

(19)



(10) **LT 4843 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **4843** (51) Int. Cl.⁷: **A61K 9/16**
A61K 9/54
A61K 9/62
- (21) Paraiškos numeris: **2000 105**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2000 11 07**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 04 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2001 09 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US98/16128**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1998 08 04**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2000 11 07**
- (30) Prioritetas: **083597, 1998 05 22, US**
- (72) Išradėjas:
Ismat ULLAH, US
Gary J. WILEY, US
- (73) Patento savininkas:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Lawrenceville-Princeton Road,
Princeton, New Jersey 08543-4000, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Enterine danga padengta farmacinė kompozicija ir jos pagaminimo būdas

- (57) Referatas:

Pateikiama didelės vaisto įkrovos enterine danga padengta farmacinė kompozicija, į kurią įeina šerdis, kurioje yra jautraus mažam aplinkos pH (mažesniame nei 3) vaisto, tokio kaip ddi; geriausia, kai ši kompozicija yra granuliu, turinčių enterinę dangą, sudarytą iš metakrilo rūgšties kopolimero ir minkštiklio, ir papildomą dangą, į kurią įeina nuo sukibimo apsauganti medžiaga, formos. Šios taip vadinamos granulės turi puikų atsparumą suardymui, esant pH mažesniame nei 3, bet turi puikias vaisto išskyrimo savybes, esant pH didesniame nei 4,5. Taip pat aprašytas naujas tokios farmacinės kompozicijos pagaminimo būdas.

Trumpas išradimo aprašymas

Šis išradimas yra skirtas enterine danga padengtai farmacinei kompozicijai, turinčiai neatsparų rūgštimis didelės vaisto įkrovos medikamentą, kuris yra jautrus terpės pH mažesniui už 3, tokį kaip ddi; be to, ši kompozicija yra granulių arba tablečių formos, kurioje yra enterinio padengimo medžiaga, tokia kaip Eudragit L-30-D 55, ir minkštiklis, ir jai nereikia pasluoksniu. Granulės taip pat turi nuo sukibimo apsaugančią dangą. Šios taip vadinamos granulės turi puikų atsparumą suardymui, kai pH yra mažesnis už 3, bet turi puikias vaisto išskyrimo savybes, kai pH yra didesnis už 4,5. Taip pat aprašytas naujas tokios farmacinės kompozicijos pagaminimo būdas.

Išradimo kilmė

Norint sulaikyti vaisto išsiskyrimą iš peroraliniu būdu vartojamų dozuotų formų, jau daug metų yra naudojamos enterinės dangos. Priklausomai nuo kompozicijos ir/arba storio, enterinės dangos yra atsparios skrandžio rūgščiai reikiamą laiko tarpą prieš pradedant irti ir išskirti vaistą apatinėje skrandžio arba viršutinėje mažojo žarnyno dalyje. Tokių enterinių dangų pavyzdžiai yra aprašyti U.S. Patent No. 5,225,202, kuris čia pridedamas kaip literatūros šaltinis. Kaip išdėstyta U.S. Patent No. 5,225,202, kai kuriais anksčiau naudotų dangų pavyzdžiais yra bičių vaškas ir glicerilmonostearatas; bičių vaškas, šelakas ir celiuliozė; ir cetilo alkoholis, mastika ir šelakas, o taip pat šelakas ir stearino rūgštis (U.S. Pat.No. 2,809,918); polivinilacetatas ir etilceliuliozė (U.S. Pat. No. 3,835,221) ir polimetakrilo rūgšties esterių neutralus kopolimeras (Eudragit L30D) (F.W. Goodhart et al., Pharm. Tech., pp. 64-71, April 1984); metakrilo rūgšties ir metakrilo rūgšties metilo esterio kopolimerai (Eudragitai) arba polimetakrilo rūgšties esterių neutralus kopolimeras, turintis metalų stearatų (Mehta et al., U.S. Pat. Nos. 4,728,512 ir 4,794,001).

Daugelis enterinio padengimo polimerų pradeda darytis tirpūs esant pH 5,5 ir daugiau, o didžiausi tirpimo greičiai yra esant pH didesniems nei 6,5.

Šioje srityje buvo aprašyta daug enterinio padengimo ir/arba pailginto išskyrimo farmacinių kompozicijų ir šių kompozicijų gavimo būdų. Nors kai kurios iš šių anksčiau aprašytų kompozicijų buvo pagamintos mažų granulių arba rutuliukų formos, jose, apart vaisto, dažniausiai yra daug papildomų ingredientų, tokių kaip užpildai, buferių agentai, rišikliai ir drėkinimo agentai; visos šios medžiagos yra sudėtos į bendrą kompozicijos tūrį ir sumažina veikliojo vaisto, kuris gali būti kompozicijoje, kiekį. Šių minėtų kompozicijų pagaminimo būdai susideda iš daugelio daug laiko reikalaujančių stadijų, įskaitant pasluoksnio uždėjimą ir išorinio sluoksnio uždėjimo stadijas. Be to, dauguma iš šių farmacinių kompozicijų yra skirtos įvedimui į apatinį virškinimo traktą, t.y. į storąją žarną, o ne į viršutinę žarnyno dalį, t.y. mažojo žarnyno dvilykapirštę žarną.

U.S. Pat. No. 5,225,202 aprašomos enterinio padengimo farmacinės kompozicijos, kuriose naudojama neutralizuoto hidroksipropilmetilceliuliozės ftalato polimero (HPMCP) danga. Aprašyose farmacinėse kompozicijose yra rūgštims neatsparaus vaisto šerdis, dezintegrantas, vienas arba daugiau buferinių agentų, suteikiančių papildomą skrandžio apsaugą apart enterinės dangos, o taip pat enterinė danga ir minkštiklis. Farmacinėse kompozicijose taip pat gali būti vienas arba daugiau laktozės, cukraus arba krakmolo užpildų. Pagal šiame literatūros šaltinyje nurodytą išradimą, kai šerdyje yra vaistas, kuris yra nesuderinamas su enterinės dangos sluoksniu, yra naudojamas papildomas pasluoksnis, kuris veikia kaip fizinis barjeras tarp šerdies ir išorinio enterinės dangos sluoksnio, norint išvengti sąveikos tarp rūgščių neatsparaus vaisto ir rūgštinės enterinės dangos. HPMCP enterinės dangos pradeda tirpti esant pH 5,0. Šių farmacinių kompozicijų pagaminimo būdas reikalauja daugelio padengimo stadijų, uždedant pasluoksnį o po to enterinę dangą.

U.S. Pat. No. 5,026,560 aprašoma farmacinė kompozicija ir šios kompozicijos gavimo būdas, kur į farmacinę kompoziciją įeina nonparelio veislės obuolių sėklų šerdis; ji gauta padengiant sacharoze su kukurūzų krakmolu, apipurškiant šerdį vandeniniu rišikliu vandens arba etanolio tirpale ir

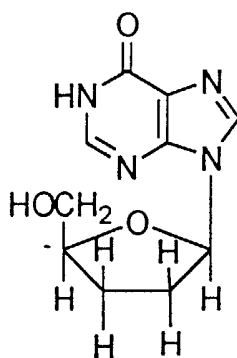
purškimo milteliais, turinčiais vaistą ir mažo pakeitimo laipsnio hidroksipropilceliuliozę, o po to uždedama enterinė danga.

U.S. Pat. No. 4,524,060 smulkiai aprašoma lėto išskyrimo farmacinė kompozicija, kur pateikiama prolanguoto išskyrimo kompozicija hipertenzija sergančių pacientų gydymui, ir kurioje yra mikroninio smulkumo laipsnio indoramino arba farmaciškai priimtinos jo druskos, vandens kanalus sudarančio agento, drėkinimo agento ir dezintegranto mišinys; šis mišinys yra nepresuotų rutuliukų formos ir turi enterinę dangą arba prolanguoto išskyrimo dangą, pralaidžią virškinamojo trakto sultims.

U.S. Pat. No. 5,536,507 yra susijęs su farmacine kompozicija, turinčia uždelsto išskyrimo dangą arba enterinius apvalkalus, kuri yra skirta tam, kad kompozicijos veikliojo agento pagrindinis kiekis išsiskirtų ties įėjimu į didįjį žarnyną arba jo viduje ir esant pH maždaug 6,4-7,0.

Farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina nestabilus rūgštinėje terpėje, tokioje kaip skrandžio, vaistas, ir kuris nėra pakankamai buferuojamas, reikalingos enterinės apsaugančios dangos, norint išvengti tokio vaisto išsiskyrimo prieš jam pasiekiant žarnyną.

ddl (dar žinomas kaip didanozinas arba 2',3'-dideoksiinozinas, ir Bristol-Myers Squibb Co. parduodamas prekybinio ženklo Videx® pavadinimu) yra rūgštims neatsparus vaistas, kuris turi formulę



ir kuris, kaip buvo parodyta, yra veiksmingas gydant pacientus, turinčius ŽIV virusą, kuris sukelia AIDS. Buvo aprašyta kompozicija ir ŽIV replikacijos stabdymo būdas panaudojant 2',3'-dideoksiinoziną. (Žr. U.S. Patent Nos. 4,861,759, 5,254,539 ir 5,616,566, kurie čia pridedami kaip literatūros šaltiniai). Neseniai Videx® pradėtas plačiai naudoti kaip komponentas naujuose terapiniuose mišiniuose, naudojamuose AIDS gydyti. Jis taip pat yra rūgštims neatsparus vaistas, jautrus mažo pH terpėms ir suskyla skrandyje.

Paprastai Videx® yra sutinkamas įvairių peroralinių dozuotų formų pavidalu, įskaitant kramtomas/disperguojamas buferuotas tabletes, turinčias 25, 50, 100 arba 150 mg didanozino. Kiekviena tabletė yra buferuota kalcio karbonatu ir magnio hidroksidu. Videx® tabletėse taip pat yra aspartamo, sorbitolio, mikrokristalinės celiuliozės, Polyplasdone®, mandarinų-apelsinų esencijos ir magnio stearato. Pateikiami peroralinio vartojimo Videx® buferuoti milteliai peroraliniam tirpalui gauti vieną dozę turinčiuose paketuose, kuriuose yra 100, 167 arba 250 mg didanozino. Kiekvienos dozės paketuose taip pat yra citratinio-fosfatinio buferio (sudaryto iš dibazinio natrio fosfato, natrio citrato ir citrinų rūgšties) ir sacharozės. Taip pat yra žinomi peroraliniam vartojimui skirti Videx® pediatriiniai milteliai peroraliniam tirpalui, pateikiami 4- arba 8 uncijų (120 arba 240 ml) talpos stiklo buteliukuose, turinčiuose atitinkamai 2 arba 4 gramus didanozino, kuriuos prieš vartojimą reikia sumaišyti su prekybiniu antacidu.

Ypatingai išskiriant tabletes, kai jos geriamos vienos arba kaip derinio ("kokteilio") terapinio režimo dalis, dabar esančios kramtomas/susmulkinamos buferuotos tabletės paciento požiūriu yra nepatogios. Tuo metu kai kiti produktai, kurie yra AIDS terapinio kokteilio dalis, yra lengvai praryjamos kapsulės arba tabletės, Videx® (čia žymimo "ddl") kramtomas/disperguojamas buferuotos tabletės turi būti pilnai sukramtamos, susmulkinamos rankiniu būdu arba prieš vartojimą vienodai paskirstomos vandenyje. Kadangi ddl greitai skyla esant rūgštiniam pH, ddl jo kramtomoje/disperguojamoje formoje ir jo buferuotuose peroraliniam tirpalui gaminti skirtuose milteliuose turi buferio agentų, o jo pediatriinėje formoje yra vartojamas su antacidais. Tačiau didelio kiekio antacidinių komponentų buvimas vaisto formoje gali sukelti žymų virškinamojo trakto išbalansavimą ir pasireikšti stipria diarėja. Daugelis pacientų taip pat skundžiasi, kad reikia kramtyti dideles ddl tabletes (dozė = 2 tabletės po 2,1 g), dėl ddl skonio, tabletėms disperguoti reikalingo laiko ir dozei reikalingo skysčio tūrio (4 uncijos, 120 ml). Visi šie faktoriai kartu su tuo, kad kiti nukleozidiniai vaistų analogai yra parduodami patogesniais dozuotomis formomis (t.y. kapsulėmis arba mažesnėmis tabletėmis), reikalauja sukurti naujas dozuotas ddl formas, kurias būtų lengva praryti ir jos neturėtų nepatogių šalutinių poveikių.

Dabartinė 200 mg du kartus per dieną arba, gal būt, 400 mg dienos dozė suaugusiam reikalauja labai didelės vaisto įkrovos granulėse arba dalelėse, t.y. kad 400 mg dozė būtų sudėta į vieną kapsulę. Mažą vaisto įkrovą turinčios vaistinės formos reikalautų daugelio kapsulių vienai dozei, o tai būtų mažiau patogiu paciento požiūriu.

Taigi, yra pateikiama danga, kuri apsaugo nuo vaisto išsiskyrimo skrandyje ir leidžia vaistui išsiskirti mažajame žarnyne, eliminuojant antacido poreikį, kuris gali sukelti virškinimo trakto išbalansavimą pastoviai naudojant vaistą. Tokiu būdu, farmacinės kompozicijos, kuriose yra rūgštinėje terpėje, tokioje kaip skrandžio, nestabilus vaistas, reikalauja tokios apsauginės dangos, kad būtų galima išvengti tokio vaisto išsiskyrimo prieš jam pasiekiant žarnyną.

Brėžinio aprašymas

Fig.1 yra diagrama, iliustruojanti šio išradimo farmacinės kompozicijos enterinės dangos pagaminimo būdą.

Išradimo aprašymas

Šiame išradime yra pateikiama enterinę dangą turinti didelės vaisto įkrovos farmacinė kompozicija ir tokios farmacinės kompozicijos pagaminimo būdas; į kompoziciją įeina vaistas, kuris gali suskilti esant mažam terpės pH, ir nuo tokio skilimo jį apsaugo enterinė danga. Šio išradimo farmacinė kompozicija, kuri geriausiai atveju yra granulių, rutuliukų arba tablečių formos, susideda iš šerdies, kurioje yra mažam pH jautrus vaistas, toks kaip ddl, ir, esant reikalui, rišiklis, dezintegrantas arba brinkimo agentas bei užpildas. Į šerdį taip pat įeina šerdį supanti enterinė danga, susidedanti iš metakrilo rūgšties kopolimero ir minkštiklio. Farmacinė kompozicija taip pat gali turėti nuo sukibimo apsaugančią dangą.

Naujasis šio išradimo farmacinis gaminytis yra pateikiamas vaisto arba terapiškai aktyvaus agento, tokio kaip ddl, apsaugai, kai pH yra mažesnis už 3 (tokie kaip yra skrandyje), bet leis vaistui išsiskirti, kai pH yra 4,5 arba didesnis (toks kaip yra viršutiniame žarnyne).

Taigi, į šio išradimo farmacinės kompozicijas paprastai įeis vaistai, kurie yra chemiškai nestabilūs rūgštinėse terpėse. Šio išradimo farmacinė kompozicija pateikia puikią apsaugą labai rūgštinėse terpėse ($\text{pH} < 3$) ir nesulaiko greito išsiskyrimo didesnio už 4 pH srityse, ar tai būtų aukštesnysis žarnynas, ar dvylikapirštė žarna.

Dauguma iš žinomų enterinę dangą sudarančių medžiagų yra rūgštinės prigimtys ir todėl gali sukelti cheminį nestabilumą kontaktuodamos su rūgštimi neatspariais ingredientais. Tai ypačiai pasireiškia aukštos temperatūros ir drėgmės sąlygomis, kurios būna padengiant iš vandeninių tirpalų. Norint sumažinti šį rūgšties sukeliama nestabilumą, tarp dalelių, granulių, rutuliukų ir t.t. ir enterinės dangos paprastai yra dedama apsauginė danga arba pasluoksnis. Ši apsauginė danga fiziškai atskiria rūgščiai neatsparų vaistą nuo rūgštinės enterinės dangos ir tokiu būdu pagerina vaisto formos stabilumą.

Taigi čia yra aprašomas būdas, pagal kurį tabletės, granulės, rutuliukai ir/arba dalelės, kuriose yra rūgštimi neatsparūs vaistai, gali būti sėkmingai padengiamos enterine danga iš vandeninių tirpalų nenaudojant apsauginės dangos arba pasluoksnio. Šis būdas apima enterinio padengimo suspensijos pH padidinimą naudojant šarminimo agentus. Padengimo suspensijos pH yra padidinamas žemiau jo reikšmės, kurioje gali būti prarandamas polimero enterinis vientisumas. Į šį gamybos būdą taip pat įeina rišiklių, tokių kaip natrio karboksimetilceliuliozė, užpildų, tokių kaip mikrokristalinė celiuliozė, dezintegrantų, tokių kaip natrio krakmolo glikoliatas, ir kitų pagalbinių medžiagų, tokių kaip magnio oksidas, kuris yra palyginus šarminės prigimtys, įterpimas į vaisto formas, numatomas padengti enterine danga. Tokios stadijos suteikia galimybę gauti stabilesnes rūgščiai neatsparaus vaisto šerdies kompozicijas. Kaip to pasekmė, nėra nesuderinamumo ir nėra poreikio naudoti apsauginį pasluoksnį tarp rūgščiai labilaus vaisto ir rūgštinės enterinės dangos. Šiame būde ne tik eliminuojama brangiai kainuojanti papildomo padengimo stadija, bet gaunamas greitesnis vaisto išsiskyrimas, kadangi pridėtas pasluoksnis sulaiko vaisto išsiskyrimą.

Paprastai vaisto granulės yra suformuojamos pagaminant drėgną masę, kuri išspaudžiama per ekstruderį siūlais arba "makaronais". Jie sukami

ant dideliu greičiu besisukančios plokštės, kuri sulaužo juos į smulkius gabaliukus ir suapvalina galus, kad dalelės įgytų sferinę formą, būdu, žinomu kaip sferizacija. Šioje sferizacijoje sukuriama išcentrinė jėga. Veikiant šiai jėgai, jeigu dalelėse nepakanka drėgmės sugėriklio, drėgmė ištraukiama iš dalelių (išeina į paviršių), o tai gali sukelti aglomeraciją. Geras drėgmės sugėriklis yra mikrokristalinė celiuliozė, ir todėl ji yra puiki pagalbinė medžiaga sferizacijoje. Norint gauti geras sferizacijos charakteristikas, dažnai jos naudojama daugiau nei 15 %, o paprastai daugiau nei 30 %.

Buvo pastebėta, kad kai sferizacijos metu į paviršių yra išspaudžiama drėgmė, drėgmei sugerti ir aglomerizacijai išvengti daleles galima apdulkinti sausais milteliais. Išradėjai mano, kad šį būdą galima būtų panaudoti visiškam drėgmės sugėriklio panaudojimo eliminavimui iš kompozicijos, gaunant didelės vaisto įkrovos granules. Išradėjai taip pat mano, kad vaistą galima sumaišyti su sausu rišikliu (jeigu reikia) ir, esant reikalui, su dezintegrantu. Didžioji dalis šio sauso mišinio gali būti paverčiama į drėgną masę, išspaudžiama per ekstruderį, o likęs sausas mišinys naudojamas drėgmei sugerti, kuri atsiranda paviršiuje sferizacijos metu. Ši metodika leidžia gauti labai dideles vaisto įkrovas ir nekeičia granulės sudėties, nepriklausomai nuo sauso mišinio kiekio, naudoto apdulkinimui.

Šio išradimo būdas suteikia galimybę pagaminti granules su labai didele vaisto įkrova (iki 100 %) ir paprastai apima miltelių pavidalo vaistinės medžiagos sauso mišinio, turinčio arba neturinčio labai nedidelį kiekį rišiklio ir, esant reikalui, dezintegranto, pagaminimą. Patį vaistą, vaisto/sauso rišiklio mišinį arba vaisto/sauso rišiklio/dezintegranto mišinį turi būti galima padaryti tų sudrėkinus. Iš didžiosios dalies (70-95 %) šio mišinio padaroma drėgna masė, išspaudžiama per ekstruderį ir sferizuojama, kaip paprastai daroma gaminant granules. Mažesnioji dalis (5-30 %) šio mišinio paliekama apdulkinimui. Vykstant sferizacijai, ekstrudato siūlai sulūžinėja ir dalelės suapvalinamos. Šio proceso metu iš dalelių išsiskiria drėgmė. Palikta sauso mišinio dalis išbarstoma ant drėgnų dalelių paviršiaus drėgmei sugerti. Tai padaro daleles santykinai sausomis ir jos gali laisvai judėti turėdamos įprastą siūlų pavidalą. Tokiu būdu granulių sferizacija vyksta be aglomerizacijos.

Dažnai enterinį apvalkalą turinčios arba modifikuoto išskyrimo peroraliniam vaisto vartojimui skirtos granulės arba dalelės yra pagaminamos

dozuotų kapsulių forma. Prarijus kapsulę, jos apvalkalas ištirpsta ir kapsulės turinys susiliečia su skrandžio turiniu. Dėl skrandyje esančių skysčių išsilaisvinę dalelės sudrėksta. Jeigu sudrėkę dalelės nesulimpa, jos disperguojasi skrandžio turinyje ir gali pradėti įeiti į dvylikapirštę žarną priklausomai nuo dalelių pasiskirstymo ir kitų faktorių, kurie kontroliuoja perėjimo per skrandį laiką. Tačiau jeigu sudrėkę dalelės pasidaro lipnios, jos gali sukibti į vieną arba daugiau gabalų. Šiuo atveju tokie gabalai gali elgtis kaip didelės dalelės ir jų išėjimo iš skrandžio laikas bus įvairus priklausomai nuo susidariusių gabalų dydžio ir stiprumo. Šiuo atveju tokia dozuota forma nesiels kaip tikra daugiadalelinė sistema. Norint išspręsti šią problemą, pagal šio išradimo būdą prieš inkapsuliavimą enterinį apvalkalą turinčios granulės, rutuliukai, dalelės arba tabletės yra padengiamos hidrofobine medžiaga. Hidrofobinės dangos kiekis imamas toks, kad jo vos užtektų dalelėms apsaugoti nuo sukibimo, kai ištirpsta kapsulės apvalkalas, ir nebūtų per daug, kad stabdytų ištirpimą. Pagal šį paprastą būdą, dalelės elgiasi kaip atskiros dalelės, ir perėjimo per skrandį laikas yra artimesnis laikui, kuris numatytas dozuotos formos dalelių dydžiui, tokiu būdu gaunant labiau prognozuojamą ir mažiau kintamą dozuotą formą.

Šio išradimo būdas iliustruoja didelio (iki 100 %) veiksmingumo (nepadengtų) rūgštims neatsparių vaistų, tokių kaip ddl, granulių pagaminimą, gamyboje naudojant vandeninius tirpalus. Būdas nereikalauja specialios įrangos; buvo rasta, kad šioms granulėms pagaminti tinka įprasta ekstruzijos ir sferizacijos įranga. Šarminio rišiklio, tokio kaip natrio karboksimetilceliuliozė, panaudojimas ir apdulkinimas sferizacijos metu sausu mišiniu, susidedančiu iš vaisto ir, esant reikalui, rišiklio ir dezintegranto, užtikrina vaisto cheminį stabilumą ir leidžia gauti didžiausią vaisto įkrovą. Šio išradimo būdas duoda didelę (>90 %) granulių, kurių dydžiai yra siaurose ribose, išeigą.

Išradimas yra ypatingai pritaikytas farmacinėms kompozicijoms, tokioms kaip granulės, rutuliukai arba tabletės (geriausia granulės), kuriose kaip vaistas yra ddl; padengtose granulėse ddl kiekis turėtų sudaryti maždaug iki 100 % kompozicijos.

Padengtos granulės pirmiausia pereina per skrandį. Perėjimo per skrandį laikas yra apytikriai dvi valandos, o šios srities pH yra maždaug 1-3.

Enterinės dangos komponentas leidžia vaisto šerdžiai išlikti iš esmės nepaliestai, ir tokiu būdu apsaugo farmakologiškai veiklią medžiagą nuo išsiskyrimo šioje srityje arba nuo rūgšties įsiskverbimo į granulės šerdį. Tada granulės eina per mažąjį žarnyną, kur didžioji dalis enterinės dangos komponento ištirpsta ir čia išsiskiria farmakologiškai veikli medžiaga. Esant normaliai srauto kryptčiai, mažasis žarnynas susideda iš dvylikapirštės žarnos, tuščiosios žarnos ir klubinės žarnos. Perėjimo per mažąjį žarnyną laikas yra maždaug 2–4 valandos, o šios srities pH yra nuo maždaug 5 iki maždaug 7,2.

Čia naudojamas terminas “enterinė danga” reiškia polimerinę medžiagą arba medžiagas, kurios apdengia vaisto šerdį. Šio išradimo polimerinėje enterinės dangos medžiagoje nėra jokio veikliojo junginio, t.y. jokio šio išradimo terapiškai veiklaus agento. Pageidautina, kad pagrindinis kiekis arba visa enterinės dangos polimerinė medžiaga ištirptų prieš vaisto arba terapiškai aktyvaus agento išsiskyrimą iš dozuotos formos, tokiu būdu gaunant uždelstą vaisto šerdies ištirpimą. Tokia medžiaga yra pH jautrus polimeras, kuris ištirpsta žarnyno sultyse esant didesniems pH (pH didesnis už 4,5), tokiems, kurie yra mažajame žarnyne, ir tokiu būdu leidžia veikliajai medžiagai išsiskirti mažajame žarnyne, o ne viršutinėje virškinimo trakto dalyje, tokioje kaip skrandis.

Polimerinė dangos medžiaga yra pasirinkta taip, kad terapiškai veiklus agentas būtų išskiriamas tada, kai dozuota forma pasiekia mažąjį žarnyną, arba sritis, kur pH yra didesnis už 4,5. Tinkamiausios dangų pH jautrios medžiagos yra tokios, kurios išlieka nepaliestos mažesnio pH skrandžio terpėje, bet kurios suyra arba ištirpsta esant pH, paprastai randamam paciento mažajame žarnyne. Enterinės polimerinės dangos medžiaga pradeda tirpti vandeniniame tirpale, kurio pH yra tarp maždaug 4,5 ir 5,5. Šio išradimo enterinių polimerų tirpumo elgsena priklausomai nuo pH yra tokia, kad žymus polimerinės enterinės dangos tirpimas nevyks tol, kol dozuota forma išeis iš skrandžio. Mažąjo žarnyno pH laipsniškai didėja nuo maždaug 4,5 iki maždaug 6,5 dvylikapirštės žarnos stormenyje ir iki maždaug 7,2 tolimiausiose mažąjo žarnyno dalyse (klubinėje žarnoje). Norint gauti prognozuojamą ištirpimą, atitinkantį maždaug 3 valandų trukmės perėjimo per mažąjį žarnyną laiką, ir gauti reprodukuojamą išsiskyrimą šioje srityje, danga turi pradėti tirpti dvylikapirštės žarnos pH intervale ir toliau tirpti mažąjo

žarnyno pH intervale. Tokiu būdu, enterinės polimerinės dangos kiekis turi būti toks, kad jis iš esmės ištirptų per maždaug trijų valandų perėjimo per mažąjį žarnyną laiką.

Šerdyje esantis farmacinis vaistas bus rūgštims neatsparus vaistas, toks kaip ddl, pravastatinas, eritromicinas, digoksinas, pankreatinas, ddA, ddC ir panašūs. Išradimas nėra apribotas šiais vaistais; gali būti naudojami ir kiti vaistai.

Šerdyje gali būti vienas arba daugiau rišiklių, kurių kiekis yra nuo maždaug 0 iki maždaug 10 %, geriau maždaug 1 % nuo kompozicijos masės. Labiausiai tinkamas naudoti šiuo atveju rišiklis yra natrio karboksietilceliuliozė. Kitų rišiklių pavyzdžiais gali būti Avicel™ PH101, Avicel™ RC 591, Avicel™ CL-611 (FMC Corp.), Methocel™ E-5 (Dow Corp.), krakmolos 1500 (Colorcon, Ltd.), hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), polivinilpirolidonas, kalio alginatas ir natrio alginatas.

Šio išradimo kompozicijos šerdyje gali būti vienas arba daugiau dezintegrantų arba brinkimo agentų, kurių kiekis yra nuo maždaug 1 % iki maždaug 4 % nuo kompozicijos masės, tokių kaip natrio krakmolo glikoliatas, parduodamas pagal prekės ženklą EXPLOTAB (Edward Mendell Co.), Ac-Di-Sol (susiūta natrio karboksietilceliuliozė) (FMC Corp.), natrio kroskarmeliozė, kukurūzų krakmolos arba susiūtas polivinilpirolidonas.

Šio išradimo farmacinėje kompozicijoje naudojama šerdis gali būti sudaryta iš granulės arba rutuliuko, turinčio nuo maždaug 0,5 iki maždaug 5 mm, geriau nuo maždaug 1 iki maždaug 2 mm, skersmenį. Geriau, kad šerdis būtų granulės arba rutuliuko formos.

Gaminant enterinę dangą padengtas šio išradimo farmacinės kompozicijas, yra naudojamas Eudragit L-30-D 55 enterinio padengimo tirpalas. Eudragit L-30-D 55 yra vandeninė dispersija akrilinės dervos, kuri yra anijoninis kopolimeras, gautas iš metakrilo rūgšties ir etilakrilato ir turintis laisvų karboksigrupių ir esterio grupių santykį maždaug 1:1, bei vidutinę molekulinę masę maždaug 250000, tiekiamas kaip vandeninė dispersija, turinti 30 % pagal masę sausos lakinės medžiagos; ją parduoda Rohm-Pharma Co., Vokietija. Kadangi tai yra padengimas vandens pagrindu, nenaudojama jokių pavojingų arba aplinkai kenksmingų organinių tirpiklių.

Nors Eudragit yra tinkamiausias dangą sudarantis polimeras, išradimas nėra apribotas šiuo požiūriu ir gali būti naudojami kiti žinomi šioje srityje enterinių dangų polimerai, tokie kaip hidroksipropilmetilceliuliozės ftalatas HP50 (HPMCP-HP50) (USP/NF 220824), HP55 (HPMCP-HP55) (USP/NF 200731 tipas) ir HP55S, gaunami iš Shin Etsu Chemical, Coateric™ (polivinilacetato ftalatas) (Colorcon Ltd.), Sureteric™ (polivinilacetato ftalatas) (Colorcon Ltd.) arba Aquateric™ (celiuliozės acetato ftalatas) (FMC Corp.) ir panašūs.

Pageidautina, kad enterinėje dangoje būtų minkštiklio, kur tinkamiausias yra dietilftalatas, nors šiuo požiūriu išradimas nėra apribotas ir gali būti naudojami ir kiti minkštikliai, tokie kaip trietilcitratas (Citroflex-2), triacetinas, tributilsebacatas arba polietilenglikolis. Po granulės arba rutuliuko padengimo gali būti pridama nuo sukibimo apsaugančios medžiagos (antiaglomeranto), kuri geriausiu atveju yra hidrofobinė medžiaga, tokia kaip talkas, magnio stearatas arba rūkstantis silicio dioksidas; tinkamiausias iš jų yra talkas.

Naudojamą enterinę dangą iš esmės yra lengviau pagaminti nei anksčiau aprašytas padengimo sistemas, ir ji yra ypatingai tinkama mažo skersmens mažos masės dalelėms (granulėms) padengti; padengimas susijęs su minimaliomis problemomis (aglomeracija) ir nereikia organinių tirpiklių.

Aukščiau aprašytose enterinėse dangose turi būti maždaug 5 % - 30 %, geriau 10 % - 20 % pagal masę, metakrilo rūgšties kopolimero, skaičiuojant pagal enterinio padengimo tirpalo kietų medžiagų kiekį, ir maždaug 1 % - 6 %, geriau 2 % - 3 % pagal masę, minkštiklio.

Visos aukščiau nurodytos masės yra paremtos bendra kietų medžiagų koncentracija enterinio padengimo tirpale/suspensijoje.

Tokiu būdu enterinis padengimas turės nuo maždaug 5 % iki maždaug 35 % pagal masę kietų medžiagų ir nuo maždaug 65 % iki maždaug 95 % pagal masę vandens.

Bendru atveju, kai šerdyje yra vaistas, kuris yra nesuderinamas su enterinio padengimo sluoksniu, bus naudojamas pasluoksnis, kuris gali susidėti iš vienos arba daugiau plėvelę sudarančių medžiagų arba minkštiklių ir kuris veikia kaip fizinis barjeras tarp šerdies iš išorinio enterinės dangos

sluoksniu. Tačiau, ne taip kaip anksčiau aprašytų padengimų, tokių kaip aprašyti U.S. Pat. No. 5,225,202, atveju, šio išradimo naujose farmacinėse kompozicijose, dėka naujo būdo, naudojamo gaminant šio išradimo kompoziciją ir sureguliuojant dangos pH, nereikia pasluoksniu, nes tokio atskiriančio sluoksniu poreikis eliminuojamas stabilizuojant granules pašarminančiu agentu ir padengiant iš vandeningų tirpalų esant pH 5. Kadangi danga yra sukurta tokia, kad ji suirtų esant pH 5,5, enterinė danga, uždėta esant pH 5, yra palyginus greitai suardoma žarnyne, nes reikia visai nedidelio kiekio papildomo pašarminimo, kad pH padidėtų iki 5,5.

Enterinės dangos kiekis pagal šerdies masę bus nuo maždaug 5 % iki maždaug 30 %, kad būtų gaunamas vaisto išsiskyrimas mažajame žarnyne, bet šis kiekis gali būti padidintas iki maždaug 60 %, kad būtų gaunamas išsiskyrimas storiojoje žarnoje.

Toliau duota tinkamiausia enterinę dangą turinčios vaisto formos receptūra.

Medžiaga	Galimos ribos, %	Tinkamiausia sudėtis, % nuo bendro kiekio
ŠERDIS		
Vaistas (didanozinas)	50 – 100,0	95,00
Na CMC	0 – 10,0	1,00
Na krakmolo glikoliatas	0 – 10,0	4,00
DANGA		
Eudragit L-30-D 55	5,0 – 30,0	10 – 20
Dietilftalatas	0,5 – 6,0	1,5 – 3,0
NUO SUKIBIMO APSAUGANTI MEDŽIAGA		
Talkas	0,1 – 4,0	0,2 – 0,5

Granulių arba rutuliukų formos enterine danga padengtos farmacinės kompozicijos gali būti pagaminamos būdu, kuris apima pirmiausia nepadengtų granulių pagaminimo stadiją, paruošiant sausą mišinį, susidedantį iš rūgštims neatsparaus vaisto, rišiklio, tokio kaip NaCMC ir dezintegranto, tokio kaip natrio krakmolo glikoliatas, naudojant vartomo tipo maišyklę, orbitinę maišyklę arba didelės šlyties maišyklę. Dalis šio mišinio nuo maždaug 5 % iki 30 %, geriau 10 % - 20 %, paliekama vėlesniam apdulkinimui sferizacijos metu. Likusią 70 % - 95 % sauso mišinio dalį pridedama vandens ir granuliuojama iki

tinkamos drėgnos granuliavimo masės, naudojant orbitinę arba didelės šlyties maišyklę. Drėgna masė spaudžiama per ekstruderį, pavyzdžiui, per Nica arba kito tipo ekstruderį, gaunant ekstrudatą, kuris po to dedamas į sferizatorių, tokį kaip Caleva, Nica arba kitokio tipo, gaunant drėgnas granules, kurios sferizacijos metu apdulkinamos paliktais 5 % - 30 % sauso mišinio. Po to granulės rūšiuojamos pagal dydį, leidžiant per sietus norimo dydžio granulėmis gauti. Po to granulės gali būti džiovinamos ant padėklų arba naudojant skystines vonias. Bendras šio išradimo būdas, rūgštims neatspariu vaistu naudojant ddl, yra diagramiškai pailiustruotas fig.1.

Išdžiovintos granulės arba rutuliukai po to gali būti dengiami enterinę plėvelę sudarančia padengimo suspensija, susidedančia iš Eudragit L-30-D ir minkštiklio (dietilftalato), naudojant skystos vonios tipo padengtuvą, tokį kaip Wurster purškiamojo dengimo sistema, arba kitokią tinkamą dengimo sistemą, o po to džiovinamos. Gaminat plėvelę sudarančią padengimo suspensiją, į suspensiją dedama NaOH tirpalo tol, kol gaunamas $\text{pH} = 5,0 \pm 0,1$. Granulių stabilizavimas rišikliu ir enterinę plėvelę sudarančios padengimo suspensijos rūgštingumo sureguliuavimas iki $\text{pH} 5$ eliminuoja pasluoksnio arba atskiriančio sluoksnio poreikį. Šio būdo privalumas yra tas, kad enterinė danga su $\text{pH} 5$ įgalina palyginus greitai suirti žarnyne, kadangi reikia tik nedidelio pašarmėjimo, kad pH padidėtų iki 5,5.

Norint išvengti plėvele padengtų granulių sukibimo, į plėvele padengtas granules įdedama hidrofobinės nuo sukibimo apsaugančios medžiagos (talko) ir sumaišoma.

Po to taip pagamintomis granulėmis arba rutuliukais gali būti užpildomos kietą apvaskalą turinčios kapsulės, tokios kaip įvairių dydžių želatininės kapsulės priklausomai nuo norimos vaisto dozės.

Pavyzdžiai atstovauja tinkamiausius šio išradimo įgyvendinimo variantus. Toliau duodamuose pavyzdžiuose aprašomos medžiagos ir metodai, naudoti įgyvendinant išradimą, yra skirti tik iliustracijos tikslams ir jokių būdu neturi būti laikomi apribojančiais šio išradimo sferą ir prasmę arba apibrėžti. Visos temperatūros yra duotos Celsijaus laipsniais, jeigu nenurodyta kitaip, o visi sieto akių dydžiai atitinka JAV standartą ASTM.

1 PAVYZDYS

Pagal žemiau aprašytą metodiką buvo pagaminta ddl vaisto forma enterinę dangą turinčių granulių pavidalu.

Sudėtis	Komponento masės %	Masės % nuo visos kompozicijos masės
A: RUTULIUKO ŠERDIS ddl Na CMC Na krakmolo glikoliatas	95 1 4	77,744 0,818 3,273
B: DANGA Eudragit L-30-D 55 (sausas) Dietilftalatas (pH sureguliuojamas iki 5,0±0,1)	87 13	15,621 2,343
C: NUO SUKIBIMO APSAUGANTI MEDŽIAGA Talkas	100	0,200
D: KAPSULĖ 0 formato skaidrus korpusas ir dangtelis		

ddl granulių gaminimas pradedamas nuo ddl, natrio krakmolo glikoliato ir natrio karboksimetilceliuliozės mišinio išsijojimo ir sumaišymo. Po to gautas mišinys vėl sijojamas ir vėl maišomas. Maždaug 10 % - 20 % antrojo mišinio atskiriama ir paliekama apdulkinimui sferizacijos metu. Po to likęs mišinys granuliuojamas iki tinkamos drėgnos masės susidarymo, naudojant orbitinę maišyklę ir didelės šlyties maišyklę. Maišant pridedama maždaug 200 – 360 g vandens 1-am kg sauso mišinio, kol gaunama ekstruzijai tinkama drėgna masė. Ši drėgna masė spaudžiama per tinkamą rėtį, naudojant ekstruderį (Nica Model E140, padavimo greitis 1, maišymo greitis 1), ir po sferizacijos gaunamos maždaug 10/18 mešų frakcijos granulės. Ekstrudatas perkeliamas į tinkamą sferizatorių (Caleva Model 15, esant 500 aps./min., arba Q-400 Marumerizer™, esant 700 aps./min.) ir sferizuojamos vidutiniu greičiu, naudojant susikertančių linijų plokštę arba radialinio piešinio plokštę, maždaug 1-5 minutes. Tada, norint apsaugoti granules nuo aglomerizacijos,

apdulkinimui naudojama 10 % - 20 % anksčiau pagaminto ir palikto sauso mišinio. Praėjus reikiamam sferizacijos laikui, produktas supilamas į atitinkamą konteinerį.

Po to suapvalintos drėgnos granulės atsargiai perleidžiamos per #10 ir #18 mešų sietus, surenkant 10/18 mešų produkto frakciją. Frakcijos, didesnės už 10 ir mažesnės už 18 mešų, grąžinamos į ekstruderį papildomai ekstruzijai ir sferizacijai. Šis procesas tęsiamas tol, kol gaunama bent 90 % produkto frakcijos. Po to 10/18 mešų produkto frakcija džiovinama, naudojant karštu oru šildomą padėklinę džiovyklą arba verdančio sluoksnio tipo džiovyklą, iki iš anksto numatyto tiksliai apibrėžto drėgmės kiekio. Išdžiovintos granulės sijojamos per #10 ir #20 mešų sietus gabaliukams arba suirusioms granulėms pašalinti. 10/20 mešų produkto frakcijos išdžiovintos granulės perkeliomos į tinkamą konteinerį, išklotą dviem polietileniniais maišais. Nustatoma gryna masė ir apskaičiuojama granulių gamybos proceso % išeiga ir kiti apskaitos parametrai.

Norint pagaminti pakankamą kiekį plėvele padengiančios suspensijos granulių partijai padengti, Eudragit L-30-D 55 nufiltuojamas per #60 mešų sieta jame esantiems gabaliukams pašalinti. Nufiltruotas Eudragit'as pasveriamas ir sudedamas maišant į taruotą indą, kuriame yra pusė kiekio reikiamo vandens. Mišinys nepertraukiamai maišomas 5 minutes arba tol, kol vizualiai stebint susidaro vienalytis mišinys. Toliau nepertraukiamai maišant, į indą pridedama dietilftalato ir toliau maišoma 20 minučių arba tol, kol vizualiai stebint susidaro vienalytis mišinys. Tada standartizuojamas pH-metras, naudojant pH 4 ir pH 7 buferius. Toliau maišant, į indą pilamas NaOH tirpalas tol, kol gaunamas pH $5,0 \pm 0,1$. Reikiama dengimo suspensijos masių formulė gaunama pridedant vandens ir maišant dar 10 minučių.

Granulių padengimo procedūroje įjungiamas Wurster purškiamojo dengimo sistemos arba kitos tinkamos dengimo sistemos skystos vonios tipo procesorius. Idealius purškiamojo dengimo sistemos parametrus duoda Aeromatic STREA-1, 300 g įkrova, 0,8 mm antgalis, 8 g/min. purškimo greitis, 1,0 baro purškimo slėgis, 64 °C įleidimo temperatūra, 42 °C išleidimo temperatūra; Glatt GPCG-5 su Wurster kolonėle, 1500 g, 1,2 mm antgalis, 20

g/min. purškimo greitis, 1,0 baro purškimo slėgis, 65 °C įleidimo temperatūra, 48 °C produkto temperatūra, 42 °C išleidimo temperatūra.

Prieš pradėdant dengti plėvelinės dangos suspensija, granulės gali būti pašildomos iki maždaug 50 °C maždaug 5 min. Uždedama 16 % - 20 % pagal masę plėvelinės dangos, naudojant ankščiau aprašytus padengimo parametrus. Pabaigus dengti, įleidimo temperatūra sumažinama iki palaikomos maždaug 50 °C produkto temperatūros, ir po to granulės džiovinamos 25 ± 10 minučių. Nustatoma plėvele padengtų granulių gryna masė. Apskaičiuojama granulių padengimo plėveline danga procentai. Remiantis granulių gryna mase, nustatoma reikiama pridėti talko masė. Tikras % masės padidėjimas dėl padengimo plėvele priklauso nuo dengimo operacijos efektyvumo. Uždėtos dangos kiekis gali būti koreguojamas, pasiekiant norimą masės padidėjimą dėl padengimo. Tada atsveriamą nustatyta talko masė. Plėvele padengtos granulės sudedamos į tinkamą vartomo tipo maišyklę su talku ir maišoma 15 ± 5 minučių. Po to granulės perkeliamos į tinkamą konteinerį(-ius), išklotą dviem polietileniniais maišais, ir nustatoma gryna masė.

Taip pagamintos granulės gali būti supilstomos į kapsules arba apvalkalus, tokias kaip želatininės kapsulės, kad jas būtų lengviau praryti.

Buvo rasta, kad tokiu būdu pagamintas ddl produktas turi puikią apsaugą nuo skrandžio rūgšties (pH 3) ir puikiai išskiria ddl, kai pH yra virš 5.

2 PAVYZDYS

Pagal žemiau aprašytą metodiką buvo pagaminta tinkamiausia ddl vaisto forma enterinę dangą turinčių granulių pavidalu. Į tinkamą maišyklę sudedamas ddl (0,7774 kg), natrio krakmolo glikoliatas (0,0327 kg) ir NaCMC (0,0082 kg). Jeigu yra naudojama vartomo tipo maišyklė, mišinys maišomas 10 ± 2 min. Jeigu yra naudojamas orbitinio tipo maišiklis, mišinys maišomas 10 ± 2 min. Jeigu yra naudojama didelės šlyties maišyklė, mišinys maišomas 5 ± 2 min. Jeigu yra naudojama vartomo tipo maišyklė arba orbitinio tipo maišyklė, mišinys buvo sumalamas Fitzmill malūnu su priešakiniais plaktukais, #1 plokšte, nustačius vidutinį greitį. Ši sumalta medžiaga dedama į

vartomo tipo maišyklę arba orbitinę maišyklę ir maišoma 10 ± 2 min. Prieš sumaišant, jeigu bent vienam iš ingredientų yra reikalingas atskyrimas nuo gabaliukų, jis perleidžiamas per #20 mešų nerūdijančio plieno sieta.

Maždaug 10 % - 20 % antrojo mišinio atskiriama ir paliekama apdulkinimui sferizacijos metu. Po to likęs mišinys granuliuojamas iki tinkamos drėgnos masės susidarymo, naudojant orbitinę maišyklę ir didelės šlyties maišyklę. Maišant pridedama maždaug 200 – 360 g vandens 1-am kg sauso mišinio, kol gaunama ekstruzijai tinkama drėgna masė. Ši drėgna masė spaudžiama per tinkamą rėtį, naudojant Nica Model E140, 1 padavimo greitis, 1 maišymo greitis, ekstruderį, kuris po sferizacijos duoda maždaug 10/18 mešų frakcijos granules. Ekstrudatas perkeliamas į tinkamą sferizatorių arba Caleva Model 15, esant 500 aps./min., arba Q-400 Marumerizer™, esant 700 aps./min., ir sferizuojama vidutiniu greičiu, naudojant susikertančių linijų plokštę (0,3 mm – 0,4 mm) arba radialinio piešinio plokštę maždaug 1-3 minutes. Tada, norint apsaugoti granules nuo aglomerizacijos, apdulkinimui naudojama 10 % - 20 % anksčiau pagaminto ir palikto sauso mišinio. Praėjus reikiamam sferizacijos laikui, produktas supilamas į atitinkamą konteinerį.

Po to suapvalintos drėgnos granulės atsargiai perleidžiamos per #10 ir #18 akučių dydžio sietus, surenkant 10/18 mešų produkto frakciją. Frakcijos, didesnės už 10 ir mažesnės už 18 mešų, grąžinamos į ekstruderį papildomai ekstruzijai ir sferizacijai. Šis procesas tęsiamas tol, kol gaunama bent 90 % reikiamos produkto frakcijos. Po to 10/18 mešų produkto frakcija džiovinama, naudojant karštu oru šildomą padėklinę džiovyklą arba verdančio sluoksniu tipo džiovyklą, nustatius nuo 55 °C iki 60 °C temperatūrą (pvz. Glatt GPC-5, įleidimo temperatūra 60 °C, produkto temperatūra 50 °C, išleidimo temperatūra 42 °C) iki iš anksto numatyto tiksliai apibrėžto drėgmės kiekio. Išdžiovintos granulės sijos per #10 ir #20 mešų sietus gabaliukams arba suirusioms granulėms pašalinti. 10/20 mešų produkto frakcijos išdžiovintos granulės perkeliama į tinkamą konteinerį, išklotą dviem polietileningais maišais. Nustatoma gryna masė ir apskaičiuojama granulių gamybos proceso % išeiga ir kiti apskaitos parametrai.

Norint pagaminti pakankamą kiekį plėvelinės dangos 1 kg apimties granulių partijai padengti, Eudragit'o kietų medžiagų kiekis, nusodintas ant 1

kg granulių, turi būti 0,1562 kg. Eudragit L-30-D 55 nufiltruojamas per #60 mešų sieta jame esantiems gabaliukams pašalinti. Tada nufiltruotas Eudragit'as (0,1562 kg sausos masės) sudedamas maišant į taruotą indą, kuriame yra pusė kiekio reikiamo vandens. Mišinys nepertraukiamai maišomas 5 minutes arba tol, kol vizualiai stebint susidaro vienalytis mišinys. Toliau nepertraukiamai maišant, į indą pridedama dietilftalato (0,0234 kg) ir toliau maišoma 20 minučių arba tol, kol vizualiai stebint susidaro vienalytis mišinys. Tada standartizuojamas pH-metras, naudojant pH 4 ir pH 7 buferius. Toliau maišant, į indą pilamas NaOH tirpalas tol, kol gaunamas pH $5,0 \pm 0,1$. Reikiama dengimo suspensijos masių formulė gaunama pridedant vandens ir maišant dar 10 minučių.

Granulės dengiamos naudojant Wurster purškiamojo dengimo sistemą. Idealius purškiamojo dengimo sistemos parametrus duoda Aeromatic STREA-1, 300 g įkrova, 0,8 mm antgalis, 8 g/min. purškimo greitis, 1,4 baro purškimo slėgis, 64 °C įleidimo temperatūra, 42 °C išleidimo temperatūra; Glatt GPCG-5 su Wurster kolonėle, 1500 g, 1,2 mm antgalis, 20 g/min. purškimo greitis, 1,0 baro purškimo slėgis, 65 °C įleidimo temperatūra, 48 °C produkto temperatūra, 42 °C išleidimo temperatūra.

Prieš pradėdant dengti plėvelinės dangos suspensija, granulės gali būti pašildomos iki maždaug 50 °C maždaug 5 min. ir džiovinamos 25 ± 10 minutes. Uždedama 16 % - 20 % pagal masę plėvelinės dangos, naudojant anksčiau aprašytus padengimo parametrus. Pabaigus dengti, įleidimo temperatūra sumažinama iki palaikomos maždaug 50 °C produkto temperatūros, ir po to granulės džiovinamos 25 ± 10 minučių. Nustatoma plėvele padengtų granulių gryna masė. Apskaičiuojama granulių padengimo plėveline danga procentai.

Remiantis granulių gryna mase, nustatoma reikiama pridėti talko masė (imamas 0,2 % kiekis). Tada atsveriamą nustatyta talko masė. Plėvele padengtos granulės sudedamos į tinkamą vartomo tipo maišyklę su talku ir maišoma 15 ± 5 minučių. Po to granulės perkeliamos į tinkamą konteinerį arba konteinerius, išklotus dviem polietileniniais maišais, ir nustatoma gryna masė.

Taip pagamintos granulės gali būti supilstomos į kapsules arba apvalkalus, tokias kaip želatininės kapsulės, kad jas būtų lengviau praryti.

Buvo rasta, kad tokiu būdu pagamintas ddl produktas turi puikią apsaugą nuo skrandžio rūgšties (pH 3) ir puikiai išskiria ddl, kai pH yra virš 4,5.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinė kompozicija, susidedanti iš šerdies ir ją dengiančios enterinės dangos, besiskirianti tuo, kad minėta šerdis susideda nuo 80% iki 100% masės rūgštims nepatvaraus vaisto, nuo 0% iki 10% masės dezintegranto ir nuo 0% iki 10% masės rišiklio, parinkto iš grupės, susidedančios iš natrio karboksietilceliuliozės, hidroksipropilmetilceliuliozės, kalio alginato, natrio alginato ir iš dalies iš anksto želatinizuoto kukurūzų krakmolo.
2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad turi neleidžiančią sulipti dangą; uždėtą ant enterinės dangos.
3. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta šerdis yra granulės formos.
4. Farmacinė kompozicija pagal 1 ar 2 punktą, besiskirianti tuo, kad enterinė danga susideda iš polimero ir minkštiklio.
5. Farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas polimeras yra parinktas iš grupės, susidedančios iš metakrilo rūgšties kopolimero, hidroksipropilmetilceliuliozės ftalato, polivinilftalato ir celiuliozės acetato ftalato.
6. Farmacinė kompozicija pagal 4 ar 5 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtos enterinės dangos ir šerdies masių santykis yra nuo 0,05:1 iki 0,6:1.
7. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas polimeras susideda iš metakrilo rūgšties kopolimero.

8. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, besiskirianti tuo, kad į minėtą enterinę dangą įeinančio metakrilo rūgšties kopolimero yra nuo 5% iki 30% visos kompozicijos masės, o minkštiklio - nuo 0,5% iki 6% visos kompozicijos masės.
9. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas metakrilo rūgšties kopolimeras yra metakrilo rūgšties kopolimeras, tipas C (Eudragit L-30-D55).
10. Farmacinė kompozicija pagal 4 ar 5 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas minkštiklis yra dietilftalatas, trietilcitratas, triacetinas, tributilsebacatas arba polietilenglikolis.
11. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas minkštiklis yra dietilftalatas.
12. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtos enterinės dangos sudėtyje yra metakrilo rūgšties kopolimero ir dietilftalato.
13. Farmacinė kompozicija pagal 2 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta neleidžianti sulipti medžiaga yra hidrofobinė medžiaga.
14. Farmacinė kompozicija pagal 13 punktą, besiskirianti tuo, kad neleidžianti sulipti medžiaga yra talkas, magnio stearatas arba rūkstantis silicio dioksidas.
15. Farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, besiskirianti tuo, kad neleidžianti sulipti danga yra talkas.

16. Farmacinė kompozicija pagal 8 ar 15 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtos neleidžiančios sulipti medžiagos yra nuo 0,1% iki 4,0% visos kompozicijos masės.
17. Farmacinė kompozicija pagal 1 ar 2 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas dezintegrantas yra natrio krakmolo glikoliatas, susiūta natrio karboksietilceliuliozė, kroskarmeliozė, kukurūzų krakmolai arba susiūtos polivinilpirolidonai.
18. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas dezintegrantas yra natrio krakmolo glikoliatas.
19. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas rišiklis yra šarminės prigimties.
20. Farmacinė kompozicija pagal 1, 2 ar 19 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas rišiklis yra natrio karboksietilceliuliozė.
21. Farmacinė kompozicija pagal 1 ar 2 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas vaistas yra pravastatinas, eritromicinas, digoksinas, pankreatinas, 2', 3'-dideoksiadenozinas, 2', 3'-dideoksicitozinas arba 2', 3'-dideoksiinozinas.
22. Farmacinė kompozicija pagal 1, 2, 8, 16, 17, 20 ar 21 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas vaistas yra 2', 3'-dideoksiinozinas.
23. Farmacinė kompozicija pagal 1 ar 22 punktą, besiskirianti tuo, kad šerdyje sudaro 95% masės 2', 3'-dideoksiinozino, 1% masės natrio karboksietilceliuliozės ir 4% masės natrio krakmolo glikoliato.
24. Farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo, kad susideda iš:
 - a) tirpios kapsulės; ir

- b) farmacinės kompozicijos pagal 1, 2 ar 23 punktą, kapsuliuotos minėta tirpia kapsule.

25. Sferoidinė granulė, besiskirianti tuo, kad susideda iš:

- a) nuo 80% iki 100% masės rūgštims nepatvaraus vaisto;
- b) nuo 0% iki 10% masės dezintegranto; ir
- c) nuo 0% iki 10% masės rišiklio, parinkto iš grupės, susidedančios iš natrio karboksietilceliuliozės, hidroksipropilmetilceliuliozės, kalio alginato, natrio alginato ir iš dalies iš anksto želatinizuoto kukurūzų krakmolo.

26. Sferoidinė granulė pagal 25 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas rūgštims nepatvarus vaistas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš 2', 3'-dideoksiinozino, 2', 3'-dideoksiadenozino, 2', 3'-dideoksicitozino, pravastatino, eritromicino, digoksino ir pankreatino.

27. Sferoidinė granulė pagal 25 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas rūgštims nepatvarus vaistas yra 2', 3'-dideoksiinozinas.

28. Nesukepančių sferoidinių granulių paruošimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima:

- a) granuliacijos tirpiklio, vaisto, pasirenkamai - ir dezintegranto bei rišiklio maišymą, suformuojant šlapią masę;
- b) šlapios masės išspaudimą, suformuojant ekstrudatą;
- c) ekstrudato sferinimą, suformuojant granules; ir
- d) granulių padengimą sferinimo metu sausų miltelių dulkėmis, turinčiomis vaisto, pasirenkamai - dezintegranto bei rišiklio, kurių santykis yra toks pat, kaip ir šlapijoje masėje, suformuojant nesukepančias granules.

29. Enterine danga padėtų granulių farmacinės kompozicijos paruošimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima:

- a) granuliacijos tirpalo, vaisto, pasirenkamai - dezintegranto bei rišiklio maišymą, suformuojant šlapią masę;
 - b) šlapios masės išspaudimą, suformuojant ekstrudatą;
 - c) granulių padengimą sferinimo metu sausų miltelių dulkėmis, turinčiomis vaisto, pasirenkamai - dezintegranto bei rišiklio, kurių santykis yra toks pat, kaip ir šlapioje masėje, suformuojant nesukepančias granules;
 - d) nesukepančių granulių džiovinimą, suformuojant sausas granules; ir
 - e) enterinės dangos formavimą ant sausų granulių, tokiu būdu suformuojant enterinę dangą padengtų granulių farmacinę kompoziciją.
30. Būdas pagal 28 ar 29 punktą, besiskiriantis tuo, kad komponentų šlapioje masėje proporcijos yra nuo 80% iki 100% masės vaisto, nuo 0% iki 10% masės dezintegranto ir nuo 0% iki 10% masės rišiklio, tuo būdu suformuojant didelio veiksmingumo granules.
31. Būdas pagal 28, 29 ar 30 punktą, besiskiriantis tuo, kad vaistas yra rūgštims nepatvarus vaistas.
32. Būdas pagal 31 punktą, besiskiriantis tuo, kad rūgštims nepatvarus vaistas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš 2', 3'-dideoksiinozino, 2', 3'-dideoksiadenozino, 2', 3'-dideoksicitozino, pravastatino, eritromicino, digoksino ir pankreatino.
33. Būdas pagal 32 punktą, besiskiriantis tuo, kad rūgštims neatsparus vaistas yra 2', 3'-dideoksiinozinas.
34. Būdas pagal 28, 29 ar 30 punktą, besiskiriantis tuo, kad dezintegrantas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš natrio krakmolo glikoliato, susiūtos natrio karboksietilceliuliozės, natrio kroskarmeliozės, kukurūzų krakmolo ir susiūto polivinilpirolidono.

35. Būdas pagal 34 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas dezintegrantas yra natrio krakmolo glikoliatas.
36. Būdas pagal 28, 29 ar 30 punktą, besiskiriantis tuo, kad rišiklis yra parinktas iš grupės, susidedančios iš natrio karboksimetilceliuliozės, hidroksipropilmetilceliuliozės, kalio alginato, natrio alginato ir iš dalies iš anksto želatinizuoto kukurūzų krakmolo.
37. Būdas pagal 36 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas rišiklis yra natrio karboksimetilceliuliozė.
38. Būdas pagal 28, 29 ar 30 punktą, besiskiriantis tuo, kad granuliacijos tirpalas yra vanduo.
39. Būdas pagal 30 punktą, besiskiriantis tuo, kad apima sausų granulių atskyrimo stadiją, naudojant #10 ir #20 mešo sietus, suformuojant 10/20 mešų dydžio produkto frakcijos granules.
40. Būdas pagal 29 punktą, besiskiriantis tuo, kad suformuoja enterinę dangą iš polimero ir minkštiklio.
41. Būdas pagal 40 punktą, besiskiriantis tuo, kad minkštiklis yra parinktas iš grupės, susidedančios iš dietilftalato, trietilftalato, triacetino, tributilsebacato ir polietilenglikolio.
42. Būdas pagal 41 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas minkštiklis yra dietilftalatas.
43. Būdas pagal 40 punktą, besiskiriantis tuo, kad polimeras yra parinktas iš grupės, susidedančios iš metakrilo rūgšties kopolimero, hidroksipropilmetilceliuliozės ftalato, polivinilftalato ir celiuliozės ftalato.

44. Būdas pagal 43 punktą, besiskiriantis tuo, kad enterinės dangos sudėtyje yra metakrilo rūgšties kopolimero ir dietilftalato.
45. Būdas pagal 44 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas metakrilo rūgšties polimeras yra metakrilo rūgšties kopolimeras, tipas C (Eudragit L-30-D55).
46. Būdas pagal 25 punktą, besiskiriantis tuo, kad apima padengtų enterinę dangą granulių padengimą neleidžiančia sulipti medžiaga stadiją, suformuojant padengtas neleidžiančia sulipti dangą granules.
47. Būdas pagal 46 punktą, besiskiriantis tuo, kad apsauganti nuo sulipimo medžiaga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš talko, magnio stearato ar rūkstančio silicio dioksido.
48. Būdas pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad neleidžianti sulipti medžiaga yra talkas.
49. Būdas pagal 29 ar 46 punktą, besiskiriantis tuo, kad apima padengtų granulių kapsuliavimo kapsulės viduje stadiją.
50. Būdas pagal 30 punktą, besiskiriantis tuo, kad
- a) vaistas yra 2', 3'-dideoksiinozinas;
 - b) dezintegrantas yra natrio krakmolo glikoliatas; ir
 - c) rišiklis yra natrio karboksimetilceliuliozė.
51. Farmacinė kompozicija pagal 1, 2, 22 ar 23 punktą, besiskirianti tuo, kad daugybė minėtų granulių yra kapsuliuota į kapsulę peroraliniam vartojimui.

52. Farmacinė kompozicija pagal 51 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kapsulė yra užpildyta daugybe granulių, gaunant kiekį, atitinkantį ddi dozę, kurią reikia vartoti du kartus per dieną.
53. Farmacinė kompozicija pagal 51 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta kapsulė yra užpildyta daugybe granulių, gaunant kiekį, atitinkantį ddi dozę, kurią reikia vartoti vieną kartą per dieną.

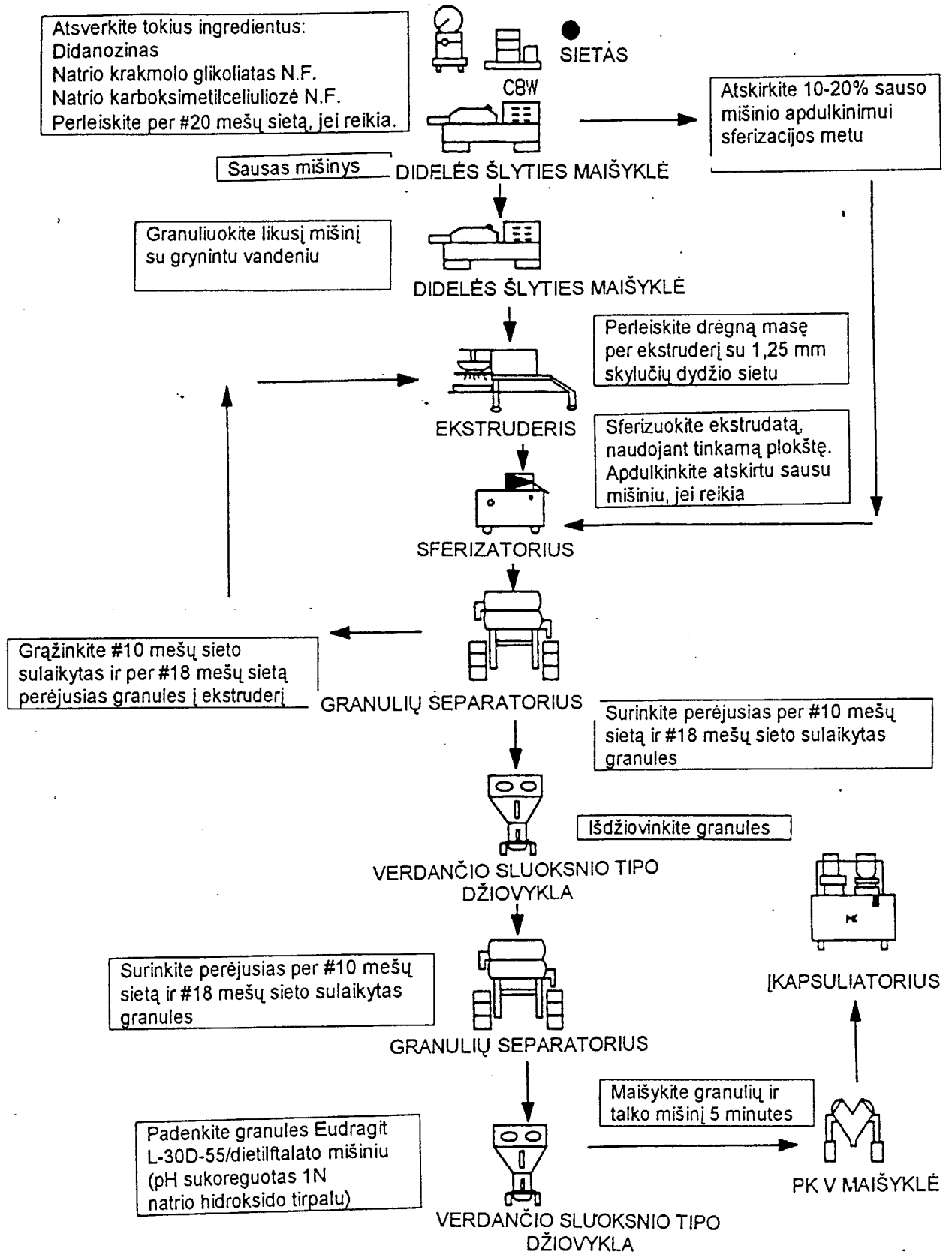


FIG. 1