



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **226 491**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 01714**

(22) A bejelentés napja: **1998. 08. 04.**

(40) A közzététel napja: **2002. 01. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2009. 03. 02.**

(51) Int. Cl.: **A61K 9/16** (2006.01)

A61K 9/54 (2006.01)

A61K 9/62 (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 98/16128

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9961002**

(30) Elsőbbségi adatok:

09/083,597 1998. 05. 22. US

(72) Feltalálók:

**Ullah, Ismat, Cranbury, New Jersey (US);
Wiley, Gary J., Jackson, New Jersey (US)**

(73) Jogosult:

**Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, New
Jersey (US)**

(74) Képviselő:

**Karácsonyi Béla, ADVOPATENT Szabadalmi és
Védjegy Iroda, Budapest**

(54) **Bélben oldódó burkolattal ellátott gyógyászati készítmény és eljárás előállítására**

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás bélben oldódó bevonattal ellátott gyöngyökből álló gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy

- gyógyszerként 2',3'-didezoxi-inozin, adott esetben valamely szétesést elősegítő szer és adott esetben valamely kötőanyag száraz keverékét összekeverik granuláló oldószerrel;
- a kapott nedves masszát extrudálják;
- a kapott extrudátumot gömb alakú gyöngyökké alakítják;

- a gömbökké alakítás során a gyöngyöket a gyógyszerként 2',3'-didezoxi-inozint, adott esetben szétesést elősegítő szert és adott esetben kötőanyagot a nedves masszával megegyező arányban tartalmazó porral beporozzák;
- a kapott nem agglomerálódó gyöngyöket megszáritják; és
- a száraz gyöngyöket bélben oldódó bevonattal vonják be.

HU 226 491 B1

A találmány olyan bélben oldódó bevonattal ellátott gyógyászati készítmény előállítására irányul, amely savra érzékeny gyógyszert tartalmaz hatóanyagként, így érzékeny 3-nál kisebb pH-értékű környezetre, és a hatóanyag-tartalma nagy. Ilyen gyógyszer a ddl (2',3'-didezoxi-inozin). Ez a készítmény gyöngyök formájában is létezhet, és bélben oldódó bevonattal van ellátva, amely például Eudragit^(R) L-30-D-55-öt és lágyítószert tartalmaz, azonban nem igényel alapréteget. A gyöngynek tapadásgátló bevonata is van. Az úgy nevezett gyöngyök jól ellenállnak a szétesésnek 3-nál kisebb pH-értéknél, de kiválóan leadják a gyógyszert 4,5-nél nagyobb pH-értéknél.

Bélben oldódó bevonatokat sok éve alkalmaznak már, hogy megakadályozzák a gyógyszer korai kibocsátását az orálisan bevett dózisformákból. A kompozíciótól és/vagy a vastagságától függően a bélben oldódó bevonat ellenáll a gyomorsavnak a kívánt időtartamon keresztül, mielőtt elkezdene szétesni, és lehetővé teszi a gyógyszer lassú kibocsátását az alsóbb gyomorszakaszban vagy a vékonybél felső részén. A bélben oldódó bevonatokra példák találhatók az 5,225,202 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban. Amint azt az 5,225,202 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismerteti, a korábban alkalmazott bevonatokra példák lehetnek a méhviasz és a gliceril-monosztearát; a méhviasz, sellak és cellulóz; és a cetil-alkohol, masztix és sellak; valamint a sellak és sztearinsav (2,809,918 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom); poli(vinil-acetát) és etil-cellulóz (3,835,221 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom); polimetakrilsav-észterek semleges kopolimerjei (Eudragit^(R) L30D) [Goodhart F. W. és munkatársai; Pharm. Tech. 64-71 (1984 április)]; metakrilsav és metakrilsav-metil-észter kopolimerjei (Eudragitok); vagy a polimetakrilsav-észterek semleges kopolimerjei, amelyek fémsztearátokat is tartalmaznak (Mehta és munkatársai: 4,728,512 és 4,794,001 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak).

A bélben oldódó bevonatokhoz használt legtöbb polimer pH 5,5-nél és e fölött kezd oldhatóvá válni, a maximális oldódási sebességet a 6,5-nél nagyobb pH-értékeknél érve el.

Számos bélben oldódó és/vagy megnyújtott kibocsátási idejű gyógyászati készítményt feltártak a szakirodalomban, és az előállítási eljárások is ismertek. Bár az ismert készítmények közül többet alakítottak apró gyöngy vagy szemcse formájúvá, ezek gyakran igen sokféle további alkotórészt is tartalmaznak a gyógyszeren kívül, például töltőanyagokat, pufferanyagokat, kötőanyagokat és nedvesítőszereket, amelyek mindegyike növeli a készítmény tömegét és csökkenti az aktív gyógyszer mennyiségét, amelyet a készítmény tartalmazhat. Ezeknek az előbb említett gyógyászati készítményeknek az előállítási eljárásai sok, időrabló lépést igényelnek, ideértve az alapréteget kialakító és a külső bevonatot kialakító lépést. Emellett ezeknek a gyógyászati készítményeknek a többségét arra szánták, hogy a gyógyszert az alsó emésztőrendszeri traktusban,

vagyis a vastagbélben adják le, és nem a felső béltraktusban, vagyis a vékonybél nyombélrészében.

Az 5,225,202 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismerteti olyan bélben oldódó bevonattal ellátott gyógyászati készítményeket, amelyek bevonata semlegesített hidroxipropilmetilcellulóz-falát (HPMCP) polimer. Az ismertett gyógyászati készítmények savra érzékeny gyógyszermagot, szétesést elősegítő szert és egy vagy több pufferolószert tartalmaznak, ez utóbbiakat annak érdekében, hogy további védelmet adjanak a gyomorban a bélben oldódó bevonaton kívül. A készítmények továbbá bélben oldódó bevonatot és lágyítószert is tartalmaznak. A gyógyászati készítmények egy vagy több töltőanyagot is tartalmazhatnak, amely laktóz, cukor vagy keményítő lehet. A hivatkozásban feltárt találmány szerint, amikor a mag olyan gyógyszert foglal magában, amely összeférhetetlen a bélben oldódó bevonattal, egy további alapréteget alkalmaznak, amely fizikai gátként működik a mag és a külső, bélben oldódó bevonat között, és így megakadályozza a kölcsönhatást a savra érzékeny gyógyszer és a bélben oldódó savas bevonat között. A bélben oldódó HPMCP-bevonat szétesési folyamatát pH=5,0 értéknél kezdi el. Ennek a gyógyászati készítménynek az előállítási eljárása számos bevonólépést igényel az alapréteg, majd a bélben oldódó rétegek felvitelére.

Az 5,026,560 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom olyan gyógyászati készítményt és annak előállítási eljárását ismerteti, ahol a gyógyászati készítmény Nonpareil magrészt tartalmaz, amelyet úgy állítanak elő, hogy a szacharózt kukoricakeményítővel bevonják, a magot vizes kötőanyag vizes vagy etanolos oldatával permetezik; valamint egy gyógyszerhatóanyagot és kismértékben szubsztituált hidroxipropilcellulózt tartalmazó porral permetezik, és ezt követően viszik fel a bélben oldódó bevonatot.

A 4,524,060 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom lassú felszabadulást biztosító gyógyászati készítményt közöl magas vérnyomású betegek kezelésére; mikronizált indoramint, vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját, vízelvezető szer, nedvesítőszer, szétesést elősegítő szer keverékét tartalmazza, ahol a keverék nempréselt pellet alakjában van, továbbá bélben oldódó bevonattal vagy a gyomor-bél nedvek számára átjárható, bélben oldódó bevonattal, vagy késleltetett felszabadulást biztosító bevonattal rendelkezik.

Az 5,536,507 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom olyan gyógyászati készítményre irányul, amely késleltetett felszabadulást biztosító bevonattal, vagy bélben oldódó bevonatokkal van ellátva, ahol a készítményben a hatóanyag célja a hatóanyag túlnyomó mennyiségének a felszabadulása a vastagbél kezdetéhez közeli ponton, vagy a vastagbélen belül megközelítőleg 6,4-7,0 pH-érték mellett.

Olyan gyógyászati készítmények, amelyek savas környezettel szemben, például gyomornedvvel szemben nem stabilisak, és megfelelőképpen nem pufferoltak, bélben oldható védőbevonatot igényelnek, amely

megakadályozza a gyógyszer felszabadulását a bélcsatorna elérése előtt.

A ddl (amely didanozin vagy 2',3'-didezoxi-inozin néven is ismert, s amelyet a Bristol-Myers Squibb Co. Videx^(R) védett néven hoz forgalomba) savra bomlókony hatóanyag, amelynek szerkezetét az (1) képlet szemlélteti. Kimutatták, hogy hatásos olyan betegek kezelése során, akik az AIDS-betegséget okozó HIV-vírussal fertőzöttek. Közölték a készítményt, és a HIV-replikáció gátlási eljárását 2',3'-didezoxi-inozin alkalmazásával (lásd a 4,861,759, 5,254,539 és 5,616,566 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmakat). Újabban a Videx^(R)-et széles körben alkalmazták az AIDS kezelésére használt új terápiás koktélok komponenseként. A Videx^(R) sav hatására bomlókony gyógyszer, amely alacsony pH-értékű környezetre érzékeny, és a gyomorban elbomlik.

A 0 436 110 számú európai szabadalom száraz pankreatinkészítmény előállítására szolgáló eljárást ismerteti.

A 0 689 840 számú európai szabadalom eritromicinbázist tartalmazó, orális beadásra szolgáló, új gyógyászati készítményt ír le.

Nyújtott hatóanyag-leadású ibuprofenkészítményt biztosít a 0 255 404 számú európai szabadalom.

A 0 287 536 számú európai szabadalom terápiásan aktív vegyületként kinidinsót tartalmazó, többszörös dózis formájú gyógyászati készítményre vonatkozik.

A Videx[®] általában többféle orális adagolási formában kapható, ilyenek például a szétrágható vagy diszpergálható, pufferolt tabletták, amelyek 25, 50, 100 vagy 150 mg didanozint tartalmaznak. Minden egyes tablettát kalcium-karbonáttal és magnézium-hidroxiddal pufferolt. A Videx[®] tabletták továbbá aszpartámot, szorbitot, mikrokristályos cellulózt, Polyplasdone[®] anyagot, mandarin- vagy narancsízest, valamint magnézium-sztearátot is tartalmaznak. Az orálisan adagolható oldat céljára pufferolt Videx^(R) port hoznak forgalomba egyetlen dózist tartalmazó csomagokban: egy ilyen csomag 100, 167, illetve 250 mg didanozint tartalmaz. Bármilyen hatóanyag-tartalmú csomag továbbá citrát-foszfát-puffert (amely dibázisos nátrium-foszfátból, nátrium-citrátból és citromsavból áll), valamint szacharózt is tartalmaz. Orális adagolásra alkalmas oldat készítéséhez gyermekgyógyászati Videx[®] por is beszerezhető, amely az orális adagolás céljára 100 vagy 200 g-os üvegedényekben 2, illetve 4 g didanozint tartalmaz, és bevétel előtt kereskedelmi forgalomban kapható savmegkötő szerrel kell a port összekeverni.

Különös tekintettel a tablettákra – akár önmagukban, akár egy kombináció („koktél”) részeként kell bevenni a terápiás rend szerint –, a jelenlegi szétrágható vagy diszpergálható pufferolt tabletták nem könnyítik meg a beteg számára a gyógyszerforma elfogadását. Míg más termékek, amelyek az AIDS terápiás koktél részeként kapszulák vagy tabletták, és könnyen lenyelhetők, a Videx[®] (amelyet leírásunkban „ddl” jelöléssel is használunk) szétrágható vagy diszpergálható pufferolt tablettákat alaposan szét kell rágni, kézzel kell aprí-

tani vagy adagolás előtt vízben homogéne diszpergálni kell. Mivel a ddl savas pH mellett gyorsan elbomlik, a ddl rágható vagy diszpergálható formájában, valamint az orális oldat céljára készített pufferolt por alakjában pufferanyagokat tartalmaz, és a gyermekgyógyászati por alakjában savmegkötő szerekkel együtt adagolják. A készítményben lévő nagy mennyiségű savmegkötő szerek jelenléte azonban a gyomor-bél csatorna jelentős egyensúlyhiányához vezet, és ennek jeleként súlyos hasmenés következhet be. Sok beteg panasolja továbbá, hogy nagy ddl-tablettákat kell elrágni (a dózis 2 tablettát, egyenként 2,1 g tömeggel), valamint kifogásolják a ddl ízét, a tabletták diszpergálásához szükséges időt, és az adagonként igényelt folyadék térfogatát (körülbelül 120 ml). Mindezek a tényezők, azzal a ténnyel együtt, hogy más nukleozidanalóg hatóanyagokat sokkal kényelmesebb adagolási formában (például kapszula vagy kisebb tabletták alakjában) hoznak forgalomba, szükségessé teszi egy olyan innovatív adagolási forma kifejlesztését a ddl számára, amelyet könnyű lenyelni, és kényelmetlen mellékhatásokat nem okoz.

A jelenlegi felnőttadag, amely 200 mg naponta kétszer, vagy esetleg naponta egyszer 400 mg, nagyon nagy gyógyszer-tartalmú gyöngyöket vagy részecskéket igényel úgy, hogy a 400 mg-os dózist egyetlen kapszulába lehessen bevinni. A kisebb gyógyszer-tartalmú kiserelés viszont több kapszulát/adagot igényelne, amely kevésbé kényelmes a betegnek való adagolás szempontjából.

Ennek megfelelően olyan bevonatot biztosítunk, amely megakadályozza a gyomorban a gyógyszer felszabadulását, és lehetővé teszi a vékonybélben a gyógyszer felszabadulását, ezáltal szükségtelessé válik savmegkötő szer alkalmazása, amely krónikus alkalmazás esetén a gyomor-bél rendszer kiegyensúlyozatlanságát okozhatja. Azok a gyógyászati készítmények tehát, amelyek savas környezetben, például a gyomorban instabil gyógyszert tartalmaznak, védőbevonatot igényelnek az ilyen gyógyszer felszabadulásának megakadályozására, mielőtt a készítmények elérnék a beleket.

Az alábbiakban leírjuk az ábrát. Az 1. ábra folyamatábra diagramja, amely általánosságban mutatja be a bélben oldódó bevonattal ellátott gyógyászati készítmény találmány szerinti gyártását.

Az alábbiakban leírjuk a találmányt.

A találmány tárgya eljárás bélben oldódó bevonattal ellátott gyöngyökből álló gyógyászati készítmény előállítására, amelynél

- a) gyógyszerként 2',3'-didezoxi-inozin, adott esetben valamely szétesést elősegítő szer és adott esetben valamely kötőanyag száraz keverékét összekeverjük granuláló oldószerrel;
- b) a kapott nedves masszát extrudáljuk;
- c) a kapott extrudátumot gömb alakú gyöngyökké alakítjuk;
- d) a gömbökké alakítás során a gyöngyöket a gyógyszerként 2',3'-didezoxi-inozint, adott esetben szétesést elősegítő szert és adott esetben

kötőanyagot a nedves masszával megegyező arányban tartalmazó porral beporozzuk;

- e) a kapott nem agglomerálódó gyöngyöket megszáritjuk; és
- f) a száraz gyöngyöket bélben oldódó bevonattal vonjuk be.

A találmány a fenti eljárással előállítható gyógyászati készítményre is kiterjed, ahol a gyöngyöket orálisan beadható kapszulába zárhatjuk.

A találmány szerint bélben oldódó bevonattal ellátott, nagy gyógyszer tartalmú gyógyászati készítményt biztosítunk és eljárást az előállítására, ahol a készítményben jelen levő gyógyszer bomlást szenvedhet alacsony pH-értéken, ettől azonban megvédi a bélben oldódó bevonat. A találmány szerinti gyógyászati készítmény, amely előnyösen gyöngyökből vagy pelletékből áll, alacsony pH-értékű környezetre érzékeny gyógyszerként ddi-t és adott esetben kötőanyagot, szétesést elősegítő szert, duzzasztószeret és töltőanyagot tartalmazó magot foglal magában. A magot bélben oldódó bevonat veszi körül, amely metakrilsav-kopolimer és lágyítószeret tartalmaz. A gyógyászati készítmény tapadásgátló bevonatot is tartalmazhat.

A találmány szerinti új, bélben oldódó bevonattal ellátott gyógyszerforma megóvjá a gyógyszert 3-nál kisebb pH-értéknél (amilyen a gyomorban található), de lehetővé teszi a gyógyszer felszabadulását 4,5 vagy ennél nagyobb pH-értékeknél (amilyen a bélrendszer felső részében található).

Következésképpen a találmány szerinti gyógyászati készítmény savas környezetben kémiai instabil gyógyszert (ddi) foglal magában. A találmány szerinti gyógyászati készítmény kitűnő védelmet nyújt nagyon savas környezetben (pH<3), miközben nem késlelteti a gyors felszabadulást 4-nél nagyobb pH-értékeknél, sem a bélrendszer felső végén, sem a nyombélben.

A szakterületen ismert bélben oldódó bevonóanyagok legtöbbször savas természetű, és ezáltal kémiai instabilitást okozhat, amikor savra érzékeny alkotórészekkel kerül érintkezésbe. Ez különösen igaz magas hőmérsékleten és nedves körülmények között, ami a vizes bevonóeljárás során tapasztalható. Abból a célból, hogy minimalizálják ezt a sav által okozott instabilitást, általában védőbevonatot vagy alapbevonatot alakítanak ki a részecskék, gyöngyök, szemcsék stb. és a bélben oldódó bevonat között. Ez a védőbevonat elválasztja a savra érzékeny gyógyszert a bélben oldódó savas bevonattól, és így javítja a készítmény stabilitását.

A találmány szerinti eljárással savra érzékeny gyógyszert tartalmazó gyöngyöket, szemcséket és/vagy részecskéket eredményesen vonhatunk be bélben oldódó vizes bevonattal anélkül, hogy védőbevonatot vagy alapbevonatot kellene alkalmaznunk. Az eljárás során növeljük a bélben oldódó bevonatot képező szuszpenziós oldat pH-értékét lúgosítószerek alkalmazásával. A bevonatot képező szuszpenzió pH-értékét az alá a pont alá emeljük, amelynél a polimer bélben oldódást biztosító épsége elveszhet. A bélben oldódó bevonathoz használhatunk kötőanyagokat, például nátrium-karboxi-metil-cellulózt, töltőanyagokat,

például mikrokristályos cellulózt, szétesést elősegítő szereket, például nátrium-keményítő-glikolátot, és további segédanyagokat, például magnézium-oxidot, amelyek viszonylag alkalikus természetűek. Ezáltal a magban jelen levő, savra érzékeny gyógyszer stabilabb készítményét kapjuk. Ennek eredményeképpen nincs összeférhetlenség, és nincs szükség a savra érzékeny gyógyszer és a bélben oldódó savas bevonat között védő alapbevonatra. Amellett, hogy az eljárás kiküszöböli az alaprétteg költséges kialakítási lépését, a gyógyszer gyorsabb felszabadulását is lehetővé teszi, tekintettel arra, hogy egyébként az alapbevonat késlelteti a gyógyszer felszabadulását.

A gyógyszer gyöngyöket általában úgy készítjük el, hogy nedves masszát képezünk, amelyet fonal alakúvá vagy metélt térszta alakúvá extrudálunk. Ezeket nagy sebességgel forgó lemezen forgatjuk, amely kis darabokká tördeli őket és lekerékíti az éleket, így gömbölyű részecskék alakulnak ki a gömbökké alakítás néven ismert eljárással. Ez a gömbökké alakítás centrifugális erőt hoz létre. Ilyen erők hatására, ha a részecskék nem kötik meg eléggé a nedvességet, az eltávozik a részecskékből (a felületre kerül), ez pedig agglomerálódást idéz elő. A mikrokristályos cellulóz jó nedvességmegkötő, és így kiválóan segíti a gömbképzést. Gyakran több, mint 15%, és általában több, mint 30% szükséges belőle ahhoz, hogy jó gömbökké alakítási jellemzőket kapjunk.

Megfigyeltük, hogy amikor a gömbökké alakítás során a nedvesség a felületre távozik, száraz porral szórhatjuk be a részecskéket a nedvesség megkötésére és az agglomerálódás megakadályozására. A feltalálók úgy vélik, hogy ez az eljárás felhasználható a nagy gyógyszer tartalmú gyöngyök előállításánál a nedvességet megkötő anyagok alkalmazásának teljes kiküszöbölésére. A feltalálók továbbá úgy vélik, hogy a gyógyszer szükség esetén száraz kötőanyaggal és kívánt esetben szétesést elősegítő szerrel keverhető össze. Ennek a száraz keveréknek nagyobb részét nedves masszává alakíthatjuk, extrudálhatjuk, és a száraz keverék megmaradó részét pedig a gömbökké alakítás során a felületre kerülő nedvesség megkötésére használhatjuk fel. Ez a módszer nagyon nagy gyógyszer tartalom elérését teszi lehetővé, és nem változtatja meg a gyöngy összetételét, tekintet nélkül a beporozásra alkalmazott száraz keverék mennyiségére.

A találmány szerinti eljárás igen nagy gyógyszer tartalmú (akár 100%-os) gyöngyök kialakítását teszi lehetővé, és így általában nagyon kis mennyiségű megfelelő kötőanyag alkalmazásával vagy anélkül, és kívánt esetben szétesést elősegítő szer használatával készíthető el a porított gyógyszer száraz keveréke. A gyógyszernek magának, a gyógyszer/száraz kötőanyag keveréknek, vagy a gyógyszer/száraz kötőanyag/szétesést elősegítő szer keveréknek tapadóssá kell válnia nedvesítéskor. A keverék nagyobb részét (70–95%) alakítjuk nedves masszává, extrudáljuk és gömbbé formázzuk, ahogyan ezt a gyöngyképzésnél szokásosan végzik. A keverék kisebb részét (5–30%) tesszük félre a beporozáshoz. Ahogyan a gömbökké alakítás eljárás-

sa előrehalad, az extrudált szálak eltöredeznek, és a részecskék legömbölyödnek. Az eljárás során a nedvesség eltávozik a részecskékből. A korábban féltregett száraz keveréket ráporozzuk a nedves részecskékre a felületi nedvesség megkötése érdekében. Ez a részecskéket viszonylag szárazzá teszi, és így szabadon mozognak egy hagyományosan gyöngyfűzésre formázott mintában. Következésképpen a gyöngyök képződése agglomerálódás nélkül halad előre.

Bélben oldódó bevonattal ellátott vagy módosított hatóanyag-leadású gyöngyöket vagy részecskéket gyakran töltenek kapszulákba a gyógyszerek orális beadása céljára. Orális beadáskor a kapszula héja feloldódik, és ennek következtében a kapszula tartalma érintkezésbe kerül a gyomor tartalmával. A gyomorban levő folyadékok nedvesítik a részecskéket. Ha a nedves részecskék nem ragadnak egymáshoz, akkor diszpergálódnak a gyomortartalomban, és elkezdhetnek belépni a nyombélbe a méreteloszlástól és más, a gyomron való áthaladás idejét szabályozó tényezőktől függően. Ha viszont a részecskék tapadóssá válnak nedvesítéskor, akkor egy vagy több csomóvá ragadhatnak össze. Ebben az esetben a csomók nagy méretű részecskékként viselkedhetnek, és a gyomorból való kiürülési idejük eltérő lehet a kialakult csomók méretétől és tömörségétől függően. Ebben az esetben az ilyen dózisforma nem úgy viselkedik, mint egy valódi, sok részecskéből álló rendszer. Ennek a problémának a megoldására a találmány szerinti, bélben oldódó bevonattal ellátott gyöngyöket hidrofób anyaggal vonjuk be a kapszulába zárás előtt. A hidrofób bevonatot olyan mennyiségben alkalmazzuk, amely éppen elegendő a részecskék összetapadásának megakadályozásához a kapszulahéj feloldódása után, de nem olyan sok, hogy késleltesse az oldódást. Ezzel az egyszerű eljárással elérjük, hogy a részecskék különálló részecskékként viselkednek, és a gyomron való áthaladás ideje közelebb kerül ahhoz az időhöz, amely attól a részecskemérettől elvárható, amelyhez a dózisformát terveztük, így az eredmény egy várt viselkedésű és kevésbé változó dózisforma lesz.

A találmány szerinti eljárás nagy gyógyszer tartalmú (akár 100%-os) (nem burkolt) gyöngyök előállítását mutatja be vizes eljárás alkalmazásával, ahol a gyöngyök savra érzékeny gyógyszerként ddl-t tartalmaznak. Különleges berendezésre nincs szükség, mivel a hagyományos extrudáló és gömbökké alakító berendezéseket alkalmasnak találtuk a gyöngyök előállításához. Lúgos kötőanyag, például nátrium-karboxi-metilcellulóz alkalmazása, és a gömbökké alakítás során a gyógyszert és adott esetben kötőanyagot és szétesést elősegítő szert tartalmazó száraz keverékkel végzett beporozás biztosítja a gyógyszer kémiai stabilitását, és maximális gyógyszer tartalmat tesz lehetővé. A találmány szerinti eljárás nagy (>90%) kitermelést eredményez a gyöngyből szűk részecskeméret-tartományban.

A találmány különösen alkalmas gyógyszerként ddl-t tartalmazó gyöngyök előállítására. A ddl akár a készítmény 100%-át is képezheti a bevonattal ellátott gyöngyökben.

A bevonattal ellátott gyöngyök először a gyomron haladnak keresztül. Az áthaladási idő a gyomron mintegy 2 óra, és a pH itt mintegy 1 és 3 között van. A bélben oldódó bevonat lehetővé teszi, hogy a gyógyszer-mag lényegében érintetlen maradjon, mivel meggátolja a gyógyszer-mag felszabadulását a gyomorban, illetve a gyomorsav behatolását a gyöngy-magjába. A gyöngyök azután áthaladnak a vékonybélben, ahol a bélben oldódó bevonat túlnyomó része feloldódik, és felszabadul a gyógyszer-mag aktív anyag. A szokásos áramlási irányt tekintve a vékonybél a nyombéltől, éhbéltől és csípőbélből áll. Az áthaladási idő a vékonybélben át mintegy 2–4 óra, és a pH ezeken a részeken mintegy 5 és mintegy 7,2 között van.

Ahogy itt használjuk, a „bélben oldódó bevonat” kifejezés olyan polimer anyagot vagy anyagokat jelent, amelyek beburkolják a gyógyszer-magot. A találmány szerinti, bélben oldódó polimer anyag nem tartalmaz semmiféle aktív vegyületet, azaz gyógyszer-mag aktív részét. A bélben oldódó polimer bevonóanyag jelentős része vagy egésze előnyösen feloldódik, mielőtt a gyógyszer felszabadul a dózis formából. Ezáltal a gyógyszer-mag késleltetett oldódása érhető el. Az alkalmas pH-érzékeny polimer olyan, amely feloldódik a bél-folyadékokban fennálló magasabb (4,5-nél nagyobb) pH-értékeken, amilyenek például a vékonybélben található, és ezáltal lehetővé válik a gyógyszer-mag aktív anyag felszabadulása a vékonybélben ahelyett, hogy a felszabadulás már az emésztőrendszer felső traktusában, például a gyomorban bekövetkezne.

A polimer bevonóanyagot úgy választjuk ki, hogy a gyógyszer-mag aktív szer akkor szabaduljon fel, amikor a dózisforma eléri a vékonybelet vagy egy olyan területet, amelyben a pH-érték nagyobb, mint 4,5. Az előnyös, pH-ra érzékeny bevonóanyagok azok, amelyek épek maradnak a gyomor kisebb pH-értékű környezetében, de szétesnek vagy feloldódnak annál a pH-értéknél, amely általában a beteg vékonybélben található. A bélben oldódó polimer bevonóanyag vizes oldatban mintegy 4,5 és mintegy 5,5 pH-értékek között kezd feloldódni. A találmány szerinti alkalmazott, bélben oldódó polimer pH-oldhatósági viselkedése olyan, hogy a bélben oldódó polimerbevonat jelentős mértékű oldódása nem következik be addig, amíg a dózisforma ki nem ürül a gyomorból. A vékonybél pH-ja fokozatosan növekszik a nyombél domborulatában fennálló 4,5–6,5 közötti értékről a vékonybél távolabbi részeiben (csípőbél) fennálló 7,2-re. Abból a célból, hogy előre látható oldódást biztosítsunk, amely megfelel a vékonybélben való áthaladás mintegy 3 órás idejének, és így lehetővé teszi itt a reprodukálható gyógyszer-felszabadulást, a bevonat oldódásának a nyombél pH-tartományában kell elkezdődnie, és az oldódásnak folytatódnia kell a vékonybél pH-tartományában. Ennélfogva a bélben oldódó polimerbevonat mennyiségének olyannak kell lennie, hogy lényegében feloldódjék a vékonybélben a mintegy 3 órás áthaladási idő alatt.

A magban jelen levő gyógyszer savra érzékeny ddl.

A magban egy vagy több kötőanyag is jelen lehet mintegy 0% és mintegy 10% közötti mennyiségben,

előnyösen 1% mennyiségben, a készítmény tömegére vonatkoztatva. A nátrium-karboxi-metil-cellulóz az az előnyös kötőanyag, amely legalkalmasabb erre a célra. A további alkalmazható kötőanyagok között megemlítjük a következőket: Avicel^(R) PH101, Avicel^(R) RC 591, Avicel^(R) CL-611 (FMC Corporation), Methocel^(R) E-5 (Dow Corporation), keményítő 1500 (Colorcon, Ltd.), hidroxil-propil-metil-cellulóz (HPMC) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), poli(vinil-pirrolidon), kálium-alginát és nátrium-alginát.

A találmány szerinti készítmény magja egy vagy több szétesést elősegítő szert vagy duzzasztószert is tartalmazhat mintegy 1% és mintegy 4% közötti mennyiségben, a készítmény tömegére vonatkoztatva; ilyenek például a nátrium-keményítő-glikolát, amely EXPLOTAB^(R) védjegy alatt van a piacon (Edward Mendell Co.), az Ac-Di-Sol (térhálósított nátrium-karboxi-metil-cellulóz) (FMC Corporation), kroszkar-mellóz-nátrium, kukoricakeményítő vagy térhálósított poli(vinil-pirrolidon).

A találmány szerinti gyógyszer készítményben alkalmazott magot 0,5 mm és 5 mm közötti, előnyösen 1 mm és 2 mm közötti átmérőjű gyöngyként alakítjuk ki.

A találmány szerinti, bélben oldódó bevonattal ellátott gyógyászati készítmény kialakításához Eudragit^(R) L-30-D-55 bélben oldódó bevonatot képező oldatot alkalmazunk. Az Eudragit^(R) L-30-D-55 akrilgyanta vizes diszperziója, vagyis metakril-savból és etil-akrilátból származó anionos kopolimer, amelyben a szabad karboxilcsoportok aránya az észtercsoportokéhoz mintegy 1:1, átlagos molekulatömege mintegy 250 000, és 30 tömeg% száraz lakkanyagot tartalmazó vizes diszperzió formájában szerezhető be a Rohm-Pharma Co. cégtől (Németország). Mivel ez vizes bevonóanyag, így veszélyes vagy környezetre ártalmas szerves oldószereket nem használunk.

Bár az Eudragit^(R) az előnyös bevonópolimer, a találmány ebből a szempontból nincs korlátozva, így más, a szakterületen ismert, bélben oldódó bevonatot szolgáltató polimert is alkalmazhatunk. Ilyenek például a hidroxil-propil-metil-cellulóz-ftalát HP50 (HPMCP-HP50) (USP/NF 220824), HP55 (HPMCP-HP55) (USP/NF 200731 típus) és HP55S, amelyek a Shin Etsu Chemical cég termékei; a Coateric^(R) [poli(vinil-acetát-ftalát)] (Colorcon, Ltd.); a Sureteric^(R) [poli(vinil-acetát-ftalát)] (Colorcon Ltd.), vagy az Aquateric^(R) (cellulóz-acetát-ftalát) (FMC Corp.), és hasonlóak. A bélben oldódó bevonat előnyösen még lágyítószert is tartalmaz, amely előnyösen dietil-ftalát, bár a találmány ebből a szempontból nincs korlátozva, így más lágyítószerek is alkalmazhatók, például trietil-citrát (Citroflex-2), triacetin, tributil sztebe-kát, vagy polietilén-glikol. Kívánt esetben valamely tapadásgátló (agglomeráció-gátló) szer is alkalmazható a gyöngy bevonása után; ez előnyösen hidrofób anyag, mint a talkum, magnézium-sztearát vagy hőbontással készült szilícium-dioxid, amelyek közül a talkum az előnyös.

Az alkalmazott bélben oldódó bevonatot lényegesen könnyebb kialakítani, mint a korábban ismertetett

bevonórendszereket, és különösen előnyös kis átmérőjű, kis tömegű részecskék bevonására, amikor is minimális mértékben jelentkeznek feldolgozási nehézségek (agglomerálódás), szerves oldószerek használatára pedig nincs szükség.

A fenti bélben oldódó bevonat mintegy 5–30 tömeg%, előnyösen 10–20 tömeg% mennyiségben tartalmaz metakril-sav-kopolimert a bevonóoldat szilárdanyag-tartalmára számolva, lágyítószert pedig mintegy 1–6 tömeg%, előnyösen 2-3 tömeg% közötti mennyiségben tartalmaz.

Minden fentebb említett tömeg%-adat a bélben oldódó bevonat kialakításához alkalmazott oldatban/szuszpenzióban jelen levő szilárd anyag teljes mennyiségére vonatkozik.

A bélben oldódó bevonat így 5–35 tömeg% szilárd anyagot, és 65–95 tömeg% vizet tartalmaz.

Általában akkor, amikor a mag a bélben oldódó bevonóréteggel összeférhetetlen gyógyszert foglal magában, egy alapréteget alkalmaznak, amely egy vagy több filmképző vagy lágyítószert tartalmaz, és amely fizikai gátként működik a mag és a külső, bélben oldódó bevonóréteg között. Eltérően azonban a korábban ismertetett bevonatoktól, például attól, amelyet az 5,225,202 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismertet, a találmány szerinti új gyógyászati készítmény az előállítására alkalmazott új eljárás és a bevonat pH-beállításának eredményeképpen nem igényel alapréteget, mivel a gyöngy valamely lúgosítószerezrel és a vizes bevonóréteggel pH=5 értéken van stabilizálva. Tekintettel arra, hogy a bevonat pH=5,5 értéken bomlik el, a pH=5 értéken felvitt, bélben oldódó bevonat viszonylag gyors lebomlást tesz lehetővé a bélben, mivel csak kis mennyiségű további lúgosítás szükséges ahhoz, hogy kialakuljon a pH=5,5 érték.

A mag tömegéhez viszonyítva, a bélben oldódó bevonat 5–30%-a oldódik a vékonybélben, ez azonban mintegy 60%-ra növekedhet a vastagbélben.

Egy előnyös, bélben oldódó gyöngykészítmény az alábbi.

Anyag	Lehetséges tartomány, %	Előnyös összetétel, az összes %-ában
<i>Mag</i>		
Gyógyszer (didanozin)	50–100,0	95,00
Na-CMC	0–10,0	1,00
Na-keményítő-glikolát	0–10,0	4,00
<i>Burkolat</i>		
Eudragit L-30-D-55	5,0–30,0	10–20
Dietil-ftalát	0,5–6,0	1,5–3,0
<i>Tapadásgátló szer</i>		
Talkum	0,1–4,0	0,2–0,5

A gyöngyök formájában levő, bélben oldódó bevonattal ellátott készítményt olyan eljárással állíthatjuk

elő, amelynek első lépése egy bevonat nélküli gyöngy előállítására savra érzékeny didanozingyógyszerből, kötőanyagból, például Na-CMC-ből és szétesést elősegítő szerből, például nátrium-keményítő-glikoláttal álló száraz keverék elkészítésével, görgető típusú keverő, bolygóműves keverő vagy nagy nyírású keverő alkalmazása mellett. A szárított keverék 5–30%-át, előnyösen 10–20%-át kitevő mennyiségét félretesszük a későbbi gömbökké alakítás során végzett beporozáshoz. A száraz por megmaradt 70–95%-ához ezután vizet adunk, és megfelelő nedves masszává granuláljuk bolygóműves vagy nagy nyírású keverő alkalmazásával. A nedves masszát extrudáljuk, például Nica extruder vagy más típusú extruder alkalmazásával, így extrudátumot kapunk, amelyet azután valamely gömbökké alakító berendezésbe, például Caleva, Nica vagy más típusú berendezésbe helyezünk, hogy nedves gyöngyöket kapjunk, amelyeket a gömbökké alakítás során a korábban félretett 5–30% száraz keverékkel beporozunk. Majd a gyöngyöket szitasorozat segítségével méret szerint osztályozzuk, így kapjuk meg a kívánt gyöngyméretet. A gyöngyöket ezután tálcás szárítóval vagy fluidizált ágyas szárítóval száríthatjuk. A tálmány általános eljárását az 1. ábrán mutatjuk be diagramon, savra érzékeny gyógyszerként ddl-t alkalmazva.

A szárított gyöngyöket ezután bélben oldódó filmképző szuszpenzióval vonjuk be, amely Eudragit^(R) L-30-D-t és lágyítószer (dietyl-ftalátot) tartalmaz. A bevonáshoz fluidizált ágyas bevonót, például Wurster permetező bevonórendszert vagy más alkalmas bevonórendszert alkalmazunk, majd szárítást végzünk. A filmbevonó szuszpenzió készítése során NaOH-oldatot adunk a szuszpenzióhoz pH=5,0±0,1 érték eléréséig. A gyöngyök kötőanyaggal történő stabilizálása, továbbá a bélben oldódó filmbevonatot kialakító szuszpenzió beállítása pH=5 értékre kiküszöböli az alapréteg vagy szigetelőréteg iránti igényt. A megoldás előnye az, hogy a pH=5 értéken kialakított bélben oldódó bevonat viszonylag gyorsan elbomlik a bélben, mivel csak csekély mértékű lúgosítás szükséges az 5,5 pH-érték eléréséhez.

A filmmel bevont gyöngyök csomósodásának megakadályozására hidrofób tapadásellenes szer (talkumot) adunk a filmmel bevont gyöngyökhöz, majd összekeverjük.

Az így kialakított gyöngyöket kemény héjú kapszulákba, például különböző méretű kemény héjú zselatin-kapszulákba tölthetjük, ahol a méret a gyógyszer kívánt dózistól függ.

A kiviteli példák a tálmány előnyös kiviteli formáit szemléltetik. Minden hőmérséklet-értéket °C-ban adunk meg, hacsak másképpen nem jelezzük, és minden szitaméret mesh-ben van megadva az ASTM-szabvány szerint.

1. példa

Hatóanyagként ddl-t tartalmazó készítményt állítottunk elő az alábbi összetételű, bélben oldódó bevonattal ellátott gyöngyök formájában.

	Alkotórész	Alkotórész (tömeg%)	Végző készítmény (tömeg%)
5	<i>A: szemcsemag</i>		
	ddl	95	77,744
	Na-CMC	1	0,818
	Na-keményítő-glikolát	4	3,273
10	<i>B: bevonat</i>		
	Eudragit L-30-D-55 (száraz)	87	15,621
	Dietyl-ftalát	13	2,343
	(pH-beállítás: 5,0±0,1)		
15	<i>C: tapadásgátló szer</i>		
	Talkum	100	0,200
20	<i>D: kapszula</i>		
	0 méretű átlátszó test és kupak		

A ddl-gyöngyök előállítására ddl, nátrium-keményítő-glikolát és nátrium-karboxi-metil-cellulóz keverékének átszítálásával és átkeverésével kezdődött. A kapott keveréket ismét átszítottuk és újra átkevertük. A második keverék mintegy 10-20%-át azután félretettük a gömbökké alakítás során elvégzendő beporozáshoz. A keverék fennmaradó részét megfelelő nedves massa előállításáig granuláltuk bolygóműves vagy nagy nyírású keverő alkalmazásával. 1 kg száraz keverékhez mintegy 200–360 g vizet adtunk, és addig kevertük, amíg extrudálásra alkalmas nedves masszát nem kaptunk. A nedves masszát azután megfelelő szítán keresztül extrudáltuk extrudálóberendezés alkalmazásával [Nica E140 modell, 1. betáplálási sebesség, 1. keverősebesség], így mintegy 10/18 (0,841–2 mm) lyukméretű gyöngyfrakcióhoz jutottunk a gömbökké alakítás során. Az extrudátumot megfelelő gömbökké alakító berendezésbe vezettük (Caleva 15 modell, 500 fordulat/perc; vagy Q-400 Marumizer, 700 fordulat/perc értéknél), és közepes sebességgel végeztük a gömbökké alakítást mintegy 1-5 percig, közepes keresztcsíkozott lemezt vagy radiális lemezt alkalmazva. A korábban elkészített száraz keverék mennyiségének félretett 10-20%-át alkalmaztuk a gyöngyök beporozására az agglomerálódás megakadályozása érdekében. A megfelelő gömbökké alakítási idő elteltével a terméket megfelelő tárolóedénybe töltöttük.

A gömbökké alakítással nyert nedves gyöngyöket azután gyengéden átnyomtuk 10# és 18# lyukméretű szítákon, a 10/18 (0,842–2 mm) lyukméretű termékfrakció összegyűjtésére. A 10 lyukméret fölötti és 18 lyukméret alatti frakciókat visszajuttattuk az extruderbe újraextrudálásra, majd ismét gömbképzést végeztünk. Az eljárást addig folytattuk, amíg a termékfrakció legalább 90%-át megkaptuk. A 10/18 lyukméretű termékfrakciót ezután forrólevegős tálcás szárító vagy fluidizált ágyas szárító alkalmazásával előre meghatározott nedvességtartalomig szárítottuk. A szárított gyöngyöket átszítottuk 10# és 20# lyukméretű szítákon,

hogy eltávolítsunk minden csomót és méret alatti gyöngyöt. A 10/20 lyukméretű szárított gyöngyfrakciót két polietilénsákkal bélelt megfelelő tartályba továbbítotuk. Meghatároztuk a nettó tömeget, a %-os kitermelést és a gyöngy gyártásának anyagmértékét.

Abból a célból, hogy elegendő mennyiségű filmbevonó szuszpenziót állítsunk elő a gyöngy adott tételének bevonására, az Eudragit^(R) L-30-D-55-öt 60# lyukméretű szitán átszítva eltávolítottuk az esetleg benne levő csomókat. Az átszítált Eudragitot lemértük, és keverés közben kátrányozott edénybe adagoltuk, amely a szükséges víz mennyiségének felét tartalmazta. A keveréket folyamatosan kevertettük 5 percen át vagy ameddig egységes keveréket nem kaptunk. Folyamatos kevertetés mellett dietil-ftalátot adtunk az edénybe, és a kevertetést 20 percen át vagy egységes keverék képződéséig folytattuk. Ezután pH=4 és pH=7 értékű pufferek alkalmazásával kalibráltunk egy pH-mérőt. Folytonos kevertetés mellett NaOH-oldatot adtunk az edényhez 5,0±0,1 pH-érték eléréséig. A bevonószuszpenzió összetételének megfelelő tömeget víz hozzáadásával állítottuk be, és a kevertetést további 10 percig folytattuk.

A gyöngybevonó műveletnél fluidizált ágyas készüléket használtunk Wurster permetező bevonórendszerrel vagy más alkalmas bevonórendszerrel kombinálva. Az ideális paraméterek a permetező bevonórendszerhez az alábbiak: Aeromatic STREA-1 berendezés: 300 g sarzsméret, 0,8 mm-es csúcs, 8 g/perc permetezési sebesség, 10⁵ Pa permetezési nyomás, 64 °C bemeneti hőmérséklet, 42 °C kimeneti hőmérséklet; vagy Glatt GPCG-5 berendezés Wurster-oszloppal: 1500 g sarzsméret, 1,2 mm-es csúcs, 20 g/perc permetezési sebesség, 10⁵ Pa permetezési nyomás, 65 °C bemeneti hőmérséklet, 48 °C termékhőmérséklet, 42 °C kimeneti hőmérséklet.

A filmbevonó szuszpenzió felvitele előtt a gyöngyöket adott esetben előmelegítjük mintegy 50 °C hőmérsékletre körülbelül 5 perc alatt. 16-20 tömeg% filmbevonatot vittünk fel az előzőekben leírt bevonási paramétereket alkalmazva. Miután a filmbevonás teljessé vált, a bemenő-hőmérséklet csökkentésével 50 °C körüli termékhőmérsékletet tartottunk fenn, és a gyöngyöket 25±10 percen át szárítottuk. A filmmel bevont gyöngyök nettó tömegét meghatároztuk. Kiszámítottuk a filmbevonat gyöngyökhöz viszonyított százalékos arányát. A gyöngyök nettó tömege alapján meghatároztuk a talkum tömegét, amelyet a készítményhez kívánunk adni. A filmbevonatnak tulajdonítható tényleges %-os tömegnövekedés függ a bevonóművelet hatékonyságától. Az alkalmazott bevonat mennyiségét úgy állíthatjuk be, hogy elérjük a bevonással megcélzott tömegnövekedést. A talkum meghatározott tömegét ezután kimértük. A filmmel bevont gyöngyöket megfelelő görgető típusú keverőbe továbbítottuk a talkummal együtt, és 15±5 percen át kevertettük. A gyöngyöket két polietilénsákkal bélelt megfelelő tartály(ok)ba töltöttük, és meghatároztuk a nettó tömegüket.

Az így készített gyöngyöket kapszulákba vagy védőburkolatokba, például zselatinkapszulákba tölthetjük a lenyelésük megkönnyítése érdekében.

Azt tapasztaltuk, hogy az így készített, bélben oldódó bevonattal ellátott ddl-termék kiválóan védve volt a gyomorsavval (pH 3) szemben, és a ddl kitűnően felszabadult 5 feletti pH-értéken.

5

2. példa

Hatóanyagként ddl-t tartalmazó előnyös készítményt állítottunk elő bélben oldódó bevonattal ellátott gyöngyök formájában. 0,774 kg ddl-t, 0,0327 kg nátrium-keményítő-glikolátot és 0,0082 kg Na-CMC-t megfelelő keverőberendezésbe helyeztünk. Ha görgető típusú keverőt alkalmaztunk, a keveréket 10±2 percen át kevertettük. Ha bolygóműves keverőt alkalmaztunk, a keveréket 10±2 percen át kevertettük. Ha nagy nyírású keverőt alkalmaztunk, a keveréket 5±2 percen át kevertettük. Ha görgető típusú keverőt vagy bolygóműves típusú keverőt alkalmaztunk, a keveréket előrehaladó kalapácsokkal és 1# lemezzel felszerelt és közepes sebességre beállított Fitzmill-malomban őröltük meg. Ezt a megőrölt anyagot azután görgető típusú keverőbe vagy bolygóműves típusú keverőbe helyeztük, és 10±2 percig kevertettük. Amennyiben az alkotórészek bármelyike csomómentesítést igényelt, az összekeverés előtt ezeket 20# lyukméretű rozsdamentes acélszítákon vezettük át.

A második keverék mintegy 10-20%-át azután félretettük a gömképzés során végzendő beporozáshoz. A keverék fennmaradó részét ezután megfelelő nedves massa eléréséig granuláltuk bolygóműves vagy nagy nyírású keverő alkalmazásával. 1 kg száraz keverékhez mintegy 200-360 g vizet adtunk, és addig kevertettük, amíg extrudáláshoz megfelelő nedves masszát nem kaptunk. A nedves masszát megfelelő szitán keresztül extrudáltuk megfelelő extrudálóberendezés alkalmazásával [Nica E 140 modell, 1. betáplálási sebesség, 1. keverősebesség], így mintegy 10/18 (0,841-2 mm) lyukméretű gyöngyfrakcióhoz jutottunk a gömbökké alakítás után. Az extrudátumot megfelelő gömbökké alakító berendezésbe vittük át (Caleva 15 modell, 500 fordulát/perc; vagy Q-400 Marumizer, 700 fordulát/perc), és a gömbökké alakítást közepes sebességgel végeztük közepes keresztcsikozott lemezt (0,3-0,4 mm) vagy radiális lemezt alkalmazva, mintegy 1-3 percen át. A korábban elkészített száraz keverék félretett 10-20%-át használtuk a gyöngyök beporozására az agglomerálódás megakadályozása érdekében. A megfelelő gömbökké alakítási idő után a terméket megfelelő tárolóedénybe vittük át.

A gömbökké alakítás után a nedves gyöngyöket gyengéden átnyomtuk 10# és 18# lyukméretű szitákon a 10/18 lyukméretű termékfrakció összegyűjtésére. A 10 (2 mm) lyukméret fölötti és 18 (0,841 mm) lyukméret alatti frakciókat visszajuttattuk az extruderbe újraeltrudálásra és ismételt gömbökké alakításra. Az eljárást addig folytattuk, amíg a termékfrakció legalább 90%-át megkaptuk. A 10/18 lyukméretű termékfrakciót ezután megszárazítottuk 55-60 °C hőmérsékletre beállított forró levegős tálcás szárító vagy fluidizált ágy típusú szárító (például Glatt GPC-5; bemeneti hőmérséklet 60 °C; termékhőmérséklet 50 °C; kimeneti hőmér-

séklet 42 °C) alkalmazásával előre meghatározott nedvességtartalom elérésére. A szárított gyöngyöket átszitáltuk 10# és 20# lyukméretű szitákon az esetleges csomók és méret alatti gyöngyök eltávolítására. A 10/20 lyukméretű szárított gyöngy termékfrakciót van két polietilénzsákkal bélelt megfelelő tartályba töltöttük. Meghatároztuk a nettó tömeget, a százalékos kitermelést és a gyöngy gyártásának anyagmértékét. Abból a célból, hogy elegendő mennyiségű filmbevonó szuszpenziót állítsunk elő a gyöngy 1 kg-os mennyiségének bevonására, 1 kg gyöngyre 0,1562 kg szilárd Eudragitot vittünk fel. Az 1 kg gyöngyre felvitt dietil-ftalát mennyisége 0,0234 kg volt. Eudragit^(R) L-30-D-55-öt átszitáltunk egy 60# lyukméretű szitán a benne esetleg jelen levő csomók eltávolítására. Az átszitált Eudragitot (0,1562 kg; száraz tömeg) keverés közben kátrányozott edénybe adagoltuk, amely a szükséges víz mennyiségének felét tartalmazta. A keveréket folyamatosan kevertettük 5 percen át vagy ameddig láthatóan egységes keveréket nem kaptunk. Folyamatos kevertetés mellett dietil-ftalátot (0,0234 kg) adagoltunk az edénybe, és a kevertetést 20 percen át vagy egységes keverék képződéséig folytattuk. Ezután egy pH-mérőt pH 4 és pH 7 pufferek alkalmazásával kalibráltunk. Folytonos kevertetés mellett NaOH-oldatot adtunk az edénybe 5,0±0,1 pH-érték eléréséig. A bevonószuszpenzió összetételének megfelelő tömeget víz adagolásával beállítottuk, és a kevertetést további 10 percen át folytattuk.

A gyöngyöket ezután Wurster permetező bevonórendszer alkalmazásával bevonattal láttuk el. Az ideális paraméterek a permetező bevonórendszerhez az alábbiak: Aeromatic STREA-1 berendezésnél 300 g sarzsméret, 0,8 mm-es csúcs, 8 g/perc permetezési sebesség, 1,4·10⁵ Pa permetezési nyomás, 64 °C bemeneti hőmérséklet, 42 °C kimeneti hőmérséklet; vagy Glatt GPCG-3 Wurster-oszlopnál: 1500 g sarzsméret, 1,2 mm-es csúcs, 20 g/perc permetezési sebesség, 10⁵ Pa permetezési nyomás, 65 °C bemeneti hőmérséklet, 48 °C termék hőmérséklet; 42 °C kimeneti hőmérséklet.

A filmbevonó szuszpenzió felvitele előtt a gyöngyöket adott esetben előmelegítjük mintegy 50 °C hőmérsékletre mintegy 5 perc alatt, és 25±10 percen át szárítjuk. 16-20 tömeg% filmbevonatot vittünk fel az előzőekben leírt bevonási paramétereket alkalmazva. Miután a filmbevonás teljessé vált, a bemenő-hőmérsékletet csökkentettük 50 °C körüli termék hőmérséklet fenntartására, majd a gyöngyöket 25±10 percen át szárítottuk. Meghatároztuk a filmmel bevont gyöngyök nettó tömegét, és kiszámítottuk a filmbevonatnak a gyöngyökhöz viszonyított százalékos arányát.

A hozzáadandó talkum tömegét (0,2%) a gyöngyök nettó tömegére vonatkoztatva meghatároztuk, majd kimértük a talkum kapott tömegét. A filmmel bevont gyöngyöket megfelelő görgető típusú keverőbe töltöttük a talkummal együtt, és 15±5 percen át kevertettük. A gyöngyöket ezután két polietilénzsákkal bélelt, megfelelő tartály(ok)ba öntöttük, és meghatároztuk a nettó tömegüket.

Az így kialakított gyöngyöket azután kapszulákba vagy védőburkolatokba, például zselatinkapszulákba tölthetjük, a lenyelés megkönnyítése érdekében.

Azt tapasztaltuk, hogy az így készített, bélben oldódó bevonattal ellátott ddl-termék kiválóan védve volt a gyomorsavval (pH 3) szemben, és a ddl kitűnően felszabadult 4,5 feletti pH-értéken.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás bélben oldódó bevonattal ellátott gyöngyökből álló gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

a) gyógyszerként 2',3'-didezoxi-inozin, adott esetben valamely szétesést elősegítő szer és adott esetben valamely kötőanyag száraz keverékét összekeverjük granuláló oldószerrel;

b) a kapott nedves masszát extrudáljuk;

c) a kapott extrudátumot gömb alakú gyöngyökké alakítjuk;

d) a gömbökké alakítás során a gyöngyöket a gyógyszerként 2',3'-didezoxi-inozint, adott esetben szétesést elősegítő szert és adott esetben kötőanyagot a nedves masszával megegyező arányban tartalmazó porral beporozzuk;

e) a kapott nem agglomerálódó gyöngyöket megszáritjuk; és

f) a száraz gyöngyöket bélben oldódó bevonattal vonjuk be.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy igen hatékony gyöngyök előállítására a nedves massa 50–100 súly% 2',3'-didezoxi-inozint, 0–10 súly% szétesést elősegítő szert és 0–10 súly% kötőanyagot tartalmaz.*

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a szétesést elősegítő szert a nátrium-keményítő-glikolátot, térhálóított nátrium-karboxi-metil-cellulózt, kroszkarmellóz-nátriumot, kukoricakeményítőt és térhálóított poli(vinil-pirrolidon)-t tartalmazó csoportból választjuk ki.*

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a szétesést elősegítő szer nátrium-keményítő-glikolát.*

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a kötőanyagot a nátrium-karboxi-metil-cellulózt, hidroxipropil-metil-cellulózt, kálium-alginátot és nátrium-alginátot tartalmazó csoportból választjuk ki.*

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a kötőanyag nátrium-karboxi-metil-cellulózt.*

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a granuláló oldószer víz.*

8. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy 0,841–2 mm közötti méretű gyöngyök elválasztására a száraz gyöngyöket 2 mm lyukméretű szita és 0,841 mm lyukméretű szita alkalmazásával szétválasztjuk.*

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a bélben oldódó bevonatot polimerből és lágyítószerekből alakítjuk ki.*

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a lágyítószer a dietil-ftalátot, trietil-citrátot, triacetint, tributil-szebekátot és polietilén-glikolt tartalmazó csoportból választjuk ki.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a lágyítószer dietil-ftalát.

12. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a polimert a metakrilsav-kopolimert, hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalátot, poli(vinil-acetát-ftalát)-ot és cellulóz-acetát-ftalátot tartalmazó csoportból választjuk ki.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bélben oldódó bevonat metakrilsav-kopolimert és dietil-ftalátot tartalmaz.

14. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy tapadásgátló bevonattal ellátott gyöngyök előállítására a bélben oldódó bevonattal ellátott gyöngyöket tapadásgátló anyaggal vonjuk be.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a tapadásgátló anyagot a talkumot, magnézium-szilikátot vagy hőbontással készült szilícium-dioxidot tartalmazó csoportból választjuk ki.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a tapadásgátló anyag talkum.

17. Az 1. és 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevont gyöngyöket kapszulázzuk.

18. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
10 hogy

a) a szétesést elősegítő szer nátrium-keményítő-glikolát; és

b) a kötőanyag nátrium-karboxi-metil-cellulóz.

19. Az 1–18. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmény.

20. A 19. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy orálisan beadható kapszulába zárva több gyöngyöt tartalmaz.

1. ábra



