

935/93

**KÉSZÍTÉTELI
ELDÁNY**

14638

64211

Egyed.

KÉSLELTETETT HATÓANYAGLEADÁSU, OLDÓSZERMENTES ORÁLIS
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY ~~ÉS ELJÁRÁS~~ ANNAK ~~ELŐÁLLÍTÁSÁRA~~
SCHWARZ PHARMA AG, Monheim, Németország

A bejelentés napja: 1991. 10. 07.

Elsőbbsége: 1990. 10. 08. (P 40 31 881.8) Németország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DE91/00791

A nemzetközi bejelentés száma: WO 92/05774

Kivonat

A találmány késleltetett hatóanyagleadású, oldószermentes orális gyógyászati készítmény ~~és annak~~ előállítási eljárására vonatkozik.

A készítmény legalább egy megolvasztható hatóanyagot és legalább egy megolvasztható segédanyagot tartalmazó lehűtött olvadék-granulátumot tartalmaz.

A készítményt a találmány szerint oly módon állítják elő, hogy legalább egy megolvasztható hatóanyag és legalább egy segédanyag keverékét megolvasztják, az olvadékot homogén, egyenletesen átnedvesített massa képződéséig gyurják, azután granulálják.

A találmány szerinti készítmény tabletta, pellet, kapszula vagy draszté alakjában készíthető el, és betegségek leküzdésére, a terápiás gyakorlatban használható.

Handwritten signature

995/93

14892

Képviselő:

ADVOPATENT SZABADALMI IRODA

Budapest

64211

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A

US28: A61K 9/16

A61K 9/18

A61K 9/20

Eljárás KÉSLELTETETT HATÓANYAGLEADÁSU OLDÓSZERMENTES ORÁLIS
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY ~~(ÉS ELJÁRÁS ANNAK)~~ ELŐÁLLÍTÁSÁRA

SCHWARZ PHARMA AG, Monheim, Németország

Feltalálók:

Münch Ulrich, Monheim, Németország

Mika Hans-Jürgen, Bonn, Németország

Emschermann Bernhard, Düsseldorf, Németország

Schmidt Rainer, Leverkusen, Németország

Sczepanik Bernhard, Leichlingen, Németország

A bejelentés napja: 1991. 10. 07.

Elsőbbsége: 1990. 10. 08. (P 40 31 881.8) Németország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DE91/00791

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/05774

A találmány késleltetett hatóanyagleadású, oldószermentes orális gyógyászati készítményre és annak előállítási eljárására vonatkozik, mely eljárás során nem használunk oldószert.

A gyógyszergyártási technológiában számos lehetőség ismeretes orális retard készítmények előállítására. Ezek különböző galenikus elveken alapulnak. Lehet a hatóanyagot módosítani vagy akadályokat lehet képezni a diffúzióval szemben. A jelenlegi gyakorlatban különösen ez utóbbi elvet alkalmazzák. Eszerint a hatóanyagot polimer-rendszerrel veszik körül, vagy a gyógyhatású anyagot mátrix-rendszerbe kötik, melyből késleltetve szabadul fel. Az ilyen készítmények előállításához különösen szerves oldószereket használnak.

Oldószerként kiterjedten használják például a klórozott szénhidrogéneket, különösen a metilén-kloridot, valamint az acetont vagy az alkoholt.

Az oldószerekre a minden esetben alkalmazott retardáló mátrixképző segédanyag oldása, a hatóanyag és az egyéb segédanyagok bevonása vagy beragasztása végett van szükség. Azonkívül nedvesítőszerként szolgálnak a granuláláshoz.

A retard készítmények kifejlesztésénél eddig olyan célokat helyeztek előtérbe, mint

- a terápiás plazmakoncentrációk hosszú ideig való fenntartása a hatás ingadozásának elkerülésével,

- a túlságosan nagy plazmakoncentráció-csúcsok elkerülése a nem kívánt hatások mérséklésére,

- a beadási intervallumok meghosszabbítása a páciensek kényelmények növelésére, most azonban arra irányul az érdeklődés, hogy az előbbi célok elérése mellett oldószerek alkalmazása nélkül lehessen retard készítményeket előállítani.

A környezeti tudat megváltozása folytán igény van retard gyógyászati készítmények oldószerek alkalmazása nélküli előállítására. A használt oldószerek gondos kezelésének elmulasztását sujtó hatósági pénzbírságok, és különösen a gyógyászati készítményekben visszamaradó oldószerek, például klórozott szénhidrogének által okozott toxikológiai kockázatok arra készítetik a gyógyszergyártókat, hogy a retard gyógyászati készítmények előállításakor lemondjanak az oldószerek alkalmazásáról.

Ezenkívül bebizonyosodott időközben, hogy az orális retard készítmények körében előnyösebbek a többszörös dózist tartalmazó gyógyszerek (Multiple Unit Dosage Forms), mint az egyszeres dózist tartalmazó, ugynevezett monolitikus gyógyszerek (Single Units). Különösen biofarmakológiai szempontból becsülik többre a többszörös dózist tartalmazó készítményeket, mint a monolitikus gyógyszereket. A többszörös dózist tartalmazó készítmények például rövidebb idő alatt haladnak át a gyomron, és lehetővé teszik a meghatározott alegységek gyors és egyenletes eloszlását az egész gasztrointesztinális traktusban. Így elkerülhetők a nagy gyógyszerkoncentráció által okozott helyi irritációk.

Együttal csökken az ugynevezett dózisdömping veszélye. Kisebb lesz az AUC értékek ingadozása és a megfelelő célértékek szórása, továbbá csökken a késleltetési idő, a c_{max} és a t_{max} .

A többszörös dózist tartalmazó retard gyógyszerek eddig ismert eljárásokkal, oldószerek használatával való előállítása természetesen még mindig azzal a kockázattal jár, hogy a készítmény nem felel meg a gyógyászati készítményekre vonatkozó minőségi előírásoknak. Nem mindig biztosítható a jó gyógyszerminőség reprodukálhatósága egy sarzson belül (sarzs-homogenitás), illetve sarzsok során át (sarzs-konformitás). (H. Blume, Biopharmaz. Aspekte von Multiple Unit Dosage Forms, 1988).

Noha ismeretes már egy egész sor gyógyszerforma a hatóanyagok hosszú ideig tartó leadásának biztosítására, még mindig szükség van javított gyógyszerformákra.

A találmány célja, hogy olyan késleltetett hatóanyagleadásu, maradék oldószerektől mentes orális gyógyászati készítményt biztosítson, amely feldolgozható mind többszörös dózist tartalmazó, ugynevezett Multiple Unit Dosage Form készítménnyé, mind pedig monolitikus, ugynevezett Single Unit készítménnyé. A találmány további célja, hogy olyan eljárást biztosítson az említett késleltetett hatóanyagleadásu gyógyászati készítmények előállítására, amelyben az oldószerek használata ki van zárva.

További követelmény, hogy a jó gyógyszerminőség fenntartása mellett a hatóanyag mennyisége széles határok között változtatható legyen, és a hatóanyag felszabadulásának cél szerint szabályozhatónak kell lennie.

Ezt a feladatot úgy oldjuk meg, hogy a gyógyászati készítmény oldószermentes, és olyan hűtött, granulált olvadékból áll, amely legalább egy megolvasztott hatóanyagot és legalább egy segédanyagot tartalmaz.

A megolvasztott hatóanyag oldószerként szolgál legalább egy feloldandó, a retardálást előidéző segédanyag számára. Ily módon a hatóanyag olvadéka a segédanyag oldószerre. A kettő együtt lehetővé teszi a nedves granulálást a retard mátrix kialakítására.

A találmány szerinti gyógyászati készítményhez hatóanyagként használható minden olyan farmakológiailag aktív anyag, amely megolvasztva nem bomlik, és képes a segédanyagokat részben vagy teljesen feloldani.

A találmány szerinti készítmények lehetnek szilárd gyógyszerformák, így tabletták, pelleték, kapszulák, granulák vagy drazsék. Különösen előnyösek a pelleték és a gyorsan széteső tablettává préselt granulátumok. Ezeket a gyógyszerformákat az jellemzi, hogy mozgási kinetikájuk a gyomor-bél csatornában reprodukálható. Az áthaladási idő a gyomorból való kilépéstől a vastagbél eléréséig jól előre látható, és független a táplálékfelvételtől (S.S. Davis et al., Int. J. Pharmaceutics, 21, 331-340 /1984/). Ez az idő rendszerint 3-4 óra (J.C. Hardy, J. Nucl. Med., 25, 59 /1984/).

A találmány szerinti készítmény gyógyszerformái azzal tűnnek ki, hogy egyszerű, a szakemberek által ismert módon hozzáigazíthatók a hatóanyagfelszabadulás mindenkor követelményeihez.

A találmány szerinti készítmény hatóanyagként előnyösen izoszorbid-dinitrátot tartalmaz.

Ugyancsak előnyös, ha a találmány szerinti készítmény izoszorbid-5-mononitrátot (5-ISM) tartalmaz hatóanyagként.

Mátrixképző segédanyagként előnyösen termoplasztikat használunk.

A segédanyag előnyösen polivinil-acetát és nagy diszperzitású szilícium-dioxid (Aerosil^R) kombinációja.

A találmány szerinti készítmény gyógyszerformája lehet tabletta, pellet, kapszula vagy draszté.

A találmány szerinti gyógyászati készítményt úgy állíthatjuk elő, hogy legalább egy hatóanyag és legalább egy segédanyag keverékét megolvasztjuk, az olvadékot homogén, egyenletesen átnedvesített massa képződéséig gyurjuk, azután granuláljuk.

A találmány szerinti gyógyászati készítményt előállíthatjuk olvadékextrudálással is.

A találmányt részletesen az alábbiakban ismertetjük.

A felhasznált hatóanyag vagy hatóanyagkeverék és segédanyag, illetve segédanyagok mennyiségi arányának megváltoztatásával vagy a formázott készítmény tömeg-

-felület arányának variálásával meghatározhatók a gyógyászati készítmény sajátosságai.

Vizben oldhatatlan anyagok, mint talkum vagy nagy diszperzitású szilícium-dioxid vízben oldhatatlan mátrixképzővel, például polivinil-acetáttal (PVA) együtt való alkalmazásával stabil mátrixvázat képezhetünk.

A váz biztosítja a szerkezet stabilitását, és nyitva tartja a szivacs pórusait. A ragacsosság csökken.

Vizben oldható anyagok, mint laktóz hozzáadásával nő a porozitás és ezzel a hatóanyag felszabadulásának sebessége. A talkum mint mechanikai akadály megfosztja a diffúzió útját és lelassítja a hatóanyag felszabadulását.

A megolvasztott hatóanyagból és az abban feloldott segédanyagokból álló massa melegen gyúrható és alakítható, így teljesen homogén keverék, illetve átnedvesítés érhető el. Alacsonyabb hőmérsékleten, különösen testhőmérsékleten azonban a szerkezet teljesen stabil. Ez a stabilitás víz, illetve szimulált gyomornedvek jelenlétében is megmarad.

A magasabb hőmérsékleten tapasztalható termoplasztikus viselkedés folytán a keveréket olvadékextrudálással is előállíthatjuk.

A találmányt a következő példákkal szemléltetjük.

1. példa

2,5 g ISDN-laktóz keveréket, amely 40 % ISDN-t és 60 % laktózt tartalmaz, szárazon összekeverünk 0,7 g finomra szitált polivinil-acetáttal (Vinapas B 5 spezial márka) és 0,6 g nagy diszperzitású szilícium-dioxiddal (Aerosil 200^R). A keveréket teasztán átszitáljuk, egy dörzsmozsárban szárítószekrényben mintegy 80 °C-ra melegítjük, és a mozsártörővel addig gyurjuk, míg homogén, egyenletesen átnedvesített szivós masszát nem kapunk. Lehűtés közben kis mennyiségű 40-60 arányú ISDN-laktóz keveréket szórunk rá beoltás végett, és a mozsártörővel összegyurjuk. A gyurás közben a kristályosodással rövidebb időn belül szilárd anyag képződik, amely fokozatosan tovább keményedik. Valamelyest plasztikusan viselkedik, de könnyen törik. Kis darabjait egy fűtött fémlapon 40-50 °C-on vékony szalagokká hengereljük, és kihűlés után apró darabokra vágjuk. Másnap a darabokat 1 mm-es szitára visszük. A finom frakciót teasztán leszitáljuk.

1. táblázat

Az 1. táblázatban az össze nem sajtolt formatesetek in vitro hatóanyagleadását mutatjuk be 1,2 pH-nál és 37 °C- $\pm$ 1 °C konstans hőmérsékleten az idő függvényében, az európai gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.) leírt keverőszárny (Rührflügel) módszerrel meghatározva.

Próbafolyadékként 800 ml mesterséges gyomornedvet használtunk, melynek pH-ja 1,2 volt. Ezt a folyadékot

2 g NaCl és 0,1 n HCl felhasználásával készítettük el, az előbbi az utóbbiban feloldva és azzal 1 literre feltöltve. A kísérletet percenként 120 fordulatu keveréssel végeztük. Az alábbi eredményeket kaptuk:

Idő	Össze nem préselt hatóanyag (az összetartalom százaléká)
1 óra	34,9 %
2 óra	50,1 %
4 óra	68,2 %
6 óra	78,6 %

Ezek a hatóanyag-felszabadulási eredmények mutatják, hogy a formatestek alkalmasak többszörös dózist tartalmazó készítményekké, például kapszulává való feldolgozásra.

2. példa

Pelletet állítunk elő és gyorsan széteső tablettává dolgozzuk fel az alábbiak szerint.

2,5 g ISDN-laktóz keveréket, amely 40 % ISDN-t és 60 % laktózt tartalmaz, szárazon összekeverünk 0,7 g finomra szitált polivinil-acetáttal (Vinapas B 5 spezial márka) és 0,6 g nagy diszperzitásu szilícium-dioxiddal (Aerosil 200^R). A keveréket teaszítán leszítáljuk, és egy dörzsmozsárban szárítószekrényben mintegy 80 °C-ra melegítjük fel. A mozsártörővel addig gyurjuk, míg homogén, egyenletesen átnedvesített, szívós masszát nem kapunk. Ekkor lehütjük, miközben kis mennyiségű 40:60

arányu ISDN-laktóz keveréket szórunk rá beoltás végett és a mozsártörővel összegyurjuk. A gyurásra bekövetkező kristályosodás folyamán rövid idő alatt szilárd anyag képződik, amely fokozatosan tovább keményedik. Kissé plasztikusan viselkedik, de könnyen törik. Az anyag kis darabjait egy fűtött fémlapon $40-50^{\circ}\text{C}$ -on vékony szalagokká hengereljük, és lehülés után apró darabokra vágjuk, melyeket 1 mm-es szitára visszünk. A pelleteket a továbbiakban a tablettázásnál szokásos adalékokkal keverjük össze. Ezután 2 t présnyomáson tablettává sajtoljuk az anyagot.

2. táblázat

A 2. táblázatban a tabletták in vitro hatóanyagleadását mutatjuk be 1,2 pH-nál és $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ konstans hőmérsékleten az idő függvényében. A vizsgálatot az európai gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.) leírt keverőszárny módszerrel végeztük.

Próbafolyadékként 800 ml 1,2 pH-ju mesterséges gyomornedvet használtunk, melyet 2 g NaCl és 0,1 n HCl felhasználásával készítettünk, az előbbi az utóbbiban oldva és azzal 1 literre feltöltve. A keverési sebesség percenként 120 fordulat volt. A következő eredményeket kaptuk:

Idő	Felszabaduló hatóanyag (az össztartalom százaléká)
1 óra	35,8 %
2 óra	51,0 %
4 óra	69,1 %
6 óra	80,0 %

3. példa

Oldószermentes gyógyászati készítményt állítunk elő olvadékextrudálási eljárással, és mátrixtablettává dolgozzuk fel az alábbiak szerint.

2,5 kg ISDN-laktóz keveréket, amely 40 % ISDN-t és 60 % laktózt tartalmaz, összekeverünk 2,75 kg finomra szitált talkummal, 0,11 kg magnézium-sztearáttal, 6,35 kg laktózzal, 0,75 kg polivinil-acetáttal és 0,025 kg vas-oxiddal, és a keveréket egy 3 mm-es szitán újra átszitáljuk. A keveréket egy kettős csigás olvadékextruderre visszük, miáltal hőbehatással, zónánként emelkedő, 60-100 °C hőmérsékleten homogén, egyenletesen átnedvesített szívós masszává gyurjuk. Az extruderről távozó, lehűtött szalagot vékony szeletekké dolgozzuk fel. Ezeket egy 1,25 mm-es Frewitt szitán leszitáljuk. A kapott granulátumot 2 t présnyomással tablettává sajtoljuk.

3. táblázat

A 3. táblázatban a 3. példa szerint előállított tabletták in vitro hatóanyagleadását mutatjuk be

1,2 pH-nál és $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ konstans hőmérsékleten az idő függvényében. A vizsgálathoz az USA gyógyszerkönyvében (USP XX, 959. old.) leírt III készüléket használtuk.

Próbafolyadékként 800 ml 1,2 pH-ju mesterséges gyomornedvet használtunk, amelyet 2 g NaCl és 0,1 n HCl felhasználásával állítottunk elő, az előbbit az utóbbiban feloldva és azzal 1 literre feltöltve. A III készülék emelési frekvenciája 30/sec volt. A következő eredményeket kaptunk:

Idő	Felszabaduló hatóanyag (az össztartalom százaléká)
2 óra	46,0 %
4 óra	64,2 %
6 óra	77,2 %

Szabadalmi igénypontok

1. Késleltetett hatóanyagleadású orális gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy legalább egy megolvasztható hatóanyagot és legalább egy megolvasztható segédanyagot tartalmazó lehűtött olvadék-granulátumot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy lehűtött megolvasztott hatóanyagként izoszorbid-dinitrátot tartalmaz.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy lehűtött megolvasztott hatóanyagként izoszorbid-5-mononitrátot (5-ISM) tartalmaz.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy mátrixképző segédanyagként egy termoplasztot tartalmaz.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy segédanyagként polivinil-acetátot és/vagy nagy diszperzitású szilícium-dioxidot tartalmaz.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy tabletta, pellet, kapszula vagy draszté alakjában van elkészítve.

7. Eljárás az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti késleltetett hatóanyagleadású orális gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy legalább egy megolvasztható hatóanyag és legalább egy segédanyag

keverékét megolvasztjuk, az olvadékot homogén, egyenletesen átnedvesített massa képződéséig gyurjuk, azután granuláljuk.

8. Eljárás az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti késleltetett hatóanyagleadású orális gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy legalább egy megolvasztható hatóanyag és legalább egy segédanyag keverékét olvadékextrudálásnak vetjük alá, és az extrudált terméket granuláljuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás izoszorbid-dinitrátot tartalmazó késleltetett hatóanyagleadású orális gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy egy izoszorbid-dinitrátot és polivinil-acetátot, valamint más, a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokat tartalmazó keveréket $60-110^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten olvadékextrudálásnak vetünk alá, és az extrudált terméket granuláljuk.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás izoszorbid-5-mononitrátot (5-ISM) tartalmazó késleltetett hatóanyagleadású orális gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy egy izoszorbid-5-mononitrátot és polivinil-acetátot, valamint más, a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokat tartalmazó keveréket $60-110^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten olvadékextrudálásnak vetünk alá, és az extrudált terméket granuláljuk.

11. Orális beadásra alkalmas, késleltetett ható-
anyagleadású készítmény, azzal jellemezve, hogy 7-10.
igénypontok bármelyike szerinti eljárással van elő-
állítva.

A meghatalmazott:

ADVOPATENT SZABADALMI IRODA
KARÁCSONYI BÉLA
szabadalmi ügyvivő
Postacím: 1251 Bp. Pf. 11.

Dr. J. K. K. K.
K. K. K. K.