



(19) **HU**

**MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**  
**Magyar Szabadalmi Hivatal**

(11) Lajstromszám: **224 217**

(13) **B1**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 02056**

(22) A bejelentés napja: **1998. 03. 18.**

(40) A közzététel napja: **2000. 12. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2005. 06. 28.**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A 61 K 31/4196**

A 61 K 9/16

A 61 K 47/26

A 61 K 47/30

A 61 P 31/10

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

**PCT/EP 98/01773**

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9842318**

(30) Elsőbbségi adatok:

**97200914.6**      **1997. 03. 26.**      **EP**

(72) Feltalálók:

**Peeters, Jozef, Beerse (BE);**

**Vandecruys, Roger Petrus Gerebern,**

**Beerse (BE);**

**Gillis, Paul Marie Victor, Beerse (BE);**

**de Condé, Valentin Florent Victor, Beerse (BE)**

(73) Jogosult:

**Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse (BE)**

(74) Képviselő:

**Horváth Ágnes, DANUBIA Szabadalmi és**

**Védjegy Iroda Kft., Budapest**

(54) **Gombaellenes hatóanyaggal és polimerrel bevont magrészt tartalmazó pelletek**

(57) Kivonat

A találmány itraconazol tartalmazó új, kisméretű pelletekre, ezeknek a pelleteknek az előállítási eljárására, továbbá olyan orális adagolási formákra vonatkozik, amelyek e pelletek gyógyászati szempontból hatásos mennyiségét tartalmazzák. A találmány előnye, hogy lehetővé teszi itraconazol tartalmazó, olyan adagolási formák megvalósítását, amelyek útján egy gombafertőzésben szenvedő beteg számára az itraconazol naponta egyszer adagolható.

Ennek alapján a találmány tárgyát képezi egy olyan pellet, amely

(a) központi, lekerekített vagy gömb alakú magrészt;

(b) vízben oldható polimerből és itraconazolból álló filmbevonatot; és

(c) polimer záróbevonatot tartalmaz, ahol a magrész átmérője 250 µm-től 355 µm-ig terjed.

A találmány előnye abban áll, hogy a beteg számára akár kapszulában, akár tablettában naponta egyszer adható az itraconazol hatásos mennyisége; kétszeri adagolás nem szükséges.

**HU 224 217 B1**

A találmány tárgyát képezik itraconazol tartalmazó új, kisméretű pelleték, eljárás ezeknek a pelleteknek az előállítására, valamint orális adagolási formák, amelyek ezeknek a pelleteknek gyógyászati szempontból hatásos mennyiségét tartalmazzák. Ennek alapján egy ilyen, egyszeri adagolásra alkalmas forma naponta egyszer adagolható gombafertőzésben szenvedő betegek számára.

Hatékony, azol szerkezetű gombaellenes hatóanyagokat – így az itraconazol – tartalmazó gyógyászati készítmények kifejlesztését jelentős mértékben hátráltatja az a tény, hogy ezek a gombaellenes hatóanyagok vízben nagyon kevésé oldódnak. Ezeknek a vegyületeknek az oldhatósága és biológiai értékesülése ciklodextrinokkal vagy azok származékaival alkotott komplexeik útján növelhető, amint ezt a WO–85/02767 számú közölt nemzetközi bejelentésben és a 4 764 604 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közzölték.

Az 1994. március 17-én közzétett WO–94/05263 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben 25–30 mesh (600–710 µm) méretű, gombaellenes hatóanyaggal, közelebből itraconazollal (vagy szaperkonozollal) és valamilyen polimerrel, különösen (hidroxipropil)-metil-cellulózzal bevont, cukormagrést tartalmazó gyöngyöket írnak le. Ezeket a magrészeket egy zárófilmbevonattal végzett burkolás után gyöngyöknek nevezik. Ezeket a gyöngyöket orális adagolásra alkalmas kapszulákba töltik. Az itraconazol a bevont gyöngyök felületéről könnyen felszabadul, s így az itraconazol (vagy szaperkonazol) biológiai értékesülése („bioavailability”-je) az itraconazol ismert, orális adagolási formáihoz képest javul.

A WO–94/05263 számú bejelentésben leírt, bevonatos gyöngyök előállítása különleges műszaki eljárást és berendezést igényel célüzemben. Valóban, a technika jelenlegi állása szerint közölt gyöngyöket egy seleg műveletet igénylő, igen bonyolult módon állítják elő. Először a hatóanyagot tartalmazó bevonóoldatot állítják elő úgy, hogy a gombaellenes hatóanyag megfelelő mennyiségét és egy hidrofil polimer, előnyösen (hidroxipropil)-metil-cellulóz (HPMC) megfelelő mennyiségét alkalmas oldószerben oldják. E célra alkalmazható oldószerrendszer a diklór-metán (DKM) és valamilyen alkohol keveréke. E keveréknek legalább 50 tömeg% DKM-et kell tartalmaznia, amely a hatóanyag oldószere. Mivel a (hidroxipropil)-metil-cellulóz a DKM-ben nem oldódik teljesen, legalább 10% alkoholt kell hozzáadni. Ezt követően a 600–710 µm méretű cukormagrést a hatóanyaggal bevonják egy fluidizált ágyas, fenékről permetező (porlasztó) eszközzel ellátott granulálóberendezésben. Nemcsak a beporlasztás sebességét kell gondosan szabályozni, hanem a fluidizált ágyas granulátorban a hőmérséklet szabályozása is kritikus jellegű. Ennek következtében ez az eljárás számos szabályozást igényel jó minőségű, reprodukálható termék előállítására. Ez a technológia megfelelő módon ugyan, azonban csak részben oldja meg a maradék szerves oldószerek, így a DKM és metanol vagy etanol kérdését, amelyek a bevonatban je-

len vannak. Valamennyi oldószer eltávolítására, amelyek a hatóanyaggal bevont közbenső termékben maradnak, egy külön szárítási lépés szükséges. Végül a kapott termékre záróbevonatot visznek fel.

A WO–94/05263 számú bejelentésben továbbá megemlítik, hogy a magrészek mérete lényeges jelentőségű. Egyrészt, ha a magrészek túlságosan nagy méretűek, akkor kisebb felszíni terület áll rendelkezésre a hatóanyagot tartalmazó bevonatréteg felvitelére, ami vastagabb bevonatrétegeket eredményez. Ez problémákat jelent a gyártási eljárásban, mivel intenzív szárítási lépés szükséges a maradék oldószer mennyiségének csökkentésére a bevonatrétegben. Az intenzív szárítási körülmények károsan érinthetik a hatóanyag leoldódását a pelletéről, s így szélsőségesen gondos szabályozást igényelnek a gyártási eljárás során. Másrészt, a kisméretű magrészek összes felülete nagyobb a bevonás céljára, s ennek következtében vékonyabb bevonatrétegek készíthetők. Ennek következtében kevésbé intenzív szárítási lépés alkalmazható a maradék oldószerek mennyiségének a csökkentésére. A túlságosan kisméretű, például 500–600 µm (30–35 mesh) méretű magrészek hátránya abban áll, hogy a bevonóeljárás során erősen hajlamosak az összetapadásra. Ebből az a következtetés vonható le, hogy az optimális magméret 600–710 µm (25–30 mesh), amelynek megtartásával csomósodás vagy intenzív szárítási lépés nem terheli a gyártási eljárást.

Körülbelül 460 mg tömegű gyöngyöket – ami körülbelül 100 mg itraconazollal egyenértékű – töltöttek egy (0 méretű) keményszelatin-kapszulába, és a gombás fertőzésben szenvedő betegnek naponta egyszer két ilyen kapszulát adagoltak. Így a naponta adagolt gyógyszer összes tömege  $2 \times (460 + 97) = 1010$  mg. Ezek a kapszulák számos országban Sporanox™ márkánéven vannak forgalomban. Sajnálatos, hogy a kívánt gombaellenes hatás elérésére két kapszulát kell bevenni egy étkezés után. Igen kívánatos tehát egy olyan gyógyszerforma, amelynek egyetlen egysége tartalmazza a hatásos komponens megkívánt, napi dózist a fentebb említett két egység helyett.

Az itraconazol – kémiailag  $(\pm)$ -cisz-4-{4-[4-(4-{[2-(2,4-diklór-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il]-metoxi}-fenil)-1-piperazinil]-fenil}-2,4-dihidro-2-(1-metil-propil)-3H-1,2,4-triazol-3-on – széles spektrumú gombaellenes hatású vegyület, amelyet orális, parenterális és topikus alkalmazásra fejlesztettek ki, és írtak le a 4 267 179 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Difluoranalógja, a szaperkonazol – kémiailag  $(\pm)$ -cisz-4-{4-[4-(4-{[2-(2,4-difluor-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il]-metoxi}-fenil)-1-piperazinil]-fenil}-2,4-dihidro-2-(1-metoxi-propil)-3H-1,2,4-triazol-3-on – kedvezőbb hatékonysággal bír az Aspergillus spp. ellen a 4 916 134 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint. Mind az itraconazol, mind a szaperkonazol négy diasztereoizomer keveréke, amelyek előállítását és alkalmazhatóságát a WO–93/19061 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetik: az itraconazol és szaperkonazol diasztereoizomerjeinek a jelölése:  $\{2R-[2\alpha,4\alpha,4(R^*)]\}$ ,

{2R-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,4(S\*)]}, {2S-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,4(S\*)]} és {2S-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,4(R\*)]}. A továbbiakban alkalmazott „itakonazol” elnevezést széles körű értelemben használjuk, és ez magában foglalja az itakonazol vagy valamelyik sztereoizomerjének szabad bázisformáját és gyógyászati szempontból elfogadható addíciós sóját, vagy valamelyik sztereoizomerjének, vagy két vagy három sztereoizomerje keverékének szabad bázisformáját vagy gyógyászati szempontból elfogadható addíciós sóit. Az előnyös itakonazolvegyület a szabad bázis alakú ( $\pm$ )-(cis) forma. A savaddíciós sókat úgy kaphatjuk, hogy a bázisformát megfelelő savval reagáltatjuk. A megfelelő savak például szerves savak, így a halogénhidrogénsavak, például a sósav és bróm-hidrogénsav; kénsav; salétromsav; foszforsav; vagy szerves savak, így az ecetsav, propánsav, hidroxiecetsav, 2-hidroxi-propánsav, 2-oxopropánsav, etándisav, propándisav, butándisav, (Z)-buténdisav, (E)-buténdisav, 2-hidroxi-butándisav, 2,3-dihidroxi-butándisav, 2-hidroxi-1,2,3-propántrikarbonsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, 4-metil-benzolszulfonsav, ciklohexánszulfaminsav, 2-hidroxi-benzoészav, 4-amino-2-hidroxi-benzoészav.

Megjegyezzük, hogy az itakonazol terápiásan hatásos plazmaszintjei legalább 24 óráig könnyen fenntarthatók, mivel felezési ideje eléggé hosszú. Ennek feltétele az, hogy az itakonazol eljusson a plazmába. Az oldott itakonazolnak gyomorból végbemenő felszívódása önmagában nem problematikus. Ennek következtében nincsen szükség az itakonazol lassú felszabadulását biztosító adagolási formára, hanem egy közvetlen felszabadulású gyógyszerforma ugyanúgy megfelelő. Más szavakkal: az itakonazol adagolása során a fő nehézség abban áll, hogy a gyógyászati hatáshoz szükséges mennyiségeket úgy kell biztosítani, hogy az itakonazol megfelelő mennyisége elég hosszú időn át maradjon az oldatban, és így lehetővé váljék bejutása a vérkeringésbe; és ne alakuljon át olyan formává – különösen kristályos itakonazzá (amely például akkor képződik, ha az itakonazol vizes közegben kicsapódik) – amelynek biológiai értékesülése nehéz.

Váratlanul azt találtuk, hogy a WO-94/05263 számú bejelentésben leírt pelletknél lényegesen kisebb méretű és kedvezőbb biológiai értékesüléssel rendelkező pelletek célszerűen előállíthatók. Ezekben az új pelletekben a magrész zöme jelentősen csekélyebb, mint a technika jelenlegi állása szerinti gyöngyöké, s így az összesen 200 mg itakonazoladag teljes térfogata két kapszula helyett egy kapszulába tölthető. Ehhez járul hozzá, hogy a naponta adagolt gyógyszer összes tömege 1010 mg-nál kisebb.

A találmány olyan itakonazoltartalmú gyógyászati készítményeket, valamint vízben oldható polimert bocsát rendelkezésre, amelyek egy gombafertőzésben szenvedő betegnek adagolhatók, s ennek alapján naponta egy alkalommal egyetlen adagolási egység adagolható. Az adagolási forma az új pelletek gyógyászati szempontból hatásos mennyiségét tartalmazza, amint ezt a következőkben részletesen leírjuk.

Közelebbről, a találmány olyan pelletekre vonatkozik, amelyek: (a) egy központi, lekerékített vagy gömb

alakú magrészt, (b) vízben oldható polimerből és itakonazolból álló filmbevonatot és (c) polimer záróbevonatot tartalmaznak; jellemző módon a magrész átmérője 250  $\mu$ m-től 355  $\mu$ m-ig terjed (45–60 mesh méretű).

A fentebb említett méretű pelleteket, gyöngyöket vagy magrészeket úgy valósíthatjuk meg, hogy névlegesen standardizált próbaszítákon át végezzük a szítást, a következő helyen leírtak szerint: CRC Handbook, 64. kiadás, F-114. oldal. A névlegesen standardizált szíták jellemzője az úgynevezett mesh-szám, illetve a lyukbőség ( $\mu$ m-ben kifejezve), DIN 4188 (mm), ASTM E 11-70 (No.), Tyler® (mesh) vagy BS 410 (mesh) standardértékek. Ebben a leírásban és az igénypontokban a szemcseméreteket a mesh-számmal, illetve a lyukbőséggel  $\mu$ m-ben, és az ASTM E11-70 szabvány szerint a megfelelő szítaszámmal adjuk meg.

A találmány szerinti pelletekben célszerűen alkalmazható magrészek anyagai sokfélék lehetnek, azzal a feltétellel, hogy ezek az anyagok gyógyászati szempontból elfogadhatók, megfelelő (körülbelül 45–60 mesh) méretűek és megfelelő szilárdságúak. Ilyen anyagokra példaként említhetők: polimerek, például képlékeny gyanták; szerves anyagok, például szilika, üveg, hidroxipatit, sók (nátrium- vagy kálium-klorid, kalcium- vagy magnézium-karbonát); szerves anyagok, így aktív szén, savak (citromsav, fűmársav, borkősav, aszkorbinsav és hasonló savak), valamint ezek szacharidjai és származékai. Különösen megfelelő anyagok a szacharidok, így cukrok, oligoszacharidok, poliszacharidok és származékai, például a glükóz, ramnóz, galaktóz, laktóz, szacharóz, mannit, szorbit, dextrin, maltodextrin, cellulóz, mikrokristályos cellulóz, (karboxi-metil)-cellulóz-nátrium, és a keményítőfajták (kukorica-, rizs-, burgonya-, búza- vagy tápiókakeményítő).

A találmány szerinti pelletekben magrészként különösen előnyösen alkalmazhatók a 45–60 mesh méretű cukorgömbörszek (lásd: USP 22/NF XVII, 1989. oldal), amelyek 62,5–9,15 tömeg% szacharózból állnak, míg a maradék keményítő és esetleg dextrinek; ezek gyógyászati szempontból inerte vagy neutrálisak. Ennek alapján a szakterület technológiájában az ilyen magrészek mint neutrális pelletek is ismertek.

A 45–60 mesh méretű cukormagrészekből kapható pelletek a pellet összes tömegére vonatkoztatva (a) 10–25% maganyagot; (b) 39–60% vízben oldható polimert; (c) 26–40% itakonazol és (d) 4–7% záróbevonat-polimert tartalmaznak.

A találmány szerinti pelletekben lévő, vízben oldható polimer olyan polimer, amelynek látszólagos viszkozitása 2%-os vizes oldatban 20 °C hőmérsékleten 1–100 mPa·s. Ilyen, vízben oldható polimer például a következő polimerek közül választható:

- alkil-cellulózok, így a metil-cellulóz,
- hidroxialkil-cellulózok, így a hidroximetil-cellulóz vagy a hidroxietil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz és hidroxibutil-cellulóz,
- (hidroxialkil)-(alkil-cellulózok), például a hidroxietil-metil-cellulóz és a hidroxipropil-metil-cellulóz,
- (karboxialkil)-cellulózok, például a (karboximetil)-cellulóz,

- (karboxi-alkil)-cellulózok alkálifémsói, így a (karboxi-metil)-cellulóz-nátriumsó,
- (karboxi-alkil)-alkil-cellulózok, például a (karboxi-metil)-etil-cellulóz,
- (karboxi-alkil)-cellulóz-észterek,
- keményítők,
- pektinek, például a (karboxi-metil)-amilopektin-nátriumsó, kitinszármazékok, így a kitozán,
- poliszacharidok, például az alginsav, vagy az alginsav alkálifém- és ammóniumsói; karragenánok, galaktomannánok, tragakanta, agar-agar, arabmézga, guarmezga és xantángumi,
- poliakriksavak és sóik,
- polimetakriksavak és sóik, metakrilát kopolimerek, poli(vinil-alkohol),
- poli(vinil-pirrolidon), valamint a poli(vinil-pirrolidon) vinil-acetáttal alkotott kopolimerjei,
- poli(alkilén-oxid)-ok, így a poli(etilén-oxid) és a poli(propilén-oxid), valamint az etilén-oxid és propilén-oxid kopolimerjei.

A fentiekben fel nem sorolt, gyógyászati szempontból elfogadható és a fenti meghatározásoknak megfelelő fizikai-kémiai sajátságokkal rendelkező polimerek szintén alkalmazhatók a találmány szerinti szemcsék (részecskék) előállítására.

A gyógyszerhatóanyagot tartalmazó fedőréteg előnyösen vízben oldható polimert tartalmaz; ilyenek például: a (hidroxipropil)-metil-cellulóz (Methocel<sup>®</sup>, Pharmacoat<sup>®</sup>), metakrilát (Eudragit E<sup>®</sup>), (hidroxipropil)-cellulóz (Klucel<sup>®</sup>), vagy valamilyen polividon. Előnyösen alkalmazható, vízben oldható polimerek például a (hidroxipropil)-metil-cellulózok (HPMC). Ezek a HPMC-polimerek megfelelő mennyiségű hidroxipropil- és metoxisoportot tartalmaznak, aminek következtében vízben oldódnak. Az olyan HPMC-k, amelyek metoxisubsztitúciós foka körülbelül 0,8 és körülbelül 2,5 között van, és hidroxipropil moláris subsztitúciójuk mértéke körülbelül 0,05-től körülbelül 3,0-ig terjed, általában vízben oldhatók. A metoxisubsztitúciós foka a metiléter-csoportok átlagos száma a – cellulózmolekula egyetlen anhidroglükóz-egységében. A hidroxipropil moláris subsztitúciójának mértéke a cellulózmolekula minden egyes anhidroglükóz-egységével reakcióba lépő propilén-oxid móljainak az átlagos száma. A (hidroxipropil)-metil-cellulóz a „hypromellose” amerikai egyesült államokbeli elfogadott neve (lásd: Martindale: The Extra Pharmacopoeia 29. kiadás, 1435. oldal). Előnyösen kis viszkozitású, például körülbelül 5 mPa·s viszkozitású (hidroxipropil)-metil-cellulózt, így (hidroxipropil)-metil-cellulóz 2910 jelű terméket alkalmazunk, amely utóbbinak a viszkozitása 5 mPa·s. A „2910” négy számjegyű számban az első két számjegy jelzi a metoxisoportok megközelítő, százalékos mennyiségét, míg a harmadik és negyedik számjegy a hidroxipropoxi-csoportok megközelítő százalékát jelzi. Az 5 mPa·s érték 2%-os, 20 °C hőmérsékletű vizes oldat látszólagos viszkozitását jelenti.

Megfelelők például azok a HPMC-k, amelyek viszkozitása körülbelül 1 mPa·s-tól körülbelül 100 mPa·s-ig, közelebből körülbelül 3 mPa·s-tól körülbelül

15 mPa·s-ig terjed, előnyösen körülbelül 5 mPa·s. Legelőnyösebb HPMC-típus, amelynek viszkozitása 5 mPa·s, a kereskedelmi forgalomban lévő HPMC 2910 5 mPa·s.

5 Az optimális oldódási eredményeket akkor érhetjük el, ha a gyógyszerhatóanyag szilárd diszperziós vagy oldott állapotban van jelen, ami pásztázó differenciális kalorimetriával igazolható.

A hatóanyagok a polimerhez viszonyított tömeg/tömeg aránya 1:1 és 1:12 között, előnyösen 1:1 és 1:5 között van. Az itakonazol és HPMC 2910 5 mPa·s esetén (ebben a sorrendben), ez az arány körülbelül 1:1-től körülbelül 1:2-ig terjedhet, optimálisan körülbelül 1:1,5 (azaz 2:3). Az itakonazolnak más, vízben oldható polimerjeihez viszonyított tömegarányát a szakterületen jártas személy egyszerű kísérletezéssel meghatározhatja. Az alsó határt gyakorlati megfontolások szabják meg. Valójában, mivel az itakonazol terápiásan hatásos mennyisége adott (körülbelül 50 mg-tól körülbelül

20 33 mg-ig, előnyösen körülbelül 200 mg naponta), az arálynak az alsó határértékét annak a keveréknek a maximális mennyisége határozza meg, amelyet egy gyakorlatilag alkalmazható méretű adagolási formába bedolgozhatunk. Ha a vízben oldható polimer mennyisége túlságosan magas, akkor a terápiás szint eléréséhez szükséges keverék abszolút mennyisége nagyobb, mint amely egyetlen kapszulába vagy tablettába foglalható. Így például a kapszulák maximális térfogata körülbelül 0,95 ml (00 méret), és a pelletek ennek legfeljebb 70 tömeg/térf.%-át vehetik fel, ami körülbelül 0,665 g-nak felel meg. Ennek következtében az itakonazol mennyiségének alsó határa a (hidroxipropil)-metil-cellulózhoz viszonyítva körülbelül 1:12 (50 mg itakonazol + 600 mg vízben oldható polimer).

35 Másrészt, ha ez az arány túlságosan magas, akkor az itakonazol mennyisége a vízben oldható polimer mennyiségéhez képest viszonylag magas, és fennáll annak a veszélye, hogy az itakonazol a vízben oldható polimerben nem oldódik kielégítő mértékben; ennek következtében az igényelt biológiai értékesülés nem érhető el. Az 1:1 felső határt az a tény szabja meg, hogy megfigyeltük: a fentebb meghatározott arány felett a HPMC-ben az itakonazol nem teljesen oldódott fel. Nyilvánvaló, hogy az 1:1 értékű felső határérték különleges, vízben oldható polimerek esetében alulbecsült érték. Mivel ez az arány kísérletezéssel könnyen megállapítható, olyan szilárd diszperziók, ahol a hatóanyagok a polimerhez viszonyított aránya 1:1-nél nagyobb, szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

50 A pelleteknek fentebb leírt, hatóanyagot tartalmazó rétege továbbá egy vagy több, gyógyászati szempontból elfogadható segédanyagot, így lágyítószerket, ízesítőszerket, színezékeket, tartósítószerket és ezekhez hasonló komponenseket is magában foglalhat. Ezeknek a segédanyagoknak inerteeknek kell lenniük; más szavakkal a gyártási körülmények között semmiféle bomlásuknak vagy leépülésüknek nem szabad bekövetkeznie.

A jelenleg ismert, itakonazol és HPMC 2910 5 mPa·s-ot tartalmazó készítményekben a lágyi-

tószér mennyisége előnyösen csekély, a 0% és 15% tömegarány közötti tartományban van, előnyösen 5 tömeg%-nál kisebb, legelőnyösebben 0 tömeg%. Más, vízben oldható polimerek esetében a lágyítószerrel különböző, gyakran nagyobb mennyiségekben alkalmazhatók. Célszerűen alkalmazhatók a gyógyászati szempontból elfogadható termékek, ilyenek például: a kis molekulatömegű polialkoholok, így az etilén-glikol, propilén-glikol, 1,2-butilén-glikol, 2,3-butilén-glikol, sztirol-glikol; polietilén-glikolok, így a dietilén-glikol, trietilén-glikol, tetraetilén-glikol; egyéb, 1000 g/mol-nál kisebb molekulatömegű polietilén-glikolok; 200 g/mol-nál kisebb molekulatömegű polipropilén-glikolok; glikol-éterek, például a monopropilén-glikol-monoizopropil-éter; propilén-glikol-monoetil-éter; dietilén-glikol-monoetil-éter; észter típusú lágyítószerrel, így a szorbit-laktát, etil-laktát, butil-laktát, etil-glikolát, allil-glikolát; valamint aminok, így az etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, monoizopropanolamin; trietilén-tetramin, 2-amino-2-metil-1,3-propándiol. Ezek közül különösen előnyösen alkalmazhatók a kis molekulatömegű polietilén-glikolok, etilén-glikol, a kis molekulatömegű polipropilén-glikol és különösen a propilén-glikol.

A hatóanyaggal bevont magrészekre egy polimer záróbevonat-réteget viszünk fel a pelleték összetapadásának a megakadályozására, amelynek nem kívánt következménye az oldódás sebességének és a biológiai értékesülésnek a csökkenése. Polimer záróbevonat-réteggel polietilén-glikolból (PEG), különösen polietilén-glikol 20 000 (Macrogl 20 000) termékből álló vékony réteget (bevonatot) alkalmazunk.

Az előnyös pelleték (a) 16,5–19% cukormagrészt; (b) 43–48% (hidroxil-propil)-metil-cellulóz 2910 5 mPa-s terméket; (c) 29–33% itakonazol; és (d) 5-6% polietilén-glikol 20 000 terméket tartalmaznak.

A találmány szerinti pelleték továbbá különböző adalékokat, például sűrítőszerrel, csúsztatószerrel (a gördülékenységet elősegítő anyagokat), felületaktív anyagokat, tartósítószerrel, komplexképző és kelatozó komponenseket, elektroliteket vagy más hatásos komponenseket, például gyulladáscsökkentő szerrel, antibakteriális hatóanyagokat, fertőtlenítőszereket és vitaminokat tartalmazhatnak.

A találmány szerinti pelleték célszerűen különböző gyógyászati adagolási formákra alakíthatók. A megfelelő adagolási formák a gombaellenes hatáshoz elegendő mennyiségű, fentebb leírt pelletéket tartalmaznak. A pelletéket előnyösen keményszelatin-kapszulákba töltjük úgy, hogy minden egyes adagolási formában például 100 vagy 200 mg hatóanyag (hatásos komponens) áll rendelkezésre. Így például a 00 méretű keményszelatin-kapszulák alkalmasak olyan pelleték kialakítására, amelyek 29–33 tömeg% itakonazol tartalmazzanak, ami körülbelül 200 mg aktív komponenssel egyenértékű.

A találmány szerinti pelletéket célszerűen előállítjuk az alábbi módon.

A hatóanyagot tartalmazó oldatot úgy állítjuk elő, hogy egy megfelelő oldószerrendszerben megfelelő mennyiségű itakonazol és vízben oldható polimer ol-

dunk. Megfelelő oldószerrendszer a diklór-metán (DKM) és valamilyen alkohol, előnyösen etanol keveréke (amely utóbbi például butanollal denaturálva lehet). Az elegynek legalább 50 tömeg% DKM-et kell tartalmaznia, amely a gyógyszerhatóanyagot oldja. Mivel a (hidroxil-propil)-metil-cellulóz a DKM-ben nem oldódik teljesen, legalább 10% alkoholt kell hozzáadnunk. A bevonóoldatban a DKM/alkohol arányt viszonylag alacsonynak vesszük, így a DKM/etanol arány 75/25 és 55/45 közötti arányban lehet (tömeg/tömeg), különösen előnyös, ha ez az arány 60:40 (tömeg/tömeg). A szilárd anyagok mennyisége, tehát az itakonazol és a vízben oldható polimer mennyisége a hatóanyagot tartalmazó bevonóoldatban 7 és 10 tömeg% közötti tartományban lehet, előnyösen körülbelül 8,7 tömeg%.

A hatóanyagot tartalmazó bevonat felvitelét (ipari méretben) célszerűen fluidizált ágyas granulátumban (például Glatt típusú WSG-30 vagy GPCG-30 berendezésben) végezzük, amely Wurster-féle fenékről beporlasztó eszközzel (például 46 cm-es Wurster-eszközzel) van ellátva. A laboratóriumi méretű eljárást Glatt típusú WSG-1 berendezésben, 15 cm-es Wurster-féle, alsó elhelyezésű toldalékkal végezhetjük. Ennek a folyamatnak a paraméterei nyilván az alkalmazott berendezéstől függenek.

A beporlasztás sebességét gondosan szabályozni kell. Ha a beporlasztás sebessége túlságosan alacsony, akkor a permet egy része beszáradhat, és ez veszteséget okoz a termékben. Ha a porlasztás sebessége nagyon magas, akkor a termék túlságosan nedvesedik, és ennek következménye a csomósodás. Mivel az összetapadás jelenti a legtöbb nehézséget, kezdetben alkalmazhatunk kisebb porlasztási sebességet, melyet a bevonóeljárás sebességének növekedésével – amint a pelleték növekednek – később megnövelünk.

A bevonás teljesítményét a porlasztás légnyomása – amellyel a hatóanyagot tartalmazó bevonóoldatot felvisszük – szintén befolyásolja. Ha a porlasztás légnyomása csekély, akkor ennek következményeként nagyobb cseppecskék alakulnak ki, és az összetapadási hajlam növekszik. Ha a porlasztás légnyomása magas, akkor a hatóanyagot tartalmazó oldat permete beszáradhat; megfigyeltük azonban, hogy ez a nehézség nem következik be. Ennek következtében a porlasztás légnyomása közel maximális szintre szabályozható.

A fluidizáló levegő térfogata a berendezés kivezető-levegőszelepének a működésével szabályozható; úgy kell beállítanunk, hogy a pelleték keringése optimális legyen. Ha a levegő térfogata túlságosan csekély, akkor a pelleték fluidizálása nem kielégítő; ha a levegőtérfogat túlságosan magas, akkor ez az ellenkező irányban végbemenő, a berendezésben kialakuló áramlások következtében megzavarja a pelleték keringését. A találmány szerinti eljárásban optimálisnak azt találtuk, hogy a kimeneti levegőszelepet maximális méretének körülbelül 50%-ára nyitottuk, és ezt a nyílást fokozatosan maximumának körülbelül 60%-ára növeltük, ahogyan a bevonóeljárás előrehaladt.

A bevonási eljárást előnyösen körülbelül 50 °C és körülbelül 55 °C közötti hőmérsékletű bemeneti levegő-

hőmérséklet alkalmazásával hajtjuk végre. Ennél magasabb hőmérséklet alkalmazása a folyamatot meggyorsíthatja, azonban azzal a hátránnyal jár, hogy az oldószer elpárolgása olyan gyors, hogy a bevonó folyadék a pelleték felületén nem oszlik el egyenletesen, és ennek következménye nagy porozitású hatóanyagot tartalmazó bevonatréteg kialakulása. Ahogyan a bevont pelleték halmazsűrűsége növekedik, úgy a hatóanyag oldódása jelentős mértékben el nem fogadható szintre csökkenhet. Nyilvánvaló, hogy az eljárás optimális hőmérséklete továbbá függ az alkalmazott berendezéstől, a magrész jellegétől, a gombaellenes hatóanyag természetétől, a szarzs térfogatától, az oldószerből és a porlasztás sebességétől is.

A paraméterek optimális bevonást eredményező beállítását az alábbi példában részletesen leírjuk. Ha a bevonási eljárást ezen körülmények megtartásával végezzük, akkor igen jól reprodukálható eredményekhez jutunk.

A visszamaradó oldószer mennyiségének a hatóanyagot tartalmazó bevonatrétegben fennálló koncentrációjának csökkentésére a hatóanyaggal bevont magrészeket célszerűen bármilyen alkalmas szárítóberendezésben száríthatjuk. Kedvező eredmények érhetők el vákuum-szárítóberendezés alkalmazásával körülbelül 60 °C és 90 °C közötti hőmérséklet-tartományban, előnyösen körülbelül 80 °C-on, körülbelül 15–40 kPa, előnyösen 20–30 kPa nyomáson legalább 24 órányi, előnyösen körülbelül 36 órás szárítással. A vákuum-szárítóberendezést előnyösen annak minimális sebességével, például percenként 2-3 fordulattal forgatjuk. Szárítás után a hatóanyaggal bevont magrészek szitálhatók.

A polimer záróbevonat-réteget a hatóanyaggal bevont magrészekre Wurster-féle alulról porlasztó eszközzel ellátott, fluidizált ágyas granulátorban visszük fel. Ez a záróbevonat-réteg előállítható úgy, hogy megfelelő mennyiségű, fedőbevonásra alkalmas polimert megfelelő oldószerrendszerben oldunk. Ilyen rendszer például a DKM és valamilyen alkohol, előnyösen etanol keveréke, amely utóbbi például butanonnal denaturált lehet. Az alkalmazott DKM/alkohol arány hasonló lehet a hatóanyaggal végzett bevonás során alkalmazott arányhoz; így körülbelül 75:25-től körülbelül 55:45-ig terjedő tömegarány-tartományban lehet; értéke különösen körülbelül 60:40 (tömegalapon). A záróbevonatra alkalmazott polimer mennyisége a porlasztott oldatban 7 és 12 tömeg% között váltakozhat, előnyösen körülbelül 10 tömeg%. A záróbevonatként alkalmazott, porlasztott oldatot előnyösen keverjük a záróbevonat létesítésének eljárása során. Ezen utolsó lépés kivitelezésére a paramétereket lényegében hasonló értéken tartjuk, mint a hatóanyaggal végzett bevonási eljárás során. A megfelelő körülményeket részletesebben az alább következő példában írjuk le. A záróbevonat létesítésére alkalmazott polimerréteg felvitele után egy további szárítási lépés válhat szükségessé. Az oldószer feleslegét könnyen eltávolíthatjuk, ha a berendezést az alkalmazott paraméterbeállítás után körülbelül 5–15 percig működtetjük a porlasztás befejezése után.

Mind a hatóanyaggal való bevonás eljárását, mind a záróbevonat létesítését előnyösen inert gáz védelmében, például nitrogén alkalmazásával végezzük. A bevonóberendezést előnyösen földelnünk kell, és hatékony kondenzálórendszerrel ellátott, megfelelő oldószer-regeneráló berendezéssel kell ellátnunk.

A hatóanyaggal bevont, záróréteggel bevont pelleteket standard, automatikus kapszulatóltó gépek alkalmazásával keményszelatin-kapszulákba tölthetjük. Az elektrosztatikus feltöltődés kialakulását előnyösen megelőzhetjük alkalmas földelő- és ionmentesítő berendezéssel.

A kapszulatóltás sebessége a tömegeloszlást befolyásolhatja, ezért szabályozni kell. Jó eredmények érhetők el, ha a berendezést maximális sebességének körülbelül 75% és 85% közötti értékével működtetjük; sok esetben teljes sebességgel is dolgozhatunk.

Az orális adagolásra alkalmazható formaként a tablettákat is figyelembe vehetjük. Ezek a szokásos tablettázási eljárásokkal, a szokásos komponensekkel vagy segédanyagokkal, a szokásos tablettázóberendezések segítségével állíthatók elő. Ehhez járul, hogy csekély költséggel létesíthetők. A tabletták alakja kerek, ovális vagy hosszúkás téglalakú lehet. Abból a célból, hogy a beteg könnyebben tudja lenyelni a nagyméretű adagolási formát, a tablettákat megfelelő alakra formáljuk. Ezért a kényelmesebb bevétel céljából a tabletták előnyösen inkább hosszúkásak, mint kerek formájúak. Különösen előnyösek a bikonvex, ellipszoid alakú tabletták; amint a későbbiekben részletesen kifejítjük, a tablettán elhelyezett filmbevonat is hozzájárul a tablettá könnyebb beviteléhez.

Olyan tablettákat, amelyek a szájon át bevéve a gombaellenes hatóanyagot közvetlenül felszabadítják, és biológiai értékesülésük kedvező, úgy állítunk elő, hogy a tabletták a gyomorban könnyen szétesessenek (közvetlen felszabadulás), továbbá a felszabadult szemcsék egymástól olyan távolságra maradjanak, hogy ne tapadjanak össze; a gombaellenes szer helyi koncentrációi magasak legyenek; és a hatóanyag kicsapódása lehetővé váljék (biológiai értékesülés szempontja). A kívánt hatás úgy érhető el, hogy a szemcséket egy szétesést elősegítő szer és egy hígítószer elejében homogéne eloszlatjuk. A célszerűen alkalmazható, szétesést elősegítő szerek nagy expanziós koefficienssel rendelkeznek. Ilyenek például a hidrofil, vízben oldhatatlan vagy csak kevésbé oldódó térháló-sított polimerek, például a kroszpovidon [téraháló-sított poli(vinil-pirrolidon)], továbbá a kroszkarmellóz [téraháló-sított (karboxi-metil)-cellulóz-nátriumsó]. A közvetlen felszabadulást biztosító, találmány szerinti tablettákban a szétesést elősegítő szer mennyisége általában körülbelül 3 tömeg%-tól körülbelül 15 tömeg%-ig terjedhet, előnyösen körülbelül 7–9 tömeg% közötti tartományban van, különösen előnyösen körülbelül 8,5 tömeg%. Ez a mennyiség a szokott értéknél nagyobb a tablettákban abból a célból, hogy a szemcsék a bevétel után a gyomortartalomnak nagy térfogatában eloszoljanak. Mivel a szétesést elősegítő szerek természetüknél fogva késleltetett felszabadulást eredményező készítmé-

nyeket létesítenek, ha tömegesen alkalmazzuk, előnyösen hígítószerként vagy töltőanyagként inert anyaggal hígítjuk. Hígítószer vagy töltőanyag céljára sokféle anyag alkalmazható. Erre példaként említhető a porlasztással szárított vagy vízmentes laktóz, szacharóz, dextróz, mannit, szorbit, keményítő, cellulóz (például a mikrokristályos Avicel™ cellulóz), a vízmentes vagy dihidrát alakú, kétszer bázisos kalcium-foszfát (CaHPO<sub>4</sub>), valamint más anyagok, amelyek a szakterületen ismertek, továbbá ezek keverékei. Előnyösen alkalmazható a kereskedelmi forgalomban lévő, porlasztással szárított keverék, amely 75% laktózmonohidrátból és 25% mikrokristályos cellulózból áll, kereskedelmi márkaneve Microcelac™. A hígítószer vagy töltőanyag mennyisége a tablettákban célszerűen körülbelül 20 tömeg%-tól körülbelül 40 tömeg%-ig, előnyösen körülbelül 25 tömeg%-tól körülbelül 32 tömeg%-ig változhat.

A tablettába egy vagy több, további szokásos segédanyagot is foglalhatunk. Ilyen segédanyagok például: a kötőanyagok, pufferanyagok, csúsztatószerkezetek, a gördülékenységet elősegítő szerek, sűrítőszerkezetek, édesítőszerkezetek, ízesítőanyagok és színezékek. Egyes segédanyagok többféle célt is szolgálhatnak.

A csúsztatószerkezetek és síkosítószerkezetek bizonyos adagolási formák gyártásában alkalmazhatók; a tabletták gyártásában ezeket általánosan használják. Ilyenek például a hidrogénezett növényi olajok, így a hidrogénezett gyapotmagolaj; a magnézium-sztearát, sztearinsav, nátrium-lauril-szulfát, magnézium-lauril-szulfát; koloid szilika, talkum; valamint ezek keverékei; és más, a szakterületen ismert komponensek. Jelentős csúsztató- és síkosítószer a magnézium-sztearát, valamint a magnézium-sztearát koloid szilikával alkotott keverékei. Előnyös csúsztatószer az I. típusú hidrogénezett növényi olaj (mikronizált formában), és legelőnyösebb a hidrogénezett, szagtalanított gyapotmagolaj [kereskedelmi forgalomba hozza a Karlshamns cég Akofine NF™ néven (régebbi neve Sterotex™)]. A síkosító- és csúsztatószerek mennyisége a tabletták összes tömegére vonatkoztatva általában 0,2–7,0 tömeg%.

A találmány szerinti tablettákhoz további segédanyagok, így például színezőszerkezetek és pigmentek adhatók. Ilyen színezőszerkezetek és pigmentek például a titán-dioxid, valamint az étkezési célra alkalmas festékanyagok. A színezőszer a találmány szerinti tablettában lehetséges komponens; ha azonban alkalmazzuk, akkor a színezék a tabletták összes tömegére vonatkoztatva legfeljebb 3,5 tömeg% mennyiségben lehet jelen.

Az ízesítőszerkezetek a készítményben esetlegesen vannak jelen. Ilyen szerepet játszhatnak: a szintetikus ízesítőolajok és zamatosító aromaanyagok és természetes olajok, növényi levelek kivonatai, virágok, gyümölcsök kivonatai, valamint ezek kombinációi. Ezek közé tartozik a fahéjolaj, gaultériaolaj, borsmentaolaj, babérolaj, ánizsolaj, eukaliptuszolaj és kakukkfűolaj. Ízesítőszerként alkalmazható továbbá a vanília, citrusolaj, így a citromolaj, narancsolaj; szőlőolaj, lime (zöldcitromfajta olaja), és a grapefruit, valamint a gyü-

mölcsesszenciák, ezek között az alma-, banán-, körte-, barack-, szamóca-, málna-, cseresznye-, szilva-, ananász-, őszibarack-esszencia. Az ízesítőszer mennyisége számos tényezőtől, például a célzott organoleptikus hatástól függhet. Az ízesítőszer mennyisége általában körülbelül 0 tömeg%-tól körülbelül 3 tömeg%-ig terjed.

Amint ez a szakterületen jól ismert, a tablettakeverékek a tablettázási eljárás előtt szárazon vagy nedvesen granulálhatók. Önmagában a tablettázóeljárás egyébként standard folyamat, és a gyakorlatban könnyen megvalósítható úgy, hogy a szokványos tablettázóprésszel alkalmazásával a kívánt keverékből vagy komponensek eleyéből megfelelő formájú tablettát alakítunk ki.

A találmány szerinti tabletták továbbá filmbevonattal is elláthatók az íz javítására, a bevitel megkönnyítésére és elegáns küllemük biztosítása céljából. A szakterületen számos, e célra alkalmas polimer filmbevonatanyag ismert. Filmbevonás céljára előnyös anyag a (hidroxipropil)-metil-cellulóz (HPMC), különösen a HPMC 2910 5 mPa·s. További, célszerűen alkalmazható filmképző polimerek például a (hidroxipropil)-cellulóz és az akrilát-metakrilát kopolimerek. A filmképző polimeren kívül a filmbevonat továbbá lágyítószert (például propilén-glikolt) és adott esetben pigmentet (például titán-dioxidot) is tartalmazhat. A filmbevonatot alkotó szuszpenzió továbbá tapadás elleni anyagként talkumot is tartalmazhat. A találmány szerinti közvetlen felszabadulást biztosító tablettákban a filmbevonat csekély, és tömegalapon kifejezve a tabletták összes tömegére vonatkoztatva körülbelül 3,5 tömeg%-nál kevesebb.

Előnyösek azok az adagolási formák, ahol a szemcsék tömege az adagolási forma összes tömegére vonatkoztatva 40–60 tömeg%, a hígítószer mennyisége 20 és 40 tömeg% között van, a szétesést elősegítő szer mennyisége 3–10 tömeg%; és a maradék a fentebb leírt egy vagy több segédanyag összege.

Példaként említenek egy 200 mg itakonazol tartalmú, orális adagolási formát, amelynek összetétele:

250–355 µm (45–60 mesh)	
méretű, cukorgömbreszek	265 mg
itakonazol	200 mg
HPMC 290 5 mPa·s	200 mg
45 mikrokristályos cellulóz	529 mg
I. típusú mikronizált, hidrogénezett növényi olaj	6 mg

A fentebb leírt eljárási paraméterek alkalmazásával célszerűen reprodukálható gyártási eljárás áll rendelkezésünkre olyan pelleték előállítására, amelyek 45–60 mesh méretű magrészt, gombaellenes hatóanyagot tartalmazó hatóanyag-bevonatréteget és vízben oldható polimert tartalmazó bevonatréteget, valamint vékony, polimer záróbevonat-réteget tartalmaznak. Farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az így kapott pelleték kiváló oldódási és biológiai értékesülési tulajdonságokkal rendelkeznek.

Előnyösek azok a találmány szerinti adagolási formák, amelyekből a rendelkezésre álló itakonazolnak legalább 80%-a 60 percen belül oldódik, ha egy

200 mg itrakonazolal ekvivalens adagolási formát a <711> USP (Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti) teszt szerint egy USP–2 szerinti oldódásvizsgáló berendezésben a következő, szigorúan megtartott körülmények között vizsgálunk: 900 ml mesterséges gyomornedvet (1,8 g nátrium-klorid, 6,3 ml tömény sósav és 9 g Polysorbate 20 hígítva 900 ml-re desztillált vízzel), 37 °C hőmérsékleten lapátkeverővel 100 rpm sebességgel (percenkénti fordulatszám) keverjük. A fenti definíciónak megfelelőeknek tekinthetők az olyan kapszulák, amelyeknél Q nagyobb 85%-nál (60 perc alatt). A találmány szerinti kapszulák előnyösen gyorsabban oldódnak, s ezért Q-értékük 85%-nál nagyobb (30 perc alatt).

A találmány tárgyát képezi továbbá egy javított módszer oldódási sebesség mérésére pelletkészítményekből végbemenő kioldódás során; ez a javított módszer abban áll, hogy az oldóközeg körülbelül 1 tömeg/térf.% kis molekulatömegű, nemios felületaktív anyagot, például Polysorbate 20 terméket tartalmaz. A technika jelenlegi állása szerinti ismert oldóközeghez képest ezeknek a módosított oldóközegeknek az előnye, hogy váratlanul sokkal megfelelőbb korrelációt kapunk az in vitro körülmények közötti oldódási adatok és az in vivo körülmények közötti kísérletekből számított farmakokinetikai paraméterek között.

Egy vizsgálatunkban saját pelletkészítményeink több tételét: két ismert és új pelletkészítményt, valamint több, nem engedélyezett, másolt pelletkészítményt hasonlítottunk össze.

Ha ezeknek a készítményeknek az oldódási sebességét mesterséges gyomornedvben (1,8 g nátrium-klorid, 6,3 ml tömény sósav hígítva desztillált vízzel 900 ml-re) összehasonlítottuk az AUC (a görbe alatti terület, a biológiai értékesülés jelzője) mért arányával, valamint a  $C_{max}$  (legmagasabb plazmaszint) arányával, akkor a korrelációs koefficiens 0,900-nek (AUC), illetve 0,8913-nek ( $C_{max}$ ) adódott; az új módszer alkalmazásával ezek a korrelációs koefficiensek 0,957-nek (AUC), illetve 0,9559-nek ( $C_{max}$ ) adódtak.

A találmány további tárgyát képezi a fentebb leírt pelletek alkalmazása gyógyszerészeti adagolási forma előállításában orális adagolás céljára egy gombafertőzésben szenvedő beteg számára, ahol egyetlen ilyen adagolási forma adagolható naponta egyszer a beteg számára.

A találmány továbbá a fentiekben leírt pelletek alkalmazására is vonatkozik, gyógyszerészeti adagolási forma előállítására orális adagolás céljára egy gombafertőzésben szenvedő beteg számára, amelyre jellemző, hogy az említett beteg számára naponta egy alkalommal egyetlen adagolási forma adagolható.

A találmányt az alábbi, nem korlátozó jellegű példában részletesen ismertetjük.

Az alábbi bevonási eljárásokat kisméretű, korlátozott kapacitású berendezésben végezzük. Ennek következtében az eljárást körülbelül annak felében megszakítjuk, és az anyagot két egyenlő részletre osztjuk, amelyeket ettől kezdve külön-külön dolgozunk fel. Nyilvánvaló, hogy egy nagyobb, ipari méretű gyártásra

megfelelő berendezésben az eljárást nem kell megszakítani, és a bevonási eljárások egy lépésben hajthatók végre.

a) 1. porlasztásra alkalmazott itrakonazoloidat

15 literes rozsdamentes acéledényben 6,383 kg diklór-metánt (DKM) és 4,255 kg etanolt töltünk 5  $\mu$  szűrőnyílású szűrőn át. Ehhez keverés közben 370 g itrakonazol és 555 g (hidroxipropil)-metil-cellulóz 2910 5 mPa-s terméket adunk. A keverést teljes oldódásig folytatjuk.

b) 2. és 3. porlasztásra alkalmazott itrakonazoloidat

10 literes rozsdamentes acéledénybe 5,434 kg DKM-et és 3,623 kg etanolt töltünk egy 5  $\mu$  szűrőnyílású szűrőn át. Ehhez keverés közben 315 g itrakonazol és 472,5 g (hidroxipropil)-metil-cellulóz 2910 5 mPa-s terméket adunk. A 2. itrakonazol-porlasztóoldat keverését a teljes oldódásig folytatjuk. Az eljárást a 3. itrakonazol-porlasztóoldat esetében ismétljük.

c) A záróbevonat céljára alkalmazott 1. és 2. porlasztóoldat

5 literes rozsdamentes acéledénybe 472,5 g DKM-et és 315 g etanolt töltünk keverés közben, majd 87,5 g polietilén-glikol 20 000 (Macrogol 20 000) terméket adunk hozzá, és az 1. oldatot addig keverjük, amíg homogénné nem válik. A 2. oldatot ugyanilyen módon állítjuk elő.

d) A hatóanyaggal végzett bevonási eljárás

Fluidizált ágyas szemcsézőberendezésbe (WSG–1 típusú Glatt-féle berendezés), amely 15 cm méretű Wurster-féle (alulról porlasztó) toldalékkal van ellátva, 575 g 250–355  $\mu$ m (45–60 mesh) méretű cukorgömb-szemcséket töltünk. A gömb-szemcséket száraz levegővel körülbelül 50 °C-ra melegítjük. A fluidizáló levegő térfogatát úgy szabályozzuk, hogy a kimeneti levegőselepet maximális nyílásának megközelítőleg 45%-ára nyitjuk. Az 1. itrakonazol-porlasztóoldatot a berendezésben mozgó gömb-szemcsékké porlasztjuk. Az oldatot 15 g/perc porlasztási sebességgel, körülbelül 0,19–0,2 MPa porlasztási levegőnyomással atomizáljuk. A porlasztási eljárás befejeződése után a bevont gömb-szemcséket úgy szárítjuk, hogy kiegészítőleg körülbelül 2 percen át 60 °C hőmérsékletű száraz levegőt bocsátunk be. A bevont gömb-szemcséket ezután a berendezésben lehűlni hagyjuk úgy, hogy körülbelül 10–20 percen át 20–25 °C hőmérsékletű száraz levegőt vezetünk be. Ekkor a berendezést kiürítjük, a részben hatóanyaggal bevont gömb-szemcséket összegyűjtjük, és két egyenlő, egyenként körülbelül 730 g tömegű részre osztjuk.

A berendezésbe töltjük a részben hatóanyaggal bevont gömb-szemcsék 1. részét, és a gömb-szemcséket száraz levegővel körülbelül 50 °C-ra melegítjük. A fluidizáló levegő térfogatát úgy szabályozzuk, hogy a kimeneti levegőselepet maximális nyílásának körülbelül 45%-ára kinyitjuk. A 2. itrakonazol-porlasztóoldatot a berendezésben mozgó gömb-szemcsékre porlasztjuk. Az oldatot körülbelül 15 g/perc kibocsátási sebességgel porlasztjuk, kö-



rülbelül 0,19–0,2 MPa atomizáló (porlasztó) levegőnyomással. A porlasztási eljárás befejezése után a bevont szemcséket úgy szárítjuk, hogy körülbelül 2 percen át 60 °C hőmérsékletű, száraz levegőt vezetünk be. A bevont gömbszemcséket a berendezésben hagyjuk lehűlni úgy, hogy körülbelül 10–20 percen át 20–25 °C hőmérsékletű száraz levegőt vezetünk be. Ekkor a berendezést kiürítjük, a hatóanyaggal teljesen bevont gömbszemcséket összegyűjtjük, és rozsdamentes acéledényben tároljuk.

A hatóanyaggal részben bevont gömbszemcsékből álló 2. részt hasonló módon alakítjuk át hatóanyaggal teljesen bevont gömbszemcsékké a 3. itrakonazol-porlasztóoldattal.

e) *Közbenső szárítás*

A maradék oldószermennyiségek minimálissá tétele céljából a bevont gömbszemcséket szárítási lépésbe visszük. A bevont gömbszemcséket 24 órán át körülbelül 80 °C hőmérsékleten, 20–30 kPa nyomáson szárítjuk. A szárított, bevont gömbszemcséket szitán át (Sweco SW U; a szita nyílása 0,75 mm) szitáljuk a halmazok eltávolítása céljából (körülbelül 300 g), így körülbelül 2,594 kg pelletet kapunk, amelyet ismét két egyenlő részre osztunk.

f) *A záróbevonat előállítási eljárása*

A szárított, bevont gömbszemcsék 1. részét ismét a Wurster-féle toldalékkal ellátott, fluidizált ágyas granulátorba visszük, és száraz levegővel körülbelül 50 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezt követően a berendezésbe mozgó, bevont gömbszemcsékre porlasztjuk az 1. záróbevonatot alkotó porlasztóoldatot. Az oldatot körülbelül 15 g/perc kibocsátási sebességgel, körülbelül 0,16 MPa atomizáló (porlasztó) levegőnyomással porlasztjuk. A porlasztási eljárás befejezése után a pelleteket úgy szárítjuk, hogy

4 percen át 60 °C hőmérsékletű száraz levegőt vezetünk be. A bevont gömbszemcséket a berendezésben hagyjuk lehűlni úgy, hogy körülbelül 5–15 percen át 20–25 °C hőmérsékletű, száraz levegőt vezetünk be. A pelleteket a berendezésből eltávolítjuk, és megfelelő tartóedényekben tároljuk. A szárított, bevont gömbszemcsék 2. részét a 2. záróbevonatot alkotó porlasztóoldattal hasonló módon vonjuk be.

g) *A kapszulák töltése*

A hatóanyaggal bevont pelleteteket 00 méretű keményszelatin-kapszulákba töltjük standard automatikus kapszulatöltő berendezések (például Model GFK–1500, a Höfflinger és Karg cég gyártmánya, Németország) alkalmazásával. Kedvező tömegeloszlással rendelkező kapszulák előállítása céljából a kapszulatöltés sebességét a maximális sebességnek körülbelül 75–85%-ára csökkentjük. Minden egyes kapszulába körülbelül 650 mg pellet tölthető, ami körülbelül 200 mg itrakonazollal egyenértékű. A fentebb leírt eljárási paraméterek alkalmazásával 200 mg itrakonazol tartalmazó, olyan keményszelatin-kapszulákat kapunk, amelyek az összes követelményt – különösen az oldódási jellemzőket – kiélegetik.

h) *Oldódási tulajdonságok*

Az oldódási in vitro vizsgálatokat a 200 mg itrakonazol tartalmazó kapszulakészítményen végezzük. A közeg 900 ml mesterséges gyomornedv (1,8 g nátrium-klorid, 6,3 ml tömény sósav és 9 g polysorbate 20 desztillált vízzel 900 ml-re hígítva) 37 °C hőmérsékleten a 2. berendezésben (az Egyesült Államok 23. Gyógyszerkönyve, <711>, Oldódás, 1791–1793. old.) (lapátkeverővel, 100 rpm fordulatszámmal). Az alábbi táblázatban feltüntetett eredményeket kaptuk:

Idő (perc)	A hatóanyag számított koncentrációja (tömeg%-ban)						
	1. minta	2. minta	3. minta	4. minta	5. minta	6. minta	Átlag
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	13,23	9,95	11,41	10,87	10,90	12,68	11,51
15	62,55	57,38	71,55	62,37	55,44	64,62	62,32
30	104,13	95,36	106,20	100,13	106,52	98,28	101,77
45	108,27	99,54	108,59	101,25	108,99	101,43	104,68
60	108,18	99,09	108,36	101,34	108,45	101,97	104,57

i) *Tablettakészítmény*

A fentebb leírt eljárást követve tablettatételt állítunk elő, amelyben az itrakonazolnak a (hidroxipropil)-metil-cellulóz 2910 5 mPa-s termékhez viszonyított tömegaránya 1:1. 665 mg pelletet (amely 265 mg, 250–355 µm méretű cukorgömbszemcsét, 200 mg itrakonazol és 200 mg polimert tartalmaz) 529 mg mikrokristályos cellulózzal és 6 mg (mikroni-

zált) I. típusú hidrogénezett növényi olajjal keverünk, majd Exenterpress Courtois 27 berendezésben preselejük. Ehhez 20 mm×9,5 mm méretű, ovális présefejet alkalmazunk, amelynek felszíni területe 167,26 mm<sup>2</sup>; a kompressziós nyomás 2700 kg/cm<sup>2</sup>; így olyan tablettát kapunk, amelynek nominális tömege 1200 mg, és keménysége 10,2 DaN. Az így előállított tablettá szétválasztási ideje 2 percnél rövidebb.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Pellet, amely
- (a) egy központi, lekerekített vagy gömb alakú magrészt;
- (b) vízben oldható polimerből és itrakonazolból álló filmbevonatot; és
- (c) polimer záróbevonatot tartalmaz, ahol a magrész átmérője 250  $\mu\text{m}$ -tól 355  $\mu\text{m}$ -ig terjed 45–60 mesh méretű).
2. Az 1. igénypont szerinti pellet, amely a pellet teljes tömegére vonatkoztatva
- a) 10–25% maganyagot;
- b) 39–60% vízben oldható polimert;
- c) 26–40% itrakonazol; és
- d) 4–7% záróbevonatot alkotó polimert tartalmaz.
3. A 2. igénypont szerinti pellet, ahol a magrész anyaga 250–355  $\mu\text{m}$  (45–60 mesh) méretű cukorgömbszemcse, a vízben oldható polimer (hidroxi-propil)-metil-cellulóz.
4. A 3. igénypont szerinti pellet, ahol az itrakonazolnak a vízben oldható polimerhez viszonyított tömegaránya 1:1–1:2.
5. A 2. igénypont szerinti pellet, ahol a záróbevonat polimerje polietilén-glikol.
6. A 3. igénypont szerinti pellet, amely
- a) 16,5–19% cukormagrészt;
- b) 43–48% (hidroxi-propil)-metil-cellulóz 2910 5 mPa·s termékét;
- c) 29–33% itrakonazol és
- d) 5–6% polietilén-glikol 20 000 termékét tartalmaz.
7. Gyógyászati adagolási forma, amely az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti pelletek gombaellenes hatás szempontjából hatásos mennyiségét tartalmazza.
8. A 7. igénypont szerinti adagolási forma, ahol az adagolási forma keményszelatin-kapszula.
9. Eljárás az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti pelletek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- a) 250–355  $\mu\text{m}$  (45–60 mesh) méretű cukorgömbszemcséket fedőréteggel látunk el úgy, hogy azokra intrakonazol és vízben oldható polimer diklór-metánból és etanolból álló szerves oldószerrel készült oldatát porlasztjuk egy Wurster-féle (alulról porlasztó) toldalékkal ellátott, fluidizált ágyas granulátorban;
- b) az így kapott, bevont magrészeket szárítjuk; és
- c) a szárított magrészeket záróbevonattal látjuk el úgy, hogy azokra egy záróbevonatot alkotó polimernek diklór-metánból és etanolból álló szerves oldószerrel készült oldatát porlasztjuk egy Wurster-féle (alulról porlasztó) toldalékkal ellátott fluidizált ágyas granulátorban.
10. A 9. igénypont szerinti eljárással előállított, hatóanyaggal bevont pelletek.