

(19)



(10) **LT 4844 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **4844**

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 9/16**
A61K 9/54
A61K 9/62

(21) Paraiškos numeris: **2001 003**

(22) Paraiškos padavimo data: **2001 01 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 06 25**

(45) Patento paskelbimo data: **2001 09 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US98/16323**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1998 08 06**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 01 12**

(30) Prioritetas: **09/118, 418, 1998 07 17, US**

(72) Išradėjas:

Ismat ULLAH, US
Gary J. WILEY, US

(73) Patento savininkas:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Lawrenceville-Princeton Road,
Princeton, NJ, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Enterine danga padengta farmacinė tabletė ir jos pagaminimo būdas

(57) Referatas:

Pateikiama didelės vaisto įkrovos farmacinė kompozicija, kuri turi tabletės formos šerdį, kurioje yra jautrus mažesniai už 3 terpės pH vaistas, toks kaip ddl, ir enterinę dangą, sudarytą iš metakrilo rūgšties kopolimero ir minkštiklio. Tabletės gali būti įvairių dydžių ir gali būti vartojamos peroraliniu būdu kaip atskiros tabletės, arba daug tablečių, reikalingų norimai dozei gauti, gali būti sudedama į tirpią kapsulę. Tabletės turi puikų atsparumą suardymui, kai pH yra mažesnis už 3, ir puikias vaisto išskyrimo savybes, kai pH yra didesnis už 4,5. Taip pat aprašytas naujas tokios kompozicijos pagaminimo būdas.

Trumpas išradimo aprašymas

Šis išradimas yra skirtas enterine danga padengtai tabletės formos farmacinei kompozicijai, turinčiai neatsparų rūgštims didelės vaisto įkrovos medikamentą, tokį kaip ddi, kuris yra jautrus terpės pH mažesniau už 3, o į šios kompozicijos dangą įeina medžiaga, tokia kaip Eudragit L-30-D 55 ir minkštiklis, ir jai nereikia pasluoksnio. Tabletės turi puikų atsparumą suardymui, kai pH yra mažesnis už 3, ir puikias vaisto išskyrimo savybes, kai pH yra didesnis už 4,5. Taip pat aprašytas naujas tokios kompozicijos pagaminimo būdas.

Išradimo kilmė

Norint sulaukyti vaisto išsiskyrimą iš peroraliniu būdu vartojamų dozuotų formų jau daug metų yra naudojamos enterinės dangos. Priklausomai nuo sudėties ir/arba storio, enterinės dangos yra atsparios skrandžio rūgščiai reikiamą laiko tarpą prieš pradėdamos 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 (Eudragit'ai) arba polimetakrilo rūgšties esterių neutralus kopolimeras, turintis metalų stearatų (Metha 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 už 6,5.

Buvo aprašyta daug enterinio padengimo ir/arba pailginto išsiskyrimo farmacinių kompozicijų ir šių kompozicijų gavimo būdų. Tačiau ankstesnėse kompozicijose, 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, kurį galima įterpti į kompoziciją, kiekį. Šių minėtų farmacinių 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 dvylikapirštę žarną.

U.S. Pat. No. 5,225,202 aprašomos enterinio padengimo farmacinės kompozicijos, kuriose naudojama neutralizuota hidroksipropilmetilceliuliozės ftalato polimero (HPMCP) danga. Aprašytose 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 aprašytą 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, kad būtų išvengiama sąveikos tarp rūgščiai 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.

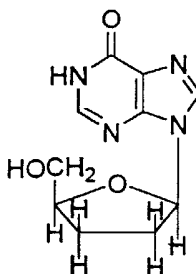
U.S. Pat. No. 5,026,560 aprašoma farmacinė kompozicija ir šios kompozicijos gavimo būdas, kur į farmacinę kompoziciją įeina nonparelio veislės obuolių sėklų šerdis; ji gauta padengiant sacharoze su kukurūzų krakmolu, apipurškiant šerdį vandeniniu rišikliu vandens arba etanolio tirpale ir purškimo milteliais, turinčiais vaistą ir mažo pakeitimo laipsnio hidroksipropilceliuliozę, o po to uždedama enterinė danga.

U.S. Pat. No. 4,524,060 smulkiai aprašoma lėto išsiskyrimo farmacinė kompozicija, kur pateikiama prolanguoto išsiskyrimo 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 išsiskyrimo dangą, pralaidžią virškinimo trakto sultims.

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

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

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



ir kuris, kaip buvo parodyta, yra veiksmingas gydant pacientus, turinčius ŽIV virusą, sukeliantį 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 turėtų suskilti 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 buferuoti Videx® milteliai peroraliniam tirpalui gauti vienkartinę 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 pediatriškai Videx® milteliai peroraliniam tirpalui gauti, pateikiami 4 arba 8 uncijų (120 arba 240 ml) talpos stikliniuose buteliukuose, kuriuose yra atitinkamai 2 arba 4 gramai didanozino, kuriuos prieš vartojimą reikia sumaišyti su prekybiniu antacidu.

Ypatingai išskiriant tabletes, kai jos vartojamos vienos arba kaip derinio ("kokteilio") terapinio režimo dalis, dabar esančios kramtomos/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 žymimas "ddl") kramtomos/disperguojamos buferuotos tabletės turi būti gerai sukramtomos, 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 virškinimo trakto išbalansavimą ir pasireikšti stipria diareja. Daugelis pacientų taip pat skundžiasi, kad reikia kramtyti dideles ddl tabletes (dozė = 2 tabletės po 2,1 g), skundžiasi 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 patogesnėmis dozuotomis formomis (t.y. kapsulėmis arba mažesnėmis tabletėmis), reikalauja sukurti naujas dozuotas ddl formas, kurias būtų lengva praryti ir jos neturėtų nepatogių šalutinių poveikių.

Taigi, yra pateikiama tabletė, susidedanti iš vaisto šerdies ir turinti dangą, kuri apsaugo nuo vaisto išsiskyrimo skrandyje ir leidžia vaistui išsiskirti mažajame žarnyne, eliminuojant antacido poreikį, kuris gali sukelti virškinimo

trakto išbalansavimą, pastoviai vartojant 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.

Išradimo aprašymas

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

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

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

Dauguma iš žinomų enterinę dangą sudarančių medžiagų yra rūgštinės prigimties ir todėl gali sukelti cheminį nestabilumą, kontaktuodamos su rūgštims neatspariais ingredientais. Tai ypatingai 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. Tačiau tokio pasluoksnio uždėjimo būdas dažnai reikalauja daug apsunkinančių ir daug laiko užimančių stadijų. Be to, pasluoksnis gali uždelsti vaisto išsiskyrimą.

Taigi, čia yra aprašomas būdas, pagal kurį tabletės, granulės, rutuliukai ir/arba dalelės, kuriose yra rūgštims neatsparių vaistų, 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 santykinai šarminės prigimties, įterpimas į vaisto šerdies, kurią numatoma dengti enterine danga, receptūrą. Padidinus padengimo suspensijos pH, gaunama stabilesnė rūgščiai neatsparaus vaisto šerdies kompozicija. Kaip to pasekmė, nebelieka 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 ir gaunamas greitesnis vaisto išsiskyrimas, kadangi pridėtas pasluoksnis sulaiko vaisto išsiskyrimą.

Šio išradimo būdas iliustruoja didelio (iki 99,5 %) veiksmingumo (nepadengtų) rūgštims neatsparių vaistų, tokių kaip ddl, tablečių pagaminimą, gamyboje naudojant vandeninius tirpalus. Būdas nereikalauja specialios įrangos, tablečių suformavimui ir padengimui pakanka įprastos maišymo, sutankinimo, tabletavimo ir padengimo įrangos.

Virškinimo trakte padengtos tabletės 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 nepalietai, ir tokiu būdu apsaugo farmakologiškai veiklią medžiagą nuo išsiskyrimo šioje srityje arba nuo rūgšties įsiskverbimo į tabletės šerdį. Po to tabletės 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 šių sričių pH yra nuo maždaug 5 iki maždaug 7,2.

Čia naudojamas terminas "enterinė danga" reiškia polimerinę medžiagą arba medžiagas, kurios apgaubia 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, kaip 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, kuriose pH yra didesnis už 4,5. Tinkamiausios dangų pH jautrios medžiagos yra tokios, kurios išlieka nepalietos 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. Šis išradimas yra ypatingai pritaikytas farmacinėms

kompozicijoms, kaip antai tabletės, kuriose, kaip vaistas, yra ddl. Padengtose tabletėse ddl kiekis sudaro iki maždaug 95 % kompozicijos masės.

Šerdyje gali būti vienas arba daugiau rišiklių arba užpildų. Geriausias, labiausiai tinkamas šiuo atveju rišiklis yra mikrokristalinė celiuliozė (PH-101). Kitų rišiklių, kurie gali būti naudojami, pavyzdžiais yra natrio karboksimetilceliuliozė Avicel™ PH101, Avicel™ RC591, Avicel™ CL-611 (FMC Corp.), Ceolus™ (FMC Corp.), ProSolv™ (Edward Mendell Co), Methocel™ E-5 (Dow Corp.), krakmolos 1500 (Colorcon, Ltd.), hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), polivinilpirolidonas, kalio alginatas ir natrio alginatas.

Šiose farmacinėse kompozicijose naudojama šerdis bus suformuota kaip tabletė, geriausia apvali, iš abiejų pusių išgaubta maždaug 3/16 colio (4,8 mm) skersmens tabletė. Tačiau išradimas nėra apribotas tabletės dydžiu; gali būti pagamintos įvairių dydžių tabletės. Tačiau pirmenybė yra teikiama mažesnėms tabletėms, nes jos lengviau pereina per skrandį nei didesnės tabletės. Eksperimentai parodė, kad šio išradimo tabletė, kurios šerdyje, kaip vaistas, yra ddl, turi tą patį bioprieinamumą, kaip ir laukiančioje sprendimo U.S. paraiškoje No. 09/083,597, kuri paduota 1998 m. gegužės 22 d. Priklausomai nuo tablečių dydžio, jos gali būti vartojamos kaip atskiros tabletės, arba norint pasiekti tam tikrą dozę, keletas tablečių gali būti sudėta į tirpią kapsulę.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante šerdis gali būti pagaminama drėgnojo granuliavimo būdu, naudojant bet kokį iš žinomų drėgnojo granuliavimo rišiklių (jeigu reikia), tokį kaip paželatinintas krakmolos, polivinilpirolidonas, HPMC natrio karboksimetilceliuliozė, kalio arba natrio alginatas. Drėgnojo granuliavimo būdas apima tabletavimui tinkamų granulių paruošimo stadijas, sumaišant mišinį, kuriame yra vaisto, rišiklį ir, jeigu reikia, dezintegrantą ir užpildą; drėgną mišinio masę paverčiant tam tikro dydžio granulėmis džiovinimui palengvinti; išdžiovinant drėgnas granules, kad būtų pašalintas drėgmės perteklius; paverčiant išdžiovintas granules tam tikro dydžio granulėmis, kurios yra tinkamos tabletavimui, ir pridėdant tepalo, vieno arba daugiau užpildų, vieno arba daugiau rišiklių, esant reikalui, dezintegranto ir kitų pagalbinių medžiagų, kurių reikia granulių tabletavimui.

Šio išradimo enterinėje dangoje yra metakrilo rūgšties kopolimero, plastifikatoriaus ir pakankamas kiekis NaOH, kad būtų gautas reikiamas suspensijos pH. Taip pat gali būti naudojami ir kiti šarminimo agentai, kaip antai kalio hidroksidas, kalcio karbonatas, natrio karboksimetilceliuliozė, magnio oksidas ir magnio hidroksidas.

Gaminant enterinę dangą padengtas šio išradimo farmacinės kompozicijos, yra naudojamas Eudragit L-30-D, 55. Eudragit L-30-D 55 yra akrilinės dervos vandeninė dispersija – 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'as 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 aceto ftalatas) (FMC Corp.) ir panašūs.

Pageidautina, kad enterinėje dangoje būtų minkštiklio, o tinkamiausias minkštiklis yra dietilftalatas, nors šiuo požiūriu išradimas nėra apribotas, nes gali būti naudojami ir kiti minkštikliai, tokie kaip trietilcitratas (Citroflex-2), triacetinas, tributilsebacatas arba polietilenglikolis.

Šiame išradime naudojamą dangą iš esmės yra lengviau pagaminti nei anksčiau aprašytas padengimo sistemas, ir ji yra ypatingai tinkama mažo skersmens, mažos masės dalelėms (tabletėms) padengti; padengimas susijęs su minimaliomis problemomis (sulipimas/atrinkimas) ir nereikia organinių tirpiklių.

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 ir išorinio enterinės dangos sluoksnio. Tačiau, ne taip kaip yra anksčiau aprašytų padengimų, kaip antai aprašytų 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 pasluoksnio, nes tokio atskiriančio sluoksnio poreikis eliminuojamas padidinant vandeninės padengimo suspensijos pH. 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.

Toliau duota tinkamiausia receptūra 50 mg nepadengtai tabletei pagaminti.

Medžiaga	Kiekis (mg) 1 tabletei
TABLETĖS ŠERDIS	
Vaistas (didanozinas)	50,00
Mikrokristalinė celiuliozė	17,00
Na krakmolo glikoliatas	2,10
Magnio stearatas (sutankinimui)	0,60
Magnio stearatas (tabletavimui)	0,30
Nepadengtos tabletės gryna masė	70,00

Toliau duota tinkamiausia receptūra enterinės dangos suspensijai, skirtai padengti nepadengtoms 50 mg tabletėms, pagaminti.

Medžiaga	Kiekis (g) 100-ui g
DANGA	
Eudragit L-30-D 55	66,67
Dietilftalatas	3,00
Grynintas vanduo	kiek reikia
(NaOH tirpalu nustatomas pH $5 \pm 0,1$)	

Tolimesnėje lentelėje pateiktas aukščiau duotų nepadengtos tabletės ir suspensijos padengimui enterine plėvele receptūrose pateiktų ingredientų ribos (procentais).

Medžiaga	% (ribos)
ŠERDIS	
Vaistas (didanozinas)	1-100
Mikrokristalinė celiuliozė	0-40
Na krakmolo glikoliatas	0-6
Magnio stearatas	0-3
DANGA	
Eudragit L-30-D 55	2-30
Dietilftalatas	0,5-6,0

Tablečių formos enterinė danga padengta farmacinė kompozicija gali būti pagaminama būdu, į kurį įeina rūgštims neatsparaus vaisto, rišiklio/užpildo, tokio kaip mikrokristalinė celiuliozė, dezintegranto, tokio kaip natrio krakmolo glikoliatas, ir pirmosios tepalo, tokio kaip magnio stearatas, skirto sutankinimui, dalies sumaišymo vartomo tipo maišyklėje stadija, pagaminant sausą mišinį. Po to mišinys sijojamas ir vėl sudedamas į maišyklę antrajam sumaišymui. Gautas mišinys yra suspaudžiamas arba sutankinamas, o po to gaminamos mažos tam tikro dydžio granulės. Tada apskaičiuojama antroji magnio stearato dalis ir sumaišoma vartomo tipo maišyklėje su persijotomis granulėmis. Po to iš gauto mišinio formuojamos norimos masės ir norimo kietumo tabletės (nepadengtos).

Po to tabletės gali būti dengiamos enterinę plėvelę sudarančia padengimo suspensija, susidedančia iš Eudragit L-30-D 55 ir minkštiklio (dietilftalato), naudojant pseudosuskystinto sluoksnio dengimo aparatą su purškimo iš viršaus moda, tokį kaip stalinis Aeromatic STREA-1 įtaisas, o po to džiovinamos. Gaminant plėvelę sudarančią padengimo suspensiją, į suspensiją dedama NaOH tirpalo, kol gaunamas suspensijos pH $5,0 \pm 0,1$. Enterinę plėvelę sudarančios dengimo suspensijos rūgštingumo suregulavimas iki pH 5 pašalina pasluoksnio arba atskiriančio sluoksnio poreikį. Čia privalumas yra tas, kad enterinė danga su pH 5 užtikrina palyginus greitą suirimą žarnyne, kadangi reikia tik labai nedaug pašarminti, kad pasidarytų pH 5,5. Suspensijos rūgštingumo suregulavimas iki pH $5 \pm 0,1$ nėra kritiškas. Gali būti sureguliuojama net iki pH 5,4, jeigu tokio reikia specialiose vaisto formose. Nors tinkamiausias yra pseudosuskystinto sluoksnio dengimo aparatas su purškimo iš viršaus moda, išradimas nėra apribotas šiuo požiūriu, nes taip pat gali būti naudojamos bet kokios tinkamos

purškiamojo padengimo priemonės, įskaitant purškimą iš apačios, arba lėkštinio tipo padegtuvas.

Priklausomai nuo tablečių dydžio, jos gali būti sugeriamos kaip atskiros tabletės arba (kitame šio išradimo įgyvendinimo variante) jomis gali būti užpildomos tirpios, kietą apvaskalą turinčios kapsulės, tokios kaip įvairių dydžių (priklausomai nuo norimos vaisto dozės) želatininės kapsulės. Jeigu tabletės yra supilstomos į kapsules, į plėvele padengtas tabletes pridedama hidrofobinės nuo sukibimo apsaugančios medžiagos, kaip antai talko, 0,1 – 4 % pagal masę ir sumaišoma.

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 akučių dydžiai atitinka JAV standartą ASTM.

1 PAVYZDYS

Pagal žemiau duotą aprašymą buvo pagaminta 50 mg tablečių vaisto forma, turinti tokią sudėtį:

Sudėtis	Komponento masės %	Masės % nuo visos kompozicijos masės
A: TABLETĖS ŠERDIS		
ddl	71,4	65,763
Mikrokristalinė celiuliozė	24,3	22,359
Na krakmolo glikoliatas	3,0	2,762
Magnio stearatas	1,3	1,184
B: DANGA (danga sudaro 8 %)		
Eudragit L-30-D 55 (sausos medžiagos)	87	6,892
Dietilftalatas	13	1,039
(pH sureguliuotas iki 5,0±0,1)		

ddl tablečių pagaminimas pradedamas nuo ddl, mikrokristalinės celiuliozės, natrio krakmolo glikoliato ir pirmosios magnio stearato porcijos sudėjimo į vartomo tipo maišyklę. Ingredientai maišomi 10 ± 2 minutes. Prieš

sumaišant, kiekvienas pradinis ingredientas, kuriame yra gabaliukų, perleidžiamas per #20 mešų sieta.

Po to sumaišytas mišinys perleidžiamas per #40 mešų sieta, vėl sudedamas į vartomo tipo maišyklę ir vėl maišomas 10 ± 2 minutes. Po to iš gauto mišinio suformuojami grūdeliai, naudojant 3/4" plokščio paviršiaus puansoną. Po to grūdeliai kalibruojami, perleidžiant per #10 ir #20 mešų sietus.

Tada apskaičiuojama antroji tabletėms reikalingo magnio stearato dalis, sudedama į vartomo tipo maišyklę su granuliatu, pagamintu sukalbravus pagal dydį grūdelius, ir maišoma 10 ± 2 minutes. Po to gautas mišinys tabletuojamas, pagaminant norimos masės ir kietumo tabletes.

Norint pagaminti pakankamą kiekį plėvele padengiančios suspensijos tabletėms padengti, Eudragit L-30-D 55 nufiltruojamas per per #60 mešų sieta jame esantiems gabaliukams pašalinti. Nufiltruotas Eudragit'as pasveriamas ir sudedamas 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 vėl 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.

Tablečių padengimo procedūroje naudota pseudosuskystinto sluoksnio aparatas su purškimo iš viršaus moda ir atitinkama paskirstymo plokštė, kad būtų gaunama produkto (tabletės) fluidizacija centre.

Prieš padengimą tabletės pašildomos dengimo aparate iki 45-50 °C temperatūros. Nustatyta, kad pakanka 50 ± 2 °C įleidimo temperatūros. Purškimo greitis nustatomas toks, kad būtų gaunamas tolygus padengimas ir danga pakankamai išdžiūtų. Nustatyta, kad pakanka $8 \pm 0,5$ % masės padidėjimo, atsiradusio dėl dangos. Po padengimo tabletės džiovinamos maždaug 10 minučių esant maždaug 50 °C įleidimo temperatūrai.

Buvo rasta, kad tokia enterine dangą padengtas ddl produktas turi puikią apsaugą nuo skrandžio rūgšties (pH 3) ir puikiai išskiria ddl, kai pH yra virš 5.

2 PAVYZDYS

Tinkamiausia enterinę dangą turinčių tablečių pavidalo 50 mg ddl vaisto forma buvo pagaminta pagal toliau duodamą aprašymą. ddl (50,00 mg), mikrokristalinė celiuliozė (17,00 mg), natrio krakmolo glikoliatas (2,10 mg) ir pirmoji dalis sutankinimui skirto magnio stearato (0,60 mg) sudedama į tinkamą vartomo tipo maišyklę ir maišoma 10 ± 2 min. Prieš sumaišant, jeigu kuriame iš ingredientų yra stambesnių sukibusių gabaliukų, jis perleidžiamas per #20 mešų sietą.

Po to sumaišytas mišinys perleidžiamas per #40 mešų sietą, vėl sudedamas į vartomo tipo maišyklę ir vėl maišomas 10 ± 2 minutes. Tada iš gauto mišinio suformuojami grūdeliai, naudojant 3/4" plokščio paviršiaus puansoną, pagaminat grūdelius, kurių masė ir kietumas yra atitinkamai $1 \pm 0,2$ g ir 15-20 SCU. Po to grūdeliai perleidžiami per #10 ir #20 mešų sietus.

Tada į vartomo tipo maišyklę su šiais grūdeliais įdedama antroji tabletavimui reikalingo magnio stearato dalis (0,3 g) ir maišoma 10 ± 2 minutes. Gautas mišinys tabletuojamas, naudojant 3/16" apvalius, lygius, labai įgaubtus puansonus norimos masės 3-6 SCU kietumo tabletėms gauti.

Plėvele padengiančios suspensijos kiekis (g), reikalingas 100 g 50 mg ddl tablečių padengti, pradedamas ruošti įpilant į tinkamą konteinerį su maišymo įtaisu maždaug 50 g vandens. Kai vanduo pradedamas maišyti vidutiniu greičiu, į jį lėtai pridedama 33,33 g Eudragit L 30 D-55. Prieš dedant į vandenį, Eudragit L 30 D-55 nusijojamas per #60 mešų sietą.

Į šį vandens/Eudragit'o mišinį, visą laiką maišant, pridedama 1,50 g dietilftalato, ir maišoma, kol visas dietilftalatas ištirpsta. Maišant lėtai pridedamas reikiamas kiekis natrio hidroksido tirpalo (0,1 - 1N), kad suspensijos pH būtų 5,0. Toliau maišant pridedama vandens, kad būtų gauta reikiama suspensijos masių formulė, ir maišoma dar 10 minučių.

Tablečių padengimo procedūroje naudojamas Aeromatic stalinis (STREA-1) pseudosuskystinto sluoksnio aparatas su purškimo iš viršaus moda ir atitinkama paskirstymo plokštė, kad būtų gaunama produkto (tabletės) fluidizacija centre. Šiame būde naudotos padengimo sąlygos buvo:

įkrova	250 g
kaitinimo režimas	60 °C
ventiliatoriaus režimas	14
įleidimo temperatūra	50 °C
pašildymo laikas	5 min.
purškimo greitis, pirmosios 5 min.	4 g/min.
purškimo greitis, pabaigoje	8 g/min.
tūtelės anga	1,1 mm
oro tūris	120
išleidimo temperatūra	36 °C
masės padidėjimas	8 %
galutinis džiovinimas (ventiliatoriaus režimas 10)	10 min.

Prieš padengimą tabletės pašildomos dengimo aparate iki 45-50 °C temperatūros. Nustatyta, kad pakanka 50 ± 2 °C įleidimo temperatūros. Purškimo greitis nustatomas toks, kad būtų gaunamas tolygus padengimas ir danga pakankamai išdžiūtų. Nustatyta, kad pakanka $8 \pm 0,5$ % masės padidėjimo, atsiradusio dėl dangos. Po padengimo tabletės džiovinamos maždaug 10 minučių esant maždaug 50 °C įleidimo temperatūrai.

Buvo rasta, kad tokia enterinė danga padengtas ddl produktas turi puikią apsaugą nuo skrandžio rūgšties (pH 3) ir puikiai išskiria ddl, kai pH yra virš 5.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Enterinė danga padengta farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n - t i tuo, kad ji susideda iš tabletės formos šerdies ir turi šią šerdį apgaubiančią enterinę dangą, kur minėta šerdis susideda iš rūgštims neatsparaus vaisto, rišiklio arba užpildo, dezintegranto ir tepalo, o minėta enterinė danga susideda iš metakrilo rūgšties kopolimero ir minkštiklio, ir ši enterinė danga suteikia minėtai šerdžiai apsaugą, kai terpės pH yra 3 arba mažesnis, ir gali išskirti vaistą, kai pH yra 4,5 arba didesnis.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad stabilumui tarp minėto rūgštims neatsparaus vaisto, esančio minėtoje šerdyje, ir minėtos rūgštinės enterinės dangos pagerinti, yra sukoreguojamas minėtos rūgštinės enterinės dangos pH, naudojant šarminimo agentus.

3. Farmacinė kompozicija pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtos enterinės dangos pH sukoregavimas eliminuoja nesuderinamumą tarp minėto rūgštims neatsparaus vaisto, esančio minėtoje šerdyje, ir minėtos rūgštinės enterinės dangos.

4. Farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtos enterinės dangos pH sukoregavimas eliminuoja apsauginio pasluoksnio tarp minėto rūgštims neatsparaus vaisto, esančio minėtoje šerdyje, ir minėtos rūgštinės enterinės dangos poreikį.

5. Farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėto apsauginio pasluoksnio eliminavimas suteikia galimybę greičiau išsiskirti minėtam rūgštims neatspariam vaistui, esančiam minėtoje šerdyje.

6. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas vaistas yra ddl.

7. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas vaistas yra pravastatinas, eritromicinas, digoksinas, pankreatinas, ddA arba ddC.

8. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas rišiklis yra mikrokristalinė celiuliozė, natrio karboksimetilceliuliozė, Avicel™ PH101, Avicel™ RC 591, Avicel™ CL-611,

Ceolus™, ProSolv™, Methocel™ E-5, krakmolos 1500, hidroksipropilmetilceliuliozė, polivinilpirolidonas, kalio alginatas arba natrio alginatas.

9. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas rišiklis yra mikrokristalinė celiuliozė.

10. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas tepalas yra magnio stearatas.

11. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas dezintegrantas yra natrio krakmolo glikoliatas, natrio kroskarmeliozė, kukurūzų krakmolos arba susiūtos polivinilpirolidonas.

12. Farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas dezintegrantas yra natrio krakmolo glikoliatas.

13. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad j minėtą enterinę dangą įeina metakrilo rūgšties kopolimeras ir minkštiklis.

14. Farmacinė kompozicija pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas metakrilo rūgšties kopolimeras yra Eudragit L-30-D 55.

15. Farmacinė kompozicija pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas minkštiklis yra dietilftalatas, trietilcitratas, triacetinas, tributilsebacatas arba polietilenglikolis.

16. Farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas minkštiklis yra dietilftalatas.

17. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji turi tokią sudėtį:

Medžiaga	% (ribos)
ŠERDIS	
Vaistas (didanozinas)	1-100
Mikrokristalinė celiuliozė	0-40
Na krakmolo glikoliatas	0-6
Magnio stearatas	0-3
DANGA	
Eudragit L-30-D 55	2-30
Dietilftalatas	0,5-6,0

18. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad minėtoje tabletėje yra toks ddl kiekis, kurio pakanka gauti du kartus per dieną vartojamai dozei.

19. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad minėtoje tabletėje yra toks ddl kiekis, kurio pakanka gauti vieną kartą per dieną vartojamai dozei.

20. Entériniu apvalkalu padengtas ddl, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad jis susideda iš tabletės formos šerdies, kurioje ddl yra nuo 1 iki 99,5 % pagal minėtos šerdies masę, ir enterinės dangos, į kurią įeina metakrilo rūgšties kopolimeras.

21. ddl pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad jis yra tablečių formos.

22. ddl pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad į enterinę dangą įeina metakrilo rūgšties kopolimeras ir minkštiklis.

23. ddl pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad minėtoje tabletėje yra toks ddl kiekis, kurio pakanka gauti du kartus per dieną vartojamai dozei.

24. Farmacinė kompozicija pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad minėtoje tabletėje yra toks ddl kiekis, kurio pakanka gauti vieną kartą per dieną vartojamai dozei.

25. Enterine danga padengtos farmacinės kompozicijos pagaminimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad jis susideda iš:

- (a) tabletavimui tinkamo mišinio pagaminimo;
- (b) minėto mišinio tabletavimo į daug atskirų tablečių; ir
- (c) minėtų tablečių padengimo

stadijų.

26. Būdas pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad minėta paruošiamoji (a) stadija susideda iš:

- (a) mišinio, susidedančio iš vaisto, rišiklio, dezintegranto ir pirmosios tepalo dalies, sumaišymo;
- (b) minėto mišinio perleidimo per #40 mešų sietą;
- (c) pakartotino minėto mišinio sumaišymo;

(d) suformavimo grūdelių iš minėto mišinio ir šių grūdelių perleidimo iš pradžių per #10 mešų, o po to per #20 mešų sieta; ir

(e) antrosios tepalo dalies pridėjimo ir sumaišymo stadijų.

27. Būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad iš minėto (c) stadijoje gauto mišinio suformuojami grūdeliai, naudojant 3/4" plokščio paviršiaus puansoną.

28. Būdas pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta tabletavimo stadija yra vykdoma, naudojant 3/16" apvalius, lygius, labai įgaubtus puansonus, pagaminat norimos masės tabletes.

29. Būdas pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtų tablečių kietumas yra 3-6 SCU.

30. Būdas pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas padengimas susideda iš:

(a) metakrilo rūgšties kopolimero sumaišymo su apytikriai puse kiekio vandens, reikalingo norimai receptūrai gauti;

(b) minkštiklio pridėjimo į (a) stadijos mišinį ir maišymo, kol minėtas minkštiklis visiškai ištirpsta;

(c) natrio hidroksido tirpalo pridėjimo, kad (b) stadijos mišinio pH pasidarytų 5,0; ir

(d) vandens reikiamo kiekio pridėjimo į maišomą (c) stadijos mišinį, kad mišinys turėtų norimą masių formulę, stadijų.

31. Būdas pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta padengimo (c) stadija susideda iš:

(a) minėtų tablečių pašildymo pseudosuskystinto sluoksnio purškimo aparate iki maždaug 45-50 °C;

(b) tablečių apipurškimo minėta danga; ir

(c) minėtų tablečių išdžiovinimo stadijų.

32. Būdas pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas vaistas yra rūgštims neatsparus vaistas.

33. Būdas pagal 32 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas vaistas yra ddl.

34. Būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas rišiklis yra mikrokristalinė celiuliozė.

35. Būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas tepalas yra magnio stearatas.

36. Būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas dezintegrantas yra natrio krakmolo glikoliatas.

37. Būdas pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į minėtą enterinę dangą įeina metakrilo rūgšties kopolimeras ir minkštiklis.

38. Būdas pagal 37 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas minkštiklis yra dietilftalatas..

39. Būdas pagal 37 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas metakrilo rūgšties polimeras yra Eudragit L-30-D 55.

40. Enterinė danga padengtos farmacinės kompozicijos pagaminimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis susideda iš:

(a) drėgnos masės mišinio pagaminimo, panaudojant drėgnojo granuliavimo procesą, tabletavimui skirtoms granulėms gauti;

(b) minėtų granulių tabletavimo į daug atskirų tablečių;

(c) minėtų tablečių padengimo enterinio padengimo polimeru ir minkštikliu vandeninėje terpėje; ir

(d) minėtų padengtų tablečių sumaišymo su nuo sukibimo apsaugančia medžiaga stadijų.

41. Būdas pagal 40 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta paruošiamoji (a) stadija susideda iš:

(a) mišinio, susidedančio iš vaisto, rišiklio, dezintegranto ir užpildo, sumaišymo;

(b) nustatyto kiekio vandens arba granuliavimo tirpiklio pridejimo, gaunant drėgną mišinį;

(c) minėto mišinio pavertimo į tam tikro dydžio granules džiovinimui palengvinti;

(d) minėtų granulių išdžiovinimo, pašalinant drėgmės perteklių;

(e) minėtų granulių pavertimo į tam tikro dydžio tabletavimui tinkančias granules;

(f) tepalo, dezintegranto, vieno arba daugiau užpildų, vieno arba daugiau rišiklių ir kitų pagalbinių medžiagų pridėjimo minėtų granulių tabletavimui stadijas.

42. Būdas pagal 40 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtos dangos paruošimas susideda iš:

(a) metakrilo rūgšties kopolimero sumaišymo su maždaug 50 g vandens;

(b) minkštiklio pridėjimo į (a) stadijoje gautą mišinį ir maišymo tol, kol minėtas minkštiklis visiškai ištirpsta;

(c) natrio hidroksido tirpalo pridėjimo, kad (b) stadijos mišinio pH pasidarytų 5,0; ir

(d) vandens reikiamo kiekio pridėjimo į maišomą (c) stadijos mišinį, kad mišinys turėtų norimą masių formulę stadijų.

43. Būdas pagal 41 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta padengimo stadija susideda iš:

(a) minėtų tablečių pašildymo pseudosuskystinto sluoksnio purškimo aparate iki maždaug 45-50 °C;

(b) tablečių apipurškimo minėta danga; ir

(c) minėtų tablečių išdžiovinimo stadijų.

44. Būdas pagal 41 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas vaistas yra rūgštims neatsparus vaistas.

45. Būdas pagal 44 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas vaistas yra ddl.

46. Būdas pagal 41 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas rišiklis yra mikrokristalinė celiuliozė.

47. Būdas pagal 41 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas tepalas yra magnio stearatas.

48. Būdas pagal 41 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas dezintegrantas yra natrio krakmolo glikoliatas.

49. Būdas pagal 40 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į minėtą enterinę dangą įeina metakrilo rūgšties kopolimeras ir minkštiklis.

50. Būdas pagal 49 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas minkštiklis yra dietilftalatas.

51. Būdas pagal 49 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas metakrilo rūgšties polimeras yra Eudragit L-30-D 55.

52. Būdas pagal 40 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta nuo sukibimo apsauganti medžiaga yra talkas.

53. Būdas pagal 40 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina dar ir minėtų (d) stadijoje pagamintų padengtų tablečių sudėjimo į kapsulę stadija.