiségének körülbelül 20%-nak kell lennie, és a mikrokapszulázási eljárás során nagy mennyiségű, környezetszennyező ciklohexánt is kell alkalmazni.

A WO 86/04817 szabadalmi bejelentésben körülbelül 0,3–0,5 mm közötti méretű kálium-klorid-kristályok fluidizációs porlasztásos eljárással történő bevonását írják le etil-cellulóz és hidroxipropil-cellulóz 3:1–30:1 tömegarányú keverékének kloroform/metilalkoholos oldatát alkalmazva. A bevonóanyagok szükséges mennyisége 9,5–18 tömeg%. A bevont kristályokat szokásos tablettázási segédanyagokkal keverve gyorsan szétteső tablettákat állítanak elő, amelyek orális adagolás után a gyomor-bél rendszerben nagyszámú, a gyomor-bél tartalmában egyenletesen eloszló, a kálium-kloridot lassan leadó részecskékre esnek szét, és így módon a helyi magas kálium-klorid-koncentráció kialakulása elkerülhető, illetve a gyógyszerforma kiürülése biztosítható. A készítmény gyártásánál azonban jelentős problémát jelent a bevonásnál felhasznált nagy mennyiségű szerves oldószer (kloroform/metilalkohol) megsemmisítése.

A környezetszennyezési problémák kiküszöbölését a vizes polimerdiszperziók alkalmazásával lehet elérni. A EPA 52 075 szabadalmi bejelentés szerint akrilsav-etilészter és metakrilsav-metilészter 70:30 arányú kopolimere vizes diszperziójának (amelyet a Röhm cég Eudragit NE 30D márkanéven forgalmaz), és etil-cellulóz vizes diszperziójának (amelyet az FMC cég Aquacoat ECD-30 márkanéven forgalmaz) 2,5:1–5:1 arányú keverékét jó eredménnyel lehet alkalmazni kálium-klorid-kristályok bevonására. A 0,3–0,8 mm szemcseméretű kristályok esetén a megfelelő kioldódás eléréséhez azonban több mint 25% bevonóanyag felhasználására van szükség, ami a készítmény előállítását jelentősen megnehezíti és megrágtja.

A korszerű követelményeknek minden szempontból megfelelő kálium-klorid-tartalmú készítmények az

irodalomból nem ismertek. A kálium-kloriddal végzett terápiás kezelés egyre szélesebb körű alkalmazása terápiás szempontból optimális, gazdaságosan és a környezetet nem károsító módon előállítható kálium-klorid-tartalmú nyújtott hatású készítményeket igényel.

Találmányunk célkitűzése az alábbi követelményeknek megfelelő kálium-klorid-tartalmú készítmény fejlesztése:

- a nagy alkalmazó dózis miatt magas hatóanyag-tartalom és kis segédanyag (bevonat)-tartalom;
- az egyenletes hatóanyag vérkoncentráció tartós biztosítása céljából nyújtott hatás;
- a nyálkahártyát károsító gastrointesztinális mellékhatások csökkentése céljából multidózisú forma és a gyomorbéltartalomban gyorsan eloszló hidrophil felületű szemcsék kialakítása;
- a bevonat mennyiségének csökkentése céljából kis fajlagos felület, tömör szemcse és sima felület.

A találmányunk szerint kifejlesztendő készítménynek továbbá az alábbi követelményeket kell kielégítenie:

- a készítmény szemcséi az előállítás folyamán és az alkalmazás során ne tapadjanak össze;
 - a bevonandó szemcsék szemcseméret-eloszlása egyenletes legyen,
 - a szemcsék kis porozitásúak legyenek;
 - a bevonószert ne tartalmazzon környezetkárosító (például klórtartalmú) oldószereket.
- A fenti célkitűzést a találmányunk szerinti készítmény és eljárás segítségével oldjuk meg.

Találmányunk lényege, hogy az 500–1000 mg kálium-klorid-hatóanyagot tartalmazó, szabályozott hatóanyag-felszabadulást, tablettá vagy keményszelatin kapszula alakjában levő multidózisú gyógyszerkészítményt úgynevezett „pelletformulálás” és bevonás segítségével állítjuk elő.

A jelen szabadalmi leírásban használt „pellet” kifejezésen olyan speciális granulátum értendő, amelyet néhány tízed mm-től néhány mm-ig terjedő (általában 0,5–2,0 mm) szemcseméret, kis méretszórás, közel gömb alak, kisfelületű érdesség és a préselvényeket megközelítő szemcsetömörség jellemez.

A találmány tárgya tablettá vagy keményszelatin kapszula, amely legalább 70 tömeg% kálium-kloridot, 10–25 tömeg%, adott esetben nátrium-karboxi-metilcellulózt tartalmazó mikrokristályos cellulózt, 0,1–0,5 tömeg% összetapadást gátló anyagot és 0,1–5,0 tömeg% hidrofobizáló szert tartalmazó, közel gömb alakú szemcséket (pelleteket); e szemcsékre felvitt, 3–10 tömeg% etil-akrilát-metil-metakrilát-kopolimert és/vagy ammónium-metakrilát-kopolimert, hidrofobizáló szert, talkumot és kívánt esetben színezéket tartalmazó bevonatot; kívánt esetben a bevonatra felvitt kálium-kloridot, illetve kívánt esetben a fenti összetételű bevonatlan kálium-klorid-szemcséket és további segédanyagokat tartalmaz.

A találmány tárgya továbbá eljárás gyógyászati készítmény előállítására oly módon, hogy kálium-kloridot 0,1–0,5 tömeg% összetapadást gátló anyaggal és 10–25 tömeg%, adott esetben nátrium-karboxi-metil-

cellulózt tartalmazó mikrokristályos cellulózzal homogenizálunk; a homogenizátumot kálium-klorid 15–20 tömeg%-os vizes oldatával, majd 0,5–5 tömeg%-ra hígított vizes hidrofobizáló szerrel, végül vízzel szemcsékké (pelletekké) alakítjuk; a szemcséket szárítjuk; filmképző anyagként etil-akrilát-metil-metakrilát-kopolimer és/vagy ammónium-metakrilát-kopolimer vizes diszperzióját, hidrofobizáló szert, 5–35 tömeg% kis szénatomszámú alkoholt, talkumot és kívánt esetben színezéket tartalmazó bevonó folyadékkal bevonjuk; a bevonó szemcsék felületére kálium-kloridot viszunk fel; kívánt esetben az ily módon bevonó szemcséket kálium-kloriddal, illetve bevonatlan fenti összetételű kálium-klorid-szemcsékkel és szokásos segédanyagokkal vagy ezekből készült granulátumokkal összekeverjük és tablettává préseljük vagy keményszelatin kapszulákba töltjük.

Eljárásunk különösen előnyösen kiviteli alakja szerint oly módon járunk el, hogy a kálium-kloridot 0,1–0,3 tömeg% kolloid szilícium-dioxiddal összekeverjük; a keveréket 90%-ban 100 µm szemcseméretnél kisebb szemcsékké őröljük; az őrleményt 10–25 tömeg% mikrokristályos cellulózzal homogenizáljuk; a homogenizátumot előbb 5–15 tömeg% 20 tömeg%-os vizes kálium-klorid-oldattal, majd 0,3–0,7 tömeg% 1,5–2,5 tömeg%-os vizes dimetil-polisziloxán-diszperzióval nedvesítjük; kívánt esetben vizet porlasztunk rá; a kapott szemcséket (pelleteket) szárítjuk; a 0,8–1,6 mm közötti szemcse nagyságú szemcséket elkülönítjük; a kapott pelleteket 4–6 tömeg% 35%-os vizes etil-akrilát-metil-metakrilát-diszperziót, 5–35 tömeg% etil-alkoholt, 0,5–1,0 tömeg% talkumot, 0,2–1,0 tömeg% dimetil-polisziloxánt és 0,01–0,1 tömeg% színezéket tartalmazó bevonó folyadékkal bevonjuk; majd a bevonó szemcsék felületére vizes kálium-klorid-oldat felhasználásával 0,5–2,0 tömeg% kálium-kloridot viszunk fel.

Találmányunk értelmében összetapadást gátló anyagként e célra szokásos anyagokat, például szilícium-dioxidot, talkumot, magnézium-sztearátot, előnyösen szilícium-dioxidot alkalmazhatunk.

Hidrofobizáló szerként dimetil-polisziloxánt, magnézium-sztearátot, kalcium-sztearátot, hidrogénezett növényi olajokat, előnyösen dimetil-polisziloxánt alkalmazhatunk.

Mikrokristályos cellulóz helyett nátrium-karboximetil-cellulózt is tartalmazó mikrokristályos cellulózt is alkalmazhatunk.

A készítmény fő tömegét (több mint 80%-át) 0,5–2,0 mm közötti szemcseméretű, a hatóanyag szabályozott leadását biztosító bevonattal ellátott, közel gömb alakú kálium-klorid-pelletek alkotják. A pelletekben a kálium-klorid elemi szemcséinek mérete 90 tömeg%-ban 100 µm-nél kisebb, a mikrokristályos cellulóz elemi szemcséinek mérete 90 tömeg%-ban 50 µm-nél kisebb, a kolloid szilícium-dioxid elemi szemcséinek mérete 1 µm-nél kisebb, a dimetil-polisziloxán-folyadék (célszerűen vizes emulzió). A pelletek bevonata filmképző anyagként etil-akrilát-metil-metakrilát kopolimert és/vagy ammónium-metakrilát-kopolimert, további segédanyagként talkumot és hidrofobizáló szert, előnyösen dimetil-polisziloxánt tartalmaz.

A készítmény a fentiek szerinti, a kálium-klorid ellenőrzött hatóanyag-leadását biztosító bevonó pelletek mellett, bevonattal el nem látott pelleteket, illetve egyéb, az orális gyógyszerkészítmények előállításánál alkalmazható segédanyagokat (például magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz, stb.) is tartalmazhat, amelyek a pelletek keményszelatin kapszulába való töltését, vagy tabletázhatóságát segítik elő.

Az irodalom szerint a szerves sóknál sokkal könnyebben plasztifikálható szerves molekulából készített pelletek hatóanyag-tartalma az 50 tömeg%-ot nem haladja meg [lásd például Capes, C. E.: Particle Size Enlargement, Elsevier Scientific Publ. Co., Amsterdam, (1980); Ghebre-Sellasie, I.: Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker Inc., N. Y. Basel, (1989.)]. Fentiek alapján meglepő az a találmányunk szerinti felismerés, hogy a nemplasztikus viselkedési kálium-kloridból 70 tömeg%-nál magasabb hatóanyag-tartalmú pelletek állíthatók elő.

Azt találtuk, hogy minél finomabb szemcséjük a pelletgyártás kiindulási anyagai, annál simább felületű, tömörebb és egyenletesebb szemcseméret-eloszlású pelletek állíthatók elő. Ezért a kálium-klorid aprítására van szükség. Mivel a kálium-klorid csomósodásra erősen hajlamos, őrlés előtt az őrlés megkönnyítése, valamint az őrölt szemcsék újabb nagymértékű összetapadásának megakadályozása céljából összetapadást gátló anyagot célszerű hozzáadni. E célra előnyösen kolloidális szemcseméretű szilícium-dioxidot alkalmazhatunk (például Aerosil 200, gyártó cég: Degussa, Németország). A kolloid szilícium-dioxid mennyisége általában 0,1–0,5 tömeg%, előnyösen 0,1–0,2 tömeg%.

Az őrölt kálium-kloridot ezután alkalmas berendezésben szintén finom szemcseméretű mikrokristályos cellulózzal homogenizáljuk. E célra például Avicel PH 105-t (FMC Corp.) alkalmazhatunk. A mikrokristályos cellulózt önmagában vagy nátrium-karboxi-metil-cellulózzal képezett keverék (Avicel CL-611 vagy Avicel RC-581) formájában is használhatjuk. A homogenizálást e célra szokásos berendezésekben (például nagysebességű gyűrőgép vagy centrífugáldizációs granuláló-berendezés) végezhetjük el. A homogenizátumot ezután kálium-klorid tömény, előnyösen 15–25 tömeg%-os, előnyösen 20 tömeg%-os oldatával megnedvesítjük, és utána hidrofobizáló szerrel továbbnedvesítjük. Hidrofobizáló szerként előnyösen dimetil-polisziloxán emulziót, különösen 0,5–5,0 tömeg%-ra hígított dimetil-polisziloxán-emulziót (például Pharsil E 1049; Wacker Chemie) alkalmazhatunk.

A pelletgyártás további szakaszában többféleképpen járhatunk el. Az egyik eljárás szerint alkalmas berendezésben extrudáljuk, másik berendezésben gömbölyítjük (szferonizáljuk), majd egy harmadik berendezésben megszáritjuk. Másik eljárás szerint a szemcséképzést és a szárítást az eredeti berendezésben végezzük el. Alternatív módon az eljárást az 1. berendezésben kezdjük el, majd a szárítás előtt a 2. berendezésre váltunk át.

Ismeretes, hogy a pelletgyártás során megfelelő nedvességi állapotot kell elérni, amikor a pelletek kialakulása megkezdődik, illetve a szemcseméret növekedése fo-

lyik. Meglepő módon azt találtuk, hogy a tömény kálium-klorid-oldat alkalmazása esetén a plasztifikálható állapot (pelletformulálás) eléréséhez kevesebb folyadékra van szükség, mint tiszta víz alkalmazása esetén, illetve tömény kálium-klorid-oldat felhasználásakor kisebb porozitású és felületi érdességű, tömörebb, nagyobb szilárdságú pelletet nyerünk. Anélkül, hogy találmányunkat a fenti bonyolult jelenség magyarázatára korlátoznánk, feltehetően az alábbi folyamat játszódik le. Mivel a kálium-klorid vízben nagymértékben oldódik, a pelletgyártás során alkalmazott víz a kálium-klorid egy részét feloldja. Ez az oldódási folyamat nem kézben tartható és a nedves szemcsehalmoz konszisztenciájának ellenőrizhetetlen időbeli változásával jár. Telített, vagy közel telített kálium-klorid-oldattal végezve a szemcsehalmoz nedvesítését, a pelletformulálás szempontjából alapvetően fontosnak tekinthető folyadék – szilárd anyag arányt ilyen oldódási folyamat nem befolyásolja.

Víz használatakor a másik kedvezőtlen jelenség, hogy a szárítás során a felületre kerülő, ellenőrizhetetlen koncentrációjú oldatból véletlenszerű méretű és mennyiségű kristályok maradnak vissza, amelyek egy része lekopik, poros terméket eredményez, ami a (későbbiekben részletezett) bevonat retardáló hatását előnytelenül befolyásolja. A szemcse felületének simaságát, illetve a bevonást kedvezőtlenül befolyásoló kristályok mennyisége a kálium-klorid-oldat alkalmazása esetén – a folyadék kisebb mennyisége és nagyobb helyi koncentrációja miatt – lényegesen kisebb. A tömény, vagy közel telített kálium-klorid-oldat formuláló folyadékként való alkalmazásának további, könnyen belátható előnye, hogy a kálium-klorid-kristályok szárítás során a pellet pórusaiban maradnak vissza és azokat részben kitöltik.

A pelletformulálás során a növekedési és gömbölyödési fázisban ugyanis a pelletkezdemények pórusait folyadék kell, hogy kitöltse (ez teszi lehetővé a formulálást). A folyadék a folyamat (tömörödés, növekedés, gömbölyödés) közben a részben a felületre kerül, de a nyers (nedves) szemcsék pórusaiban is benn marad, egészen a szárítás – ami szükségszerű a további feldolgozás szempontjából – kezdetéig. A szárítás során az eltávozott oldószer helye pórusként marad vissza a pelletben.

Kevesebb folyadékot és nem tiszta oldószert használva tömörebb, nagyobb kálium-klorid-tartalmú pelletet nyerünk.

A találmányunk szerinti eljárásnál olyan kálium-klorid-oldatot alkalmazunk, amelynek a koncentrációja a szobahőmérsékletre tartozó telítési koncentrációhoz [34,0 g kálium-klorid oldódik 100 g vízben 20 °C-on, ami 25,37 tömeg% oldatkonzentrációnak felel meg (Analitikai zsebkönyv, Műszaki Könyvkiadó, Bp., (1971)] közeli érték. A koncentráció azonban a műszaki problémák (például forrasztófej eltömődése) elkerülése céljából a fenti értéknél valamivel alacsonyabb. A találmányunk szerinti eljárásnál előnyösen körülbelül 15–20 tömeg%-os vizes kálium-klorid-oldatot alkalmazhatunk.

Találmányunk további alapja az a felismerés, hogy a szilikonemulzióknak a képződött pellet egyenletes szemcseméret-eloszlásának kialakulásában és a kívánt

szemcseméretű termékfrakció mennyiségének növelésében fontos szerepe van.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy a pelletezés legkritikusabb, a szemcseméret-növekedés sokszor robbanásszerűen bekövetkező fázisában szilikonemulzió beporlasztásával – hidrofobizálás – a folyamat lelassítható, a kézbentartathatóság növelhető, a szemcseméret-elosztás szórása csökkenthető és különösen a termékfrakció mennyisége jelentősen növelhető.

A szilikon-emulzió alkalmazásának a fentebb leírtakhoz képest másodlagos, de nem elhanyagolható előnye, hogy – mivel erősebben hidrofóbba teszi a szemcsefelületet – csökkenti a szemcsék falra való feltapadásának hajlamát, simítja a szemcsék felületét, és a későbbiekben segíti a bevonat megtapadását.

A pellet szárítását és méret szerinti frakcionálását az irodalomból ismert módszerekkel végezzük el.

A találmányunk szerinti eljárás következő lépésében a pellet szemcséket bevonjuk. A bevonási lépéssel biztosítjuk az elérni kívánt lassú hatóanyag-felszabadulási kinetikát.

A bevonás egyik módja szerint jól oldódó sók hatóanyag-felszabadulási sebességét valamilyen lipofil (hidrofób) bevonattal – amely lehet természetes, felszintetikus, vagy szintetikus zsír, keményített növényi olaj, viasz, viaszszármazék stb. – lassítják le.

Az ilyen eljárást például úgy végzik el, hogy a szervetlen só és a szilárd zsiradék keverékét a zsiradék olvadáspontja fölé melegítik, az olvadékban a sötét homogénen eloszlatják, a rendszert lehűtik és granulálják (például a 1 948 019 lajstromszámú Német Szövetségi Köztársaság szabadalom). Egy másik eljárás szerint a zsiradékot valamilyen oldószerben (például a kloroform, szén-tetraklorid) feloldják és ráporlasztják a szemcsére (például a HU 191 102B lajstromszámú magyar szabadalom).

A bevonás további ismert módja szerint valamilyen polimer filmet hoznak létre a szemcse felületén és ezáltal érik el a hatóanyag lassabb felszabadulását. A felszabadulási sebességet a hatóanyag filmen keresztüli diffúziós sebessége határozza meg.

A bevonatot létrehozhatják úgy, hogy a polimer szerves oldószerben, vagy oldószerek keverékében feloldják és ráporlasztják a szemcsék felületére. Ilyenkor az oldott állapotú, lánc alakú polimer részecskék laza gombolyag szerkezetűek és a film beszáradása során egymáshoz tapadva egy jó felületi fedettséget biztosító, egyenletes, tömör, jól záró bevonatot képeznek.

Ma már – a környezetvédelmi megfontolások előtérbe kerülése miatt – az ilyen, úgynevezett oldószeres bevonás mellett fokozott törekvés van az úgynevezett diszperziós bevonó rendszerek használatára, ezért a gyártók a jól ismert és bevált polimer filmképző rendszereiket vizes diszperziós formában is kifejlesztették. A tendencia a diszperziós bevonóanyagok alkalmazására egyértelmű és a bevonó diszperziók minősége is folyamatosan javul. A diszperziókban a polimer részecskék latex golyócskák formájában vannak és a bevonás során ezen golyócskák között kell összekapcsolódni. Könnyen belátható, hogy az ilyen bevonat kevésbé tömör és ezért elméleti okokból is mindig igaz marad, hogy a diszperziós formájú bevonó

1 folyadékokból többet kell felhasználni mint a megfelelő oldószeres formában azonos retardáló hatás eléréséhez, valamint nagyobb a veszélye továbbá az úgynevezett „narancshéj” szerkezetű bevonatok kialakulásának. Az elmondottak részletes kifejtését lásd például a Cole, G., Hogan, J., Aulton, M., Pharmaceutical Coating Technology c. műben.

Találmányunk további alapja az a felismerés, hogy megfelelő összetételű bevonó folyadék alkalmazásával a fenti két rendszer előnyei egyesíthetők.

Találmányunk fent említett jellemző ismérve szerint etil-akrilát-metil-metakrilát-kopolimer és/vagy ammónium-metakrilát-kopolimer kereskedelmi forgalomban beszerezhető, szokásos gyógyszeripari segédanyagokat (talkum, dimetil-polisziloxán, adott esetben színezékek, stb.) tartalmazó vizes diszperziójához 5–35 tömeg% mennyiségben kis szénatomszámú alkoholt keverünk. Kis szénatomszámú alkoholként 1–3 szénatomos egyenes- vagy elágazó láncú alkoholokat, előnyösen etil-alkoholt, izopropil-alkoholt vagy etil-alkoholt és izopropil-alkohol elegyét alkalmazhatjuk. Azt találtuk, hogy ezáltal a bevonó diszperzió viselkedését kedvező módon megváltoztatjuk. Ez a felismerés annál is meglepőbb, mivel a gyártó cégek szerves oldószereknek diszperziós bevonó anyagokhoz történő hozzákeverését a polimer kicsapódásának veszélye miatt tiltják. A talál-
mányunk szerinti eljárásnál használt speciális víz-alkohol arány esetében ugyanis a polimer kicsapódása a felhasználás során egyáltalán nem következik be, az eljárás során túlnyomórészt vizet párologtatunk el, ugyanakkor a bevonat kialakulása és a száraz bevonat minősége, valamint mennyisége a tiszta oldószeres eljárással készített bevonathoz hasonló.

A találmányunk szerinti eljárásnál felhasznált fő filmképző komponens valamely e célra használatos etil-akrilát-metakrilát-kopolimer és/vagy ammónium-metakrilát-kopolimer. Különösen előnyösen alkalmazhatjuk a Röhm Pharma cég által gyártott, Eudragit^R néven forgalomba hozott termékeket. Előnyösen használhatjuk a gyártó cégnek az alábbi három formában forgalomba hozott termékeit: száraz por vagy granula; izopropil-alkohollal vagy izopropil-alkohol és aceton keverékével képezett oldat; vagy vizes diszperzió.

Találmányunk célkitűzése, hogy a szerves oldószeres bevonattal nyert vagy azt megközelítő nyújtott hatóanyag-kioldódást vizes diszperziós bevonószer alkalmazásával elérjük. A fenti célkitűzést oly módon oldjuk meg, hogy a vizes polimer diszperzióhoz 5–35 tömeg% mennyiségben kis szénatomszámú alkoholt, előnyösen etil-alkoholt és/vagy izopropil-alkoholt keverünk.

A viszonylag kis mennyiségű etil-alkohol, illetve izopropil-alkohol hatására a polimer mintegy átmeneti állapotot képez a diszperziós és a szerves oldószeres rendszer között. Megjelenése továbbra is olyan, mint a diszperzióé (fehér, tejszerű) azonban viselkedése közelít az oldószeres rendszerhez, mivel az etil-alkohol, illetve izopropil-alkohol részben oldja a latex micellák felületén lévő polimer részecskéket, ezáltal megkönnyíti azok összeolvadását, amikor a bevonandó szemcse felületén egymással érintkeznek.

Ezen túlmenően az etil-alkoholnak, illetve izopropil-alkoholnak két további fontos szerepe is van: egyrészt megkönnyíti a bevonatban használt, rosszul nedvesítő porok (talkum, szilícium-dioxid) szuszpendálását, ami közismerten sok technikai problémát okoz a szuszpenziós/diszperziós bevonó rendszerek elkészítésénél, másrészt javítja a diszperzió porlaszthatóságát (apróbb cseppek keletkeznek, ezért a bevonat egyenletesebb), mivel csökkenti a vizes rendszer felületi feszültségét.

A találmányunk szerint előállított pelletek (szemcsék) igen előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek. A pellet porozitása kicsi, tömörek, felületük egyenletes és sima, a szemcsék viszonylag hidrofóbok, méreteloszlástartományuk egyenletes, fajlagos felületük a kristályokénál lényegesen kedvezőbb és bevonatuk a fentiekben részletezett előnyös tulajdonságokat mutatja. Ezért hozzávetőlegesen azonos mennyiségű bevonat (illetve polimer film) esetében a találmányunk szerint előállított termékből a kioldódott hatóanyag mennyisége szignifikáns mértékben alacsonyabb az ismert termékből kioldódott kálium-klorid mennyiségénél. Az összehasonlító kísérlet eredményeit az 1. táblázatban hasonlítjuk össze. Referens anyagként a Röhm Pharma cég INFO 2.4 számú prospektusának 3. számú ábráján feltüntetett adatoknak tekintjük.

1. táblázat

Kálium-klorid-hatóanyag felszabadulása

Polimer (tömeg%)	Hatóanyag felszabadulás (%)			
	Talál- mány szerinti termék		Referens anyag	
	2 óra	4 óra	2 óra	4 óra
5	36	81	94	100
5,5	32	75		
6	24	65	85	99
7			75	96
8			67	93

A fenti táblázatból látható, hogy a találmányunk szerinti készítményből körülbelül 2 óra alatt kioldódott hatóanyag mennyisége a referenciatermékből kioldódott kálium-klorid mennyiségének csupán körülbelül 25–40%-a.

A találmány szerinti diszperziós-oldószeres bevonó kompozíciónak a készítmény stabilitása szempontjából nagy jelentőségű és meglepő előnye, hogy a szemcsék felületén kialakított film a bevonás művelete után gyorsan, néhány nap alatt eléri végső, a készítmény megtervezésekor megkívánt tulajdonságát, anélkül, hogy valamilyen utókezelést (például hőn tartás) kellene alkalmazni. Ez egyben azt jelenti, hogy a bevonat nem „öregszik”, a készítmény kioldódási profilja a gyártás után – jelen ismereteink szerint – legalább 3 évig időben nem változik.

Nagyon fontos feladat a szemcsék összetapadásának meggátlása, egyrészt a gyártás során, másrészt a gyomorban, amelyet találmányunk szerint úgy érünk

el, hogy a bevont szemcsék felületére kálium-kloridot viszünk fel, célszerűen tömény kálium-klorid-oldat porlasztásával. Így meggátoljuk a polimerrel bevont szemcsék összetapadását (az összeragadási tendencia az alkalmazott talkum és szilícium-dioxid ellenére is jelentős mértékű), másrészt elérjük, hogy a bevont szemcsék felülete hidrofíllé válik, ezáltal vizes közegben – így például gyomorban – jól nedvesednek és nem ragadnak egymáshoz. A szemcséfelületre felvitt kálium-klorid mennyisége a teljes hatóanyag-tartalom 0,5–5,0%-a, amely a kioldódási sebességet ezáltal lényegesen nem befolyásolja.

A szakirodalomban leírták, hogy ilyen célra felületaktív anyagokat alkalmaznak, melyeknek azonban egyéb, esetleges nem kívánatos hatásai is lehetnek (a hatóanyag-kioldódás és -felszívódás befolyásolása, esetleges ízproblémák, habképződés a gyomorban, stb.). A találmányunk szerinti eljárás esetén, mivel a szemcsék felületére felvitt anyag megegyezik a hatóanyaggal, mennyisége azonban a teljes hatóanyag-mennyiséghez képest elenyésző, semmilyen kedvezőtlen hatással nem kell számolni.

A találmány szerinti megoldás tehát alapvetően eltér mind a HU 194 495B lajstromszámú magyar szabadalomban leírtaktól, amelyben a vízoldható anyagot a szemcsé (ott tablettamag) bevonatába építik bele, a kioldódási sebesség befolyásolása céljából (pórusos bevonat kialakítása), mind az US 4 259 315 lajstromszámú USA szabadalomtól, amelyben felületaktív anyagot alkalmaznak az összetapadás meggátolására.

Mivel a találmányunk szerinti eljárás szerint az összetapadást a hatóanyag leírt módon történő alkalmazásával oldjuk meg, a pelleték hatóanyag-tartalma tovább növekszik.

Találmányunk nem csupán egy adott típusú kioldódási profillal jellemezhető kálium-klorid-készítmény előállítására vonatkozik, hanem ezen túlmenően mód van a kioldódási profilnak a formulálási eljárás bármely pontján történő befolyásolására.

Találmányunk különösen előnyös kiviteli alakja szerint a bevont kálium-klorid-pelleteket a további feldolgozás (kapszulázás, tablettázás) előtt kívánt arányban kálium-klorid-tartalmú bevonatlan szemcsékkel keverjük. Ezáltal különböző hatóanyag-felszabadulási sebességgel rendelkező gyógyszerkészítmények igen egyszerű és kényelmes előállítására nyílik lehetőség, akár adott típusú, például nullad- vagy elsőrendű hatóanyag-felszabadulási kinetikájú készítmények előállítására.

Az alábbiakban a találmány szerinti ellenőrzött hatóanyag-felszabadulású pellet-alapú kálium-klorid-készítmények előállításának további részleteit ismertetjük anélkül, hogy az oltalmi kört ezekre a példákra korlátoznánk.

1. példa

(Kapszulába töltött bevont és bevonatlan pelletet tartalmazó készítmény, a pellet előállítása és bevonása laboratóriumi méretű centrifugálfluidizációs granulálóberendezésben történik).

Nyersanyag-előkészítés:

14,97 g gyógyszeripari minőségű kálium-kloridot félüzemi méretű gyógyszeripari örvényáramú granulálóberendezésben (például Lödige FM50.Iz típus) 5 percig előaprítunk, 0,03 kg Aerosil 200-at adunk hozzá, majd 10 percig homogenizáljuk. Ezután verőcsapos malommal (például Alpine 160Z típus) 90 tömeg%-ban 100 µm alá aprítjuk. Erre az anyagra a továbbiakban mint „kálium-klorid-előkeverék” hivatkozunk.

Pelletformulálás:

255 g a fenti leírt módon elkészített kálium-klorid-előkeveréket 45 g Avicel PH 105-tel homogenizálunk, laboratóriumi méretű centrifugálfluidizációs granulálóban 150 g, 20 tömeg% koncentrációjú kálium-klorid-oldattal, majd 50 g, desztillált vízzel 2 tömeg%-ra hígított szilikonemulzióval (E2 típus, 35% számú a. tart., gyártó: Wacker Chemie), végül körülbelül 35 g desztillált vízzel granulálunk és pelletszemcsékké formálunk. A nedves szemcséket ugyanebben a berendezésben megszáritjuk, majd a terméket 0,8 és 1,6 mm-es szitán szítáljuk. A pelletgyártás terméke körülbelül 150–200 g, 0,8–1,6 mm közötti szemcse (továbbiakban „pelletmag”), ezért a pelletgyártást legalább 3-szor megismételjük. A bevonáshoz csak a pelletmagfrakciót (0,8–1,6 mm közötti szemcséket) használjuk fel.

Pelletbevonás:

400 g pelletmagot laboratóriumi méretű centrifugálfluidizációs granulálóban 180 g bevonó diszperzióval a szakirodalomból ismert módon bevonunk.

A bevonó diszperziót az alábbiak szerint állítjuk elő:

38,214 g desztillált vízben feloldunk 0,036 g színezéket (például Ariavit indigocarmine-t), hozzáadunk 18,000 g 96%-os etil-alkoholt, elkeverünk benne 3,204 g talkumot, hozzáadunk további 42,375 g desztillált vizet, 6,171 g 35%-os szilikonemulziót, 72,000 g 30%-os Eudragit NE 30 D diszperziót.

A polimer diszperzió felvitele után a bevont szemcsék felületére felviszünk 38,2 g 20 tömeg% koncentrációjú kálium-klorid-oldatot.

A bevont pellet kioldódási eredményei:

(Vizsgálati módszer: 900 ml 37 °C-os desztillált vízben 750 mg bevont pellet, USP-nek megfelelő kioldódásivizsgáló berendezés forgó kosárral, klorid-meghatározás ezüst-nitrátos titrálással, potenciometrikus végpontjelzéssel). 1 óra: 11%, 2 óra: 27%, 4 óra: 52%, 6 óra: 72%, 8 óra: 85%.

Pellethomogenizálás:

A kívánt kioldódási sebesség eléréséhez 82:18 tömegarányban homogenizálunk bevont pelletet és pelletmagot, majd a homogenizátumból 750 mg-os adagokat kapszulába töltünk.

Kioldódási eredmények:

(Vizsgálati módszer: lásd mint fenti, csak 1-1 kapszulát vizsgálunk).

1 óra: 30%, 2 óra: 43%, 4 óra: 64%, 6 óra: 79%, 8 óra: 89%, 10 óra: 95%.

2. példa

(Kapszulába töltött bevont és bevonatlan pelletet tartalmazó készítmény, a pellet előállítása és bevonása fél-

üzemi méretű centrifugálfluidizációs granulálóberendezésben történik).

Nyersanyag-előkészítés:

A kálium-klorid-előkeveréket az 1. példában leírtak szerint készítjük el.

Pelletformulálás:

7703,9 g kálium-klorid-előkeveréket 1359,5 g Avicel PH 105-tel homogenizálunk, félüzemi méretű centrifugálfluidizációs granulálóban (Glatt GPCG 5 típus) 4531,8 g 20 tömeg% koncentrációjú kálium-klorid-oldattal, majd 1510,5 g, desztillált vízzel 2 tömeg%-ra hígított szilikonemulzióval (E2 típus, 35% számú a. tart., gyártó: Wacker Chemie), végül 266–925 g desztillált vízzel granulálunk és pelletszemcsékké formálunk. A nedves szemcséket ugyanebben a berendezésben megszáritjuk, majd a terméket 0,8 és 1,6 mm-es szitán megsztatjuk. A pelletgyártás terméke körülbelül 6–7 kg.

0,8–1,6 mm közötti szemcse (ezt a továbbiakban pelletmagnak nevezzük), ezért a pelletgyártást legalább 2-szer megismételjük. A bevonáshoz csak a pelletmagfrakciót (0,8–1,6 mm közötti szemcséket) használjuk fel.

Pelletbevonás:

10 kg pelletmagot félüzemi méretű centrifugálfluidizációs granulálóban (például Glatt GPCG 5 típus) 4887 g bevonó diszperzióval a szakirodalomból ismert módon bevonunk. A bevonó diszperziót az alábbiak szerint állítjuk elő: 500 g desztillált vízben feloldunk 1 g színezéket (például Ariavit indigocarmine-t), hozzáadunk 488,69 g, 96%-os etil-alkoholt, elkeverünk benne 86,99 g talkumot, hozzáadunk további 1000 g desztillált vizet, 167,55 g 35%-os szilikonemulziót, 1954,75 g, 30%-os Eudragit NE 30 D diszperziót és kiegészítjük 4887 g-ra desztillált vízzel.

A polimer diszperzió felvitele után a bevont szemcsék felületére felviszünk 955 g 20 tömeg% koncentrációjú kálium-klorid-oldatot.

A bevont pellet kioldódási eredményei:

(Vizsgálati módszer: lásd az 1. példában)

1 óra: 1%, 2 óra: 4%, 4 óra: 31%, 6 óra: 50%, 8 óra: 68%.

Pellethomogenizálás:

A kívánt kioldódási sebesség eléréséhez 80:20 tömegarányban homogenizálunk bevont pelletet és pelletmagot, majd a homogenizátumból 750 mg-os adagokat kapszulába töltünk.

A pellethomogenizátum kioldódási eredményei:

(Vizsgálati módszer: lásd az 1. példában).

1 óra: 20%, 2 óra: 25%, 4 óra: 43%, 6 óra: 58%, 8 óra: 71%, 10 óra: 81%.

3. példa

(Kapszulába töltött bevont és bevonatlan pelletet tartalmazó készítmény, a pellet előállítása és bevonása üzemi méretű centrifugálfluidizációs granulálóberendezésben történik).

Nyersanyag-előkészítés:

174,65 kg gyógyszeripari minőségű kálium-kloridot üzemi méretű gyógyszeripari örvényáramú granulálóberendezésben (például Diosna A400 típus) 5 percig előapritunk, 0,35 kg. Aerosil 200-at adunk hozzá, majd 10 per-

cig homogenizáljuk. Ezután verőcsapos malommal (Alpine típus) 90%-ban 100 µm alá aprítjuk. Erre az anyagra a továbbiakban „kálium-klorid-előkeverék” néven hivatkozunk.

5 Pelletformulálás:

85 kg kálium-klorid-előkeveréket 15 kg Avicel PH 105-tel homogenizálunk, üzemi méretű centrifugálfluidizációs granulálóban (például Glatt GPCG 200 típus) 50 kg, 20 tömeg% koncentrációjú kálium-klorid-oldattal, majd 16,6 kg, 2 tömeg%-ra hígított Pharsil E 1049 szilikonemulzióval, végül körülbelül 10 kg desztillált vízzel granulálunk és pellet szemcsékké formáljuk. A nedves szemcséket ugyanebben a berendezésben megszáritjuk, majd a terméket 0,8 és 1,6 mm-es szitán megsztatjuk. A pelletgyártás terméke körülbelül 60–70 kg 0,8–1,6 mm közötti szemcse (a továbbiakban „pelletmag”) ezért a pelletgyártást legalább 3-szor megismételjük. A bevonáshoz csak a pelletmagfrakciót (0,8–1,6 mm közötti szemcséket) használjuk fel.

20 Pelletbevonás:

175 kg pelletmagot üzemi méretű centrifugálfluidizációs granulálóban (például Glatt GPCG 200 típus) 105 kg bevonó diszperzióval a szakirodalomból ismert módon bevonunk. A bevonó diszperziót az alábbiak szerint állítjuk elő: 36 kg desztillált vízben feloldunk 20,8 g színezéket (például Ariavit indigocarmine-t), hozzáadunk 10,27 kg, 96%-os etil-alkoholt, elkeverünk benne 1,84 kg talkumot, hozzáadunk 3,18 kg, 39%-os szilikonemulziót további 2 kg desztillált vizet, 41,38 kg, 30%-os Eudragit NE 30 D diszperziót és kiegészítjük 105 kg-ra desztillált vízzel.

A polimer diszperzió felvitele után a bevont szemcsék felületére 16,7 kg, 20 tömeg% koncentrációjú kálium-klorid-oldatot viszünk fel.

35 A bevont pellet kioldódási eredményei:

(Vizsgálati módszer: lásd az 1. példában)

1 óra: 2%, 2 óra: 24%, 4 óra: 65%, 6 óra: 84%.

Pellethomogenizálás:

A kívánt kioldódási sebesség eléréséhez 87:13 tömegarányban homogenizálunk bevont pelletet és pelletmagot, majd a homogenizátumból 750 mg-os adagokat kapszulába töltünk.

A pellet homogenizátum kioldódási eredményei:

(Vizsgálati módszer: lásd az 1. példában).

45 1 óra: 18%, 2 óra: 35%, 4 óra: 67%, 6 óra: 86%, 8 óra: 94%.

4. példa

(Kapszulába töltött bevont pelletet tartalmazó készítmény, a pellet előállítása laboratóriumi méretű extruderrel és szferonizálóval, megszáritása laboratóriumi méretű fluidizációs granuláló- és szárító berendezésben, bevonása laboratóriumi méretű bevonó üstben történik).

55 Nyersanyag-előkészítés:

A kálium-klorid-előkeveréket az 1. példában leírtak szerint készítjük el.

Pelletformulálás:

60 11,12 kg kálium-klorid-előkeverékhez 1,20 kg Avicel PH 105-t és 0,60 kg Avicel CL 611-t homogenizálunk

gyógyszeripari örvényáramú granulálóberendezésben (például Lödige FM50. Iz típus), majd 2,40 kg 20 tömeg% koncentrációjú kálium-klorid-oldattal és 0,54 kg desztillált vízzel 3,5 tömeg%-ra hígított szilikonemulzióval (E2 típus, gyártó cég Wacker Chemie) több részletben nedvesítjük és gyúrjuk. A nedves masszát csigás adagoló segítségével félüzemi méretű, belső görgős palástextruderbe adagoljuk (például Schüter PP85 típusú) és extrudáljuk.

A extrudált szálakból 2 kg-ot 300 mm átmérőjű félüzemi méretű szferonizálóba (például Schlüter RM300 típus, recézett tárcsa) teszünk és körülbelül 800 l/min fordulatszámmal kigömbölyítjük. A gömb alakú részecskékből egyszerre 4000 g-t laboratóriumi méretű fluidizációs granuláló- és szárító berendezésben megszáritunk, a száraz termékből kézi szita segítségével elválasztjuk az 1,2–1,6 mm-es frakciót és ezt használjuk fel a bevonáshoz.

Pelletbevonás:

1800 g pelletmagot laboratóriumi méretű bevonó üstben 1670 g bevonó diszperzióval a szakirodalomból ismert módon bevonunk. A bevonó diszperziót az alábbiak szerint állítjuk elő:

520,5 g desztillált vízben feloldunk 0,333 g színezéket (például Ariavit indigocarmine-t), hozzáadunk 7,26 g SE 2 típusú szilikonemulziót, 20,04 g Cirtoflex 2-t. Összekeverünk 1,67 g Aerosil 972-t és 103,54 g mikronizált talkumot, hozzáadunk 150,0 g 96%-os etil-alkoholt, majd az előző oldathoz adjuk további 98,657 g desztillált vízzel együtt. A kész, homogén oldathoz adunk 601,20 g Eudragit RS30D, majd 66,80 g Eudragit RL30D diszperziót és további 100 g desztillált vizet.

A bevont pelletből 750 mg-os adagokat kapszulába töltünk.

A kapszulázott bevont pellet kioldódási eredményei: (Vizsgálati módszer: lásd az 1. példában).

1 óra: 22%, 2 óra: 43%, 4 óra: 71%, 6 óra: 92%.

5. példa

(Kapszulába töltött bevont pelletet tartalmazó készítmény, a pellet előállítás laboratóriumi méretű „high-speed”-mixerrel, bevonása laboratóriumi méretű centrifugálfuidizációs granulálóberendezésben történik).

Nyersanyag előkészítése:

A kálium-klorid-előkeveréket az 1. példában leírtak szerint készítjük el.

Pelletformulálás:

913,25 g kálium-klorid-előkeveréket 150 g Avicel PH 105-tel homogenizálunk laboratóriumi méretű gyógyszeripari high-speed-mixer-ben (például Zanchetta Roto-Junior) 183,75 g, 20 tömeg% koncentrációjú kálium-klorid-oldattal, majd 76,75 g, 4,34 tömeg% hígított szilikonemulzióval, végül körülbelül 40 g desztillált vízzel granulálunk és pellet szemcsékké formálunk. A nedves szemcséket ugyanebben a berendezésben megszáritjuk,

majd a terméket 0,8 és 1,6 mm-es szitán szitáljuk. A pelletgyártás terméke körülbelül 600 g 0,8–1,6 mm közötti szemcse (ezt a továbbiakban „pelletmag”-nak nevezzük). A bevonáshoz csak a pelletmagfrakciót (0,8–1,6 mm közötti szemcséket) használjuk fel.

Pelletbevonás:

400 g pelletmag bevonása az 1. példában leírtak szerint történik. A bevont pelletből 750 mg-os adagokat kapszulába töltünk.

6. példa

(Bevont pelletet tartalmazó tablettakészítmény, a pellet előállítása laboratóriumi méretű extruderrel és szferonizálóval, megszáritása laboratóriumi méretű fluidizációs granuláló- és szárító berendezésben, bevonása laboratóriumi méretű bevonó üstben történik).

Nyersanyag előkészítés:

A kálium-klorid-előkeveréket az 1. példában leírtak szerint készítjük el.

Pelletformulálás:

12,75 kg kálium-klorid-előkeverékhez 1,50 kg Avicel PH 105-t és 0,75 kg Avicel CL 611-t homogenizálunk gyógyszeripari örvényáramú granulálóberendezésben (például Lödige FM50. Iz típus), majd 2,75 kg, 20 tömeg% koncentrációjú kálium-klorid-oldattal és 0,63 kg desztillált vízzel 3,5 tömeg%-ra hígított szilikonemulzióval több részletben nedvesítjük és gyúrjuk. A nedves masszát csigás adagoló segítségével félüzemi méretű, belső görgős palástextruderbe adagoljuk (például Schlüter PP85 típusú) és extrudáljuk. Az extrudált szálakból 2 kg-ot 300 mm átmérőjű félüzemi méretű szferonizálóba (például schlüter RM300 típus, recézett tárcsa) teszünk és körülbelül 800 l/min fordulatszámmal kigömbölyítjük. A gömb alakú részecskékből egyszerre 4000 g-t laboratóriumi méretű fluidizációs granuláló- és szárító berendezésben megszáritunk, a száraz termékből kézi szita segítségével elválasztjuk az 1,2–1,6 mm-es frakciót és ezt használjuk fel a bevonáshoz.

Pelletbevonás:

1850 g pelletmagot laboratóriumi méretű fluidizációs granuláló-, szárító- és bevonó berendezésben 1670 g bevonó diszperzióval a szakirodalomból ismert módon bevonunk. A bevonó diszperziót az alábbiak szerint állítjuk elő: 520,5 g desztillált vízben feloldunk 0,333 g színezéket (például Ariavit indigocarmine-t), hozzáadunk 14,52 g SE 2 típusú szilikonemulziót. Összekeverünk 1,67 g Aerosil 972-t és 103,54 g mikronizált talkumot, hozzáadunk 150,0 g 96%-os etil-alkoholt, majd az előző oldathoz adjuk további 111,437 g desztillált vízzel együtt. A kész, homogén oldathoz adunk 668,00 g Eudragit NE 30D diszperziót és további 100 g desztillált vizet.

Pellethomogenizálás tablettázás:

70:30 tömegarányban homogenizálunk bevont pelletet és Avicel PH 102-t és a homogenizátumból 15 mm átmérőjű, 1,3 g tömegű tablettákat préselünk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Tabletta vagy keményszselatin kapszula, amely legalább 70 tömeg% kálium-kloridot, 10–25 tömeg%, adott esetben nátrium-karboxi-metil-cellulózt tartalmazó mikrokristályos cellulózt, 0,1–0,5 tömeg% összetapadást gátló anyagot és 0,1–5,0 tömeg% hidrofobizáló szert tartalmazó, közel gömb alakú szemcséket (pelletteket); e szemcsékre felvitt, 3–10 tömeg% etil-akrilát-metil-metakrilát-kopolimert és/vagy ammónium-metakrilát-kopolimert, hidrofobizáló szert, talkumot és kívánt esetben színezéket tartalmazó bevonatot; kívánt esetben a bevonatra felvitt kálium-kloridot, illetve kívánt esetben a fenti összetételű bevonatlan kálium-klorid-szemcséket és további segédanyagokat tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy összetapadást gátló anyagként koloid szilícium-dioxidot tartalmaz.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy hidrofobizáló szerként dimetil-polisziloxánt tartalmaz.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a bevont szemcsék a poliakrilát bevonat felett a készítmény össztömegére vonatkoztatva 0,5–5,0 tömeg% kálium-kloridot tartalmaznak.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a bevonatlan és bevont szemcsék 75–86,3 tömeg% kálium-kloridot, 13,5–24,8 tömeg% mikrokristályos cellulózt, 0,1–0,5 tömeg% koloid szilícium-dioxidot és 0,1–5,0 tömeg% dimetil-polisziloxánt tartalmaznak.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a bevonat 2–10 tömeg% etil-akrilát-metil-metakrilát-kopolimert, 0,2–2,0 tömeg% talkumot és 0,1–5,0 tömeg% dimetil-polisziloxánt tartalmaz.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a szemcsék össztömegére vonatkoztatva 2,3–13 tömeg% bevonatot tartalmaz.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy 0,5–2,0 mm szemcseméretű szemcséket tartalmaz.

9. Eljárás az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kálium-kloridot 0,1–0,5 tömeg% összetapadást gátló anyaggal és 10–25 tömeg%, adott esetben nátrium-karboxi-metil-cellulózt tartalmazó mikrokristályos cellulózzal homogenizálunk; a homogenizátumot kálium-klorid 15–20 tömeg%-os vizes oldatával, majd 0,5–5 tömeg%-ra hígított vizes hidrofobizáló szerrel, végül vízzel szemcsékké (pellettekké) alakítjuk; a szemcséket szárítjuk; filmképző anyagként etil-akrilát-metil-metakrilát-kopolimer és/vagy ammónium-metakrilát-kopolimer vizes diszperzióját, hidrofobizáló szert, 5–35 tömeg% kis szénatomszámú alkoholt, talkumot és kívánt esetben színezéket tartalmazó bevonó folyadékkal bevonjuk; a bevont szemcsék felületére kálium-kloridot viszünk fel; kívánt esetben az ily módon bevont szemcséket kálium-kloriddal, illetve bevonatlan fenti összetételű kálium-klorid-szemcsékkel és szokásos segédanyagokkal vagy ezekből készült granulátumokkal összekeverjük és tablettává préseljük vagy keményszselatin kapszulákba töltjük.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy összetapadást gátló anyagként koloid szilícium-dioxidot alkalmazunk.

11. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hidrofobizáló szerként dimetil-polisziloxánt alkalmazunk.

12. A 9–11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a kálium-klorid és az összetapadást gátló anyag keverékét 90 tömeg%-ban 100 µm szemcseméretnél kisebb részecskékre aprítjuk.

13. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonó folyadék készítésénél etil-alkoholt, izopropil-alkoholt vagy ezek elegyét alkalmazzuk.

14. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevont szemcsék (pellettek) felületére vizes kálium-klorid-oldatot viszünk fel, előnyösen ráporlasztással.

15. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevont és bevonatlan szemcsék (pellettek) összekeverésénél segédanyagként mikrokristályos cellulózt vagy laktózt alkalmazunk.

16. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a kálium-kloridot 0,1–0,3 tömeg% koloid szilícium-dioxiddal összekeverjük; a keverékét 90%-ban 100 µm szemcseméretnél kisebb szemcsékké őröljük; az őrleményt 10–25 tömeg% mikrokristályos cellulózzal homogenizáljuk; a homogenizátumot előbb 5–15 tömeg% 20 tömeg%-os vizes kálium-klorid-oldattal, majd 0,3–0,7 tömeg% 1,5–2,5 tömeg%-os vizes dimetil-polisziloxán-diszperzióval nedvesítjük; kívánt esetben vizet porlasztunk rá; a kapott szemcséket (pelletteket) szárítjuk; a 0,8–1,6 mm közötti szemcsenagyságú szemcséket elkülönítjük; a kapott pelletteket 4–6 tömeg% 35 tömeg%-os vizes etil-akrilát-metil-metakrilát-diszperziót, 5–35 tömeg% etil-alkoholt, 0,5–1,0 tömeg% talkumot, 0,2–1,0 tömeg% dimetil-polisziloxánt és 0,01–0,1 tömeg% színezéket tartalmazó bevonó folyadékkal bevonjuk; majd a bevont szemcsék felületére vizes kálium-klorid-oldat felhasználásával 0,5–2,0 tömeg% kálium-kloridot viszünk fel.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a homogenizátum nedvesítését centrifugálfluidizációs granulálóban végezzük el.

18. A 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az eljárást rotációs tányérral felszerelt fluidizációs berendezésben végezzük el.

19. A 9. vagy 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a szemcséképzést (pellettezést) extruderszféronizációs berendezésben végezzük el.

20. A 9. vagy 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a szemcséképzést (pellettezést) nagysebességű gyúrógépben végezzük el.