

## K I V O N A T

Eljárás nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok oldatbavitelére

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, CINCINNATI, Ohio, US

A bejelentés napja: 1995. 01. 24.

Elsőbbsége: 1994. 01. 24. (08/185,576) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/01018

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/19759

A találmány tárgya eljárás nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok oldékonyságának növelésére, amelynél legalább egy, nehezen oldódó gyógyszerhatóanyag 1 % és 40 % közötti, előnyösen 20 % és 40 % közötti, előnyösebben 25 % és 35 % közötti mennyiségét elegyítik és a feloldódásig keverik egy olyan oldattal, amely

i) 20 % és 70 % közötti, előnyösen 30 % és 65 % közötti, előnyösebben 40 % és 60 % közötti mennyiségű poli(etilén-glikol)-t;

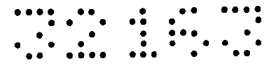
ii) 4 % és 20 % közötti mennyiségű olyan poli(vinil-pirrolidon)-t, amelynek viszkozitás alapján számolt átlagos molekula-tömege 5000 és 25000 között, előnyösen 5000 és 15000 között, előnyösebben 5000 és 10000 között van; és

iii) 1 % és 10 % közötti mennyiségű propilénglikolt tartalmaz.

Az így kapott oldathoz 1 % és 50 % közötti mennyiségben elegyítenek olyan vizes fázist (vagy vizet), amely adott esetben egy vagy több további gyógyszerhatóanyag oldatát tartalmazza.



2002/96



S.B.G. & K.  
Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda  
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.  
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

62.650/BE

Eljárás nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok oldatbavitelére

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, CINCINNATI, Ohio, US

Feltaláló:

DHABHAR Dadi Jamshed, CINCINNATI, Ohio, US

A bejelentés napja: 1995. 01. 24.

Elsőbbsége: 1994. 01. 24. (08/185,576) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/01018

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/19759

A találmány tárgya eljárás nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok oldékonyságának növelésére poli(etilén-glikol), poli(vinil-pirrolidon) és propilén-glikol keverékében.

A folyékony és különösen a tömény folyékony gyógyszerkészítményeknek bizonyos előnyei vannak a szilárd készítményekkel

szemben. A folyadékokat könnyű lenyelni, és kiváló hordozóanyagot jelentenek a gyógyszerhatóanyagok egyenletes alkalmazásához. Ezen túlmenően, a folyadékok a gyógyszerhatás gyors megkezdődését biztosítják, minthogy a készítménynek nem kell előbb szétesni és oldódni a gasztrointesztinális traktusban. Hasonlóképpen, a tömény folyékony készítmények bizonyos határozott előnyökkel járnak. Ezek a készítmények ideálisan alkalmasak arra, hogy bevigyük azokat könnyen lenyelhető, flexibilis kapszulákba. A kapszulázásnak ez a módja lehetővé teszi a gyógyszerhatóanyagok egységadag mennyiségeinek pontos és egyenletes beadását még olyan esetekben is, amikor a gyógyszerhatóanyagoknak viszonylag kis mennyiségeit kell alkalmazni. Ezenkívül a lágyszelatin kapszulák esztétikailag vonzóak (különösen, ha áttetsző folyadékkal vannak megtöltve), és a méretek, alakok és színek nagy változatosságával állíthatók elő.

Ezen előnyök ellenére azonban gyakran nehéz a kívánt gyógyszerhatóanyag használatával ilyen készítményeket előállítani. Sok gyógyszerhatóanyag rosszul oldódik, és ezért az oldáshoz viszonylag nagy oldattérfogatok szükségesek, így nehezen kezelhetően nagy térfogatú adagokat eredményez. Az ilyen nagy térfogatoknak könnyen lenyelhető zselatin kapszulákba való töltése még nyilvánvaló nehézségekkel is jár, ami a tömény folyadékkészítmények fontosságára utal. Ezen túlmenően, a helyzet még komplikáltabb lesz akkor, ha többféle gyógyszerhatóanyagról van szó, és különösen akkor, ha a nehezen oldódó gyógyszerhatóanyag vízben oldódó gyógyszerhatóanyaggal/-anyagokkal van kombinációban.

Ezen oldékonysági probléma megoldásának jelenlegi megköze-

lítése abból áll, hogy az oldékonyságot hő alkalmazásával járó lépcsőzetes eljárással kényszerítik kis oldattérfogatokba. Ez a lépcsőzetes eljárás abból áll, hogy a nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagot melegítés segítségével oldják poli(etilén-glikolban), majd ehhez hozzáadják az esetleges egyéb gyógyszerhatóanyagokat. Külön adalékanyagként poli(vinil-pirrolidont) oldatnak víz és propilénglikol elegyében. Végül, az eljárás teljessé tétele céljából a poli(vinil-pirrolidon) oldatot hozzáadják a hatóanyag eredeti oldatához. Minthogy az így kapott tömény folyadék (vagy töltet) a nehezen oldódó gyógyszerhatóanyag túltelített oldata, még nehezebb a nehezen oldódó hatóanyagok az így kapott készítményben lévő koncentrációját növelni.

A feltaláló úgy találta, hogy a viszkozitás alapján számított körülbelül 5000 és körülbelül 25000 közötti speciális átlagos molekulatömegű poli(vinil-pirrolidon) használatával a nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok oldódásának lényegesen nagyobb szintjét lehet elérni.

A jelen találmány egyik tárgyát képezi ezért egy olyan eljárás leírása, amely a nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok nagyobb oldékonyságát biztosítja. A találmány egy további tárgyát képezi a kapott készítmény stabilitásának a növelése azáltal, hogy csökkentjük a nehezen oldódó gyógyszerhatóanyag hajlamát az oldatból való kicsapódásra. Ezeket és a találmány tárgyát képező egyéb körülményeket világítja meg a tárgy alábbi megvitatása.

A találmány tárgyát eljárás képezi nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok oldékonyságának növelésére oly módon, hogy legalább egy nehezen oldható gyógyszerhatóanyagot kombinálunk és

belekeverünk körülbelül 1 % és körülbelül 40 % közötti mennyiségben való oldódásig egy olyan oldatba, amely tartalmaz

i) körülbelül 20 %-tól körülbelül 70 %-ig terjedő mennyiségű poli(etilén-glikolt),

ii) körülbelül 4 %-tól körülbelül 20 %-ig terjedő mennyiségben viszkozitás alapján számolt körülbelül 5000 és körülbelül 25000 közötti átlagos molekulatömegű poli(vinil-pirrolidont), és

iii) körülbelül 1 %-tól körülbelül 10 %-ig terjedő mennyiségű propilénglikolt.

Az eljárás előnyösen tartalmazza továbbá a fenti oldatnak a kombinálását és az oldódásig való összekeverését legalább egy gyógyszerhatóanyagot körülbelül 0,5 % és körülbelül 20 % közötti mennyiségben körülbelül 1 % és körülbelül 50 % közötti mennyiségű vizes fázisban tartalmazó külön adalékkal.

Az itt használt minden %-érték és viszony a tömegekre vonatkozik, és minden mérés 25 °C-on értendő, hacsak másként nem adjuk meg.

A "nehezen oldódó gyógyszerhatóanyag" az itt használt értelemben olyan hatóanyagot jelent, amelynek a vízben való oldhatósága 25 °C-on kisebb 1 %-nál vagy azzal egyenlő. E kifejezést úgy kell érteni, hogy az magában foglalja a "mérsékelten oldódó" ("sparingly soluble"), "gyengén oldódó" ("slightly soluble"), "nagyon gyengén oldódó" ("very slightly soluble"), "gyakorlatilag oldhatatlan vagy oldhatatlan" ("practically insoluble or insoluble) kifejezéseket és azoknak az USP. XXII. 8. oldalán (1990) meghatározott ekvivalenseit is, amelyet itt teljes egészében referenciaként tekintünk.

Koncentrált folyékony gyógyszerkészítmények

A találmány szerinti koncentrált folyékony gyógyszerkészítmények tartalmazzák a következő lényeges, valamint adott esetben alkalmazott komponenseket.

Poli(etilén-glikol):

A találmány szerinti készítmények egy lényeges alkotórésze a poli(etilén-glikol). A poli(etilén-glikolok) általában tiszta, viszkózus folyadékok vagy fehér szilárd anyagok, amelyek oldódnak vízben és sok szerves oldószerben. Ezek a polimerek megfelelnek a  $H(OCH_2CH_2)_nOH$  általános képletnek, amelyben  $n$  értéke 4-nél nagyobb vagy azzal egyenlő. A poli(etilén-glikolok) leírását lásd G. M. Powell kézikönyvének (Handbook of Water-Soluble Gums & Resins) 18/1 - 18/31. oldalain [R. L. Davidson, Ed. (McGraw-Hill, New York, 1980)], amely hivatkozást itt referenciaként megemlítünk. A "PEG-ek"-ként vagy "poli(oxi-etilénnek)"-ként is ismert poli(etilén-glikolokat) mind az átlagos molekulatömeg-tartományukkal, mind a fent említett általános képletben szereplő átlagos " $n$ "-értékükkel jellemezzük. Így például a poli(etilén-glikol) 400-nak, amely a CTFA megjelölésével PEG-8-ként is ismert, átlagos molekulatömeg-tartománya 380-420 és átlagos  $n$ -értéke 8,2 és 9,1 között van. Lásd CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary, Third Edition, 201-203 (1982) és The Merck Index, Tenth Edition, 1092 oldal, 7441-es címszó (1983), amely két hivatkozást itt referenciaként megemlítünk.

Az itt felhasználható poli(etilén-glikolok) olyanoknak a keverékei, amelyek szobahőmérsékleten folyadékok, vagy olvadáspontjuk kevéssel afölött van. Az előnyös keverékek közé tartoznak azok a poli(etilén-glikolok), amelyeknek molekulatömeg-tar-

tománya körülbelül 300 és 1000 között van, és a megfelelő n-értékek körülbelül 6 és körülbelül 20 között vannak. Előnyösebbek azok a poli(etilén-glikolok), amelyeknek molekulatömeg-tartománya körülbelül 400 és körülbelül 1000 között van, és a megfelelő n-értékek körülbelül 8 és körülbelül 20 között vannak. A legelőnyösebbek azok a poli(etilén-glikolok), amelyeknek molekulatömeg-tartománya körülbelül 600 és körülbelül 1000 között van, és a megfelelő n-értékek körülbelül 12 és körülbelül 20 között vannak. A folyékony és alacsony olvadáspontú poli(etilén-glikolok) a kereskedelemben a Union Carbide cégtől (Danbury, CT) Carbowax<sup>®</sup> kereskedelmi néven kaphatók. Lásd "Carbowax<sup>®</sup> Polyethylene Glycols", Union Carbide Technical Bulletin f-4772M-ICD 11/86-20M, amely hivatkozást itt referenciaként teljes egészében megemlítünk.

A körülbelül 300 alatti átlagos molekulatömegű poli(etilén-glikolok) nem kívánatosak a jelen találmányban való felhasználásra, mert az ilyen poli(etilén-glikolok) hajlamosak arra, hogy az itt leírt készítmények kapszulázására felhasználható lágyzselatin tokba diffundáljanak, azt tovább lágyítsák, és végül teljesen elfolyósítsák.

A találmány szerinti nagyon tömény folyékony kompozíciók előállítására szolgáló eljárásnál körülbelül 20 % és körülbelül 70 % közötti, előnyösebben körülbelül 30 % és körülbelül 60 % közötti, a legelőnyösebben körülbelül 35 % és körülbelül 55 % közötti mennyiségű poli(etilén-glikolt) alkalmazunk.

Poli(vinil-pirrolidon):

A találmány szerinti készítményeknek egy lényeges komponense a poli(vinil-pirrolidon) ("PVP"), amely az (I) általános

képletű N-vinil-2-pirrolidon polimere.

A poli(vinil-pirrolidinokat) leírják L. Blecher és munkatársai a Handbook of Water-Soluble Gums & Resins című kézikönyv 21/1-21/21 oldalain [R. L. Davidson, Ed. (McGraw-Hill, New York, 1980)], amely hivatkozást itt referenciaként megemlítünk. A poli(vinil-pirrolidonnak) a polimer szerkezetétől függően különböző oldékonysági tulajdonságai vannak. A hosszú láncú poli(vinil-pirrolidon), amely povidon néven is ismert, jól oldódik vízben és számos szerves oldószerben. A kroszpovidon (crospovidon) néven is ismert térhálós poli(vinil-pirrolidon) gyakorlatilag oldhatatlan az összes közönségesen használt oldószerben. A poli(vinil-pirrolidonnak) mind az oldható, mind az oldhatatlan formái kaphatók a kereskedelemben a GAF Chemicals Company cégtől (Wayne, NJ) Plasdone<sup>®</sup>, illetve Polyplasdone<sup>®</sup> kereskedelmi néven, és a BASF Aktiengesellschaft cégtől (Ludwigshafen, Németország) Kollidon<sup>®</sup> kereskedelmi néven. A poli(vinil-pirrolidon) oldható formái közé tartoznak a következők: Plasdone<sup>®</sup> K-25, Plasdone<sup>®</sup> K-26/28, Plasdone<sup>®</sup> K-29/32, Plasdone<sup>®</sup> C-15, Plasdone<sup>®</sup> C-30, Plasdone<sup>®</sup> C-90, Kollidon<sup>®</sup> 12PF, Kollidon<sup>®</sup> 17PF, Kollidon<sup>®</sup> 25, Kollidon<sup>®</sup> 30 és Kollidon<sup>®</sup> 90. A poli(vinil-pirrolidon) oldhatatlan formái közé tartoznak a következők: Polyplasdone XL<sup>®</sup>, Polyplasdone XL<sup>®</sup> 10, Kollidon<sup>®</sup> CL és Kollidon<sup>®</sup> CL-M. Lásd "Tableting With Plasdone<sup>®</sup>", GAF Technical Bulletin 2302-110R1 (1986); "Polyplasdone XL<sup>®</sup>, Polyplasdone XL<sup>®</sup> 10", GAF Technical Bulletin 2302-099R2 (1984); és "Kollidon<sup>®</sup> Grades, Polyvinylpyrrolidone for the Pharmaceutical Industry", BASF Technical Bulletin MEF 129e, Register 2, May 1986 (Bn); amely hivatkozásokat itt referenciaként megemlítünk.

A találmányban való felhasználásra előnyösek a poli(vinil-pirrolidon) oldható formái. Előnyösek az olyan oldható poli(vinil-pirrolidonok), amelyeknek viszkozitás alapján számított átlagos molekulatömege körülbelül 5000 és körülbelül 25000 között, előnyösebbek azok, amelyeknek viszkozitás alapján számított átlagos molekulatömege körülbelül 5000 és körülbelül 15000 között, a legelőnyösebbek azok, amelyeknek viszkozitás alapján számított átlagos molekulatömege körülbelül 5000 és körülbelül 10000 között van. Használhatók azonkívül két vagy több, különböző átlagos molekulatömegű oldható poli(vinil-pirrolidon) keverékei is.

A találmány szerinti tömény folyékony készítmények előállítására szolgáló eljárásnál körülbelül 1 %-tól körülbelül 28 %-ig terjedő, előnyösebben körülbelül 1 %-tól körülbelül 15 %-ig terjedő, a legelőnyösebben körülbelül 2 %-tól körülbelül 10 %-ig terjedő mennyiségű oldható poli(vinil-pirrolidont) alkalmazunk.

A poli(etilén-glikol) teljes mennyiségének és a poli(vinil-pirrolidon)-nak az aránya előnyösen legalább körülbelül 2,5:1.

Propilénglikol:

A  $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_2\text{OH}$  képletű propilénglikol oldószeri és/vagy nedvesítő tulajdonságai folytán jól ismert a szakterületen. A propilénglikol színtelen, viszkózus folyadék, és elegyedik vízzel, alkoholokkal és számos szerves oldószerrel. A propilénglikol leírása megtalálható a Hawley's Condensed Chemical Dictionary 970-971. oldalain [Revised by Richard J. Lewis, Sr. (12th ed. 1993)], amelyet itt referenciaként megemlítünk. A je-

len találmány céljaira felhasználható propilén-glikol beszerezhető bármely szállító cégtől, amelyek egyike például a Dow Chemical cég.

Nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok:

A jelen találmány szerinti készítmények lényeges alkotórészeként legalább egy nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagot tartalmaznak. Ezeknek a hatóanyagoknak vízben való oldhatósága 25 °C-on kisebb körülbelül 1 tömeg%-nál, vagy azzal egyenlő. A találmány szerinti készítményekbe bevihető gyógyászatiilag hatásos vegyületeknek felhasználható csoportjai közül megemlítjük a fájdalomcsillapítókat, gyulladáscsökkentő szereket, lázcsillapító szereket, kalciumcsatorna-blokkolókat, béta-blokkolókat, baktériumellenes szereket, antidepresszánsokat, antidiabetikus szereket, antiemetikumokat, antihisztaminikumokat, agystimulánsokat, nyugtatókat, parazitaellenes szereket, köptetőszereket, vizelethajtókat, pangáscsökkentő szereket, köhögéscsillapító szereket, izomrelaxánsokat, Parkinson-kór ellenes szereket, hörgőtágítókat, kardiotonikumokat, antibiotikumokat, vírusellenes szereket, táplálkozás-kiegészítő anyagokat (így vitaminokat, ásványi anyagokat, zsírsavakat, aminosavakat és hasonlókat) és ezek keverékeit. A nem-narkotikus fájdalomcsillapítók/nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek közül választott nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok különösen felhasználhatók a jelen találmány során. Az ilyen gyógyszerek példáit közlik az U.S.P. 4,522,828 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (feltalálók: Sunshine és munkatársai; megadva 1985. június 11-én), amely szabadalmi leírást referenciaként itt megemlítünk.

A találmányban felhasználható előnyös nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok példái közé tartoznak, de a felhasználhatók köre ezekre nem korlátozódik, a következők: acetaminofen, acetil-szalicilsav, ibuprofen, fenbuprofen, fenoprofen, flurbioprofen, indometacin, ketoprofen, naproxen, ezek gyógyászatilag elfogadható sói és azok keverékei. Az acetaminopfen különösen előnyösen felhasználható a találmányban.

A találmány szerinti erősen koncentrált folyékony készítmények előállítására szolgáló eljárásnál körülbelül 1 %-tól körülbelül 40 %-ig terjedő, előnyösebben körülbelül 15 %-tól körülbelül 35 %-ig terjedő, és a legelőnyösebben körülbelül 25 %-tól körülbelül 35 %-ig terjedő mennyiségű nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagot alkalmazunk.

További gyógyszerhatóanyagok:

A találmány szerinti készítmények adott esetben tartalmazhatnak egy vagy több további gyógyszerhatóanyagot, amelyeknek az oldékonysága nagyobb, mint a fent leírt nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagoké. Ezeknek a hatóanyagoknak 25 °C-on általában nagyobb a vízben való oldékonysága körülbelül 1 tömeg%-nál. Az ilyen további gyógyszerhatóanyagokat is választhatjuk a fent említett gyógyászati kategóriákból. A találmányban felhasználható további gyógyszerhatóanyagok speciális példái közé tartoznak, de a találmány oltalmi köre ezekre nem korlátozódik, a következők: pseudoefedrin és sói, így a pseudoefedrin-hidroklorid; dextrometorfan és sói, így a dextrometorfan-hidrobromid; doxilamin és sói, így a doxilamin-szukcinát; fenindamin és sói, így a fenindamin-hidrogén-tartarát; feniramin és sói, így a feniramin-maleát; klór-feniramin és sói, így a klór-feni-

ramin-maleát; efedrin és sói, így az efedrin-szulfát; triprolidin és sói, így a triprolidin-hidroklorid; difenhidramin és sói, így a difenhidramin-hidroklorid, difenhidramin-citrát és difenhidramin-8-klór-teofillinát; feniltoloxilamin és sói; guaifenezin; fenil-propanol-amin-hidroklorid és ezek keverékei. Az előnyös további gyógyszerhatóanyagok közé tartoznak a következők: dextrometorfan-hidrobromid, doxilamin-szukcinát, pseudo-efedrin-hidroklorid, klórfeniramin-maleát, guaifenezin, triprolidin-hidroklorid, difeniramin-hidroklorid és ezek elegyei.

Az adott esetben alkalmazott hatóanyagok egy további csoportjába tartoznak a bőr egészségének elősegítésében és fenntartásában felhasználhatók. Az ilyen hatóanyagok példáit közlik az U.S.P. 5,073,371 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (feltalálók: Turner és munkatársai; megadva 1991. december 17-én), amely szabadalmi leírást itt referencia-ként megemlítünk.

A találmány szerinti erősen koncentrált folyékony készítmények előállítására szolgáló eljárásnál egy vagy több ilyen adott esetben alkalmazott gyógyszerhatóanyagot használunk, körülbelül 0,5 %-tól körülbelül 20 %-ig terjedő koncentrációban.

Hűsítő anyagok (coolants):

A jelen találmányban adott esetben alkalmazhatunk ezenkívül valamilyen hűsítő anyagot vagy alkalmazhatjuk hűsítő anyagok kombinációját. Az alkalmas hűsítő anyagokat ismertetik az U.S.P. 4,136,163 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (feltalálók: Watson és munkatársai; megadva 1980. október 28-án) és az U.S.P. 4,032,661 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (feltalálók: Rowsell és munka-

társai), amelyeket itt referenciaként megemlítünk. Egy különösen előnyös hűsítő anyag az N-etil-p-mentán-3-karboxamid (WS-3; szállító a Sterling Organics cég), és amely a fent említett U.S.P. 4,136,163 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szerepel. Egy másik különösen előnyös hűsítő anyag a 3,1-mentoxi-propán-1,2-diol (TK-10; szállítja a Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokyo, Japan). Ezt az anyagot részletesen ismertetik az U.S.P. 4,459,425 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (feltalálók: Amano és munkatársai; megadva 1984. július 10-én), amelyet itt referenciaként megemlítünk.

Egyéb, adott esetben alkalmazott komponensek:

A találmányban felhasználható, adott esetben alkalmazott komponensek közé tartoznak a hűsítő anyagok, színező anyagok, ízesítő anyagok, tartósítószerke, síkosító anyagok, az áramlást növelő anyagok, töltő segédanyagok, antioxidánsok, eszenciák és egyéb esztétikailag tetszetős komponensek.

Eljárás a nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok oldatba vitelére:

Az erősen koncentrált folyékony gyógyszerkészítményeket az alkotórészek elegyítésénél és a keverőberendezések kiválasztásánál a szakterületen elismert elveket és módszereket alkalmazva készítjük el. A végrehajtás egy előnyös módjánál a nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagot, poli(etilén-glikolt), propilénglikolt és poli(vinil-pirrolidont) hő alkalmazásával összehozunk, és addig keverjük, amíg oldódnak és homogén oldatot képeznek. Miután a nehezen oldódó gyógyszerhatóanyag oldódott, további gyógyszerhatóanyagokat adhatunk ehhez az oldathoz, vagy vizes

fázisban külön oldhatjuk azokat. Az eljárás akkor fejeződött be, ha valamennyi további gyógyszerhatóanyagot már hozzáadtuk, akár az eredeti oldathoz való közvetlen adagolással, akár közvetve adjuk az eredeti oldathoz a külön készült adalékoldatot.

Lágyzselatin kapszulák:

A találmány szerinti erősen koncentrált folyékony gyógyszerkészítmények előre kiválasztott mennyiségeit lágyzselatin tokba is kapszulázhatjuk. A lágyzselatin tok adott esetben lényegében áttetsző, hogy így javítsuk a kapszula esztétikai tulajdonságait. A lágyzselatin kapszulák a következő lényeges, valamint adott esetben alkalmazott komponenseket tartalmazzák.

Zselatin:

A zselatin a találmány szerinti lágyzselatin tokok lényeges alkotórésze. A lágykapszulák előállításához használt kiindulási zselatin-anyagot kollagéntartalmú anyagok, így állati bőr, fehér kötőszövetek vagy csontok részleges hidrolízisével kapjuk. A zselatin-anyag osztályozásánál megkülönböztetünk A-típusú zselatint, amelyet sertésbőr savas feldolgozásával kapunk, és amelynek izoelektromos pontja pH 7 és pH 9 között van; és B-típusú zselatint, amelyet csontok és állati (szarvasmarha) bőr lúgos feldolgozásával kapunk, és amelynek izoelektromos pontja pH 4,7 és pH 5,2 között van. Az A- és B-típusú zselatinok keverékeit felhasználhatjuk a kapszula előállításához szükséges kívánt viszkozitással és Bloom-szilárdsággal rendelkező zselatin nyerése céljából. A kapszulagyártáshoz alkalmas zselatin a kereskedelemben beszerezhető a Sigma Chemical Company-től (St. Louis, Mo). A zselatin és a zselatinalapú kapszulák általános leírását lásd a Remington's Pharmaceutical Sciences [16th

ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa (1980)] című könyv 1245. és 1576-1582. oldalain, és az U.S.P. 4,935,243 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (feltalálók: Borkan és munkatársai; megadva 1990. június 19-én), amely két hivatkozást itt referenciaként megemlítünk.

A találmány szerinti kapszulák lágyzselatin tokja, ahogy eredetileg készítették, körülbelül 20 %-tól körülbelül 60 %-ig terjedő, előnyösebben körülbelül 25 %-tól körülbelül 50 %-ig terjedő, a legelőnyösebben körülbelül 40 %-tól körülbelül 50 %-ig terjedő mennyiségű zselatint tartalmaz. A zselatin lehet A-típusú, B-típusú, vagy ezek keveréke, körülbelül 60-tól körülbelül 300-ig terjedő Bloom-számmal.

Lágyítószer:

A lágyítók a találmány szerinti lágyzselatin tokok további lényeges alkotórészei. Lágyzselatin tok készítéséhez alkalmaznak egy vagy több lágyítószeret. Az így kapott lágyzselatin rendelkezik a kapszuláló ágenshez szükséges rugalmas tulajdonságokkal. A találmánynál felhasználható lágyítószerek közül megemlítjük a glicerint, szorbitánt, szorbitot vagy a hasonló kis molekulatömegű poliolokat és azok keverékeit.

A találmány szerinti tok, ahogy eredetileg készítették, körülbelül 10 %-tól körülbelül 35 %-ig terjedő, előnyösen körülbelül 10 %-tól körülbelül 25 %-ig terjedő, a legelőnyösebben körülbelül 10 %-tól körülbelül 20 %-ig terjedő mennyiségű lágyítószeret tartalmaz. A találmánynál előnyösen alkalmazható lágyítószer a glicerin.

Víz:

A találmány szerinti lágyzselatin tokok lényeges kompo-

nensként vizet is tartalmaznak. Az elmélet által nem korlátozva, a vízről azt tartjuk, hogy segíti a lágyszselatin toknak a gyors oldódását és szétesését a szervezetben található gasztrointesztinális nedvekkkel való érintkezés alkalmával.

A találmány szerinti tok, ahogy azt eredetileg készítették, körülbelül 15 %-tól körülbelül 50 %-ig terjedő, előnyösen körülbelül 25 %-tól körülbelül 40 %-ig terjedő, a legelőnyösebben körülbelül 30 %-tól körülbelül 40 %-ig terjedő mennyiségű vizet tartalmaz.

Egyéb, adott esetben alkalmazott komponensek:

A lágyszselatin tokokban felhasználható, adott esetben alkalmazható egyéb komponensek közé tartoznak a színezőanyagok, ízanyagok, tartósítószeresek, antioxidánsok, eszenciák és egyéb, esztétikailag tetszetős komponensek.

A lágyszselatin tok készítése és a kapszulázás:

A találmány szerinti szolubilizált gyógyszerkészítményeket kapszulázhatjuk minden olyan szokásos lágyszselatin tokba, amely ésszerű ideig képes lényegileg magában tartani a készítményt. A találmány szerinti lágyszselatin tokokat előállíthatjuk úgy, hogy alkalmas edényben összehozunk megfelelő mennyiségű zselatint, vizet, lágýítószeret és bármely egyéb, adott esetben alkalmazott komponenst, és az elegyet körülbelül 65 °C-ra felmelegítve összekeverjük és/vagy kavarjuk, amíg egyenletes oldatot nem kapunk. Ezt a lágyszselatintok-készítményt használhatjuk azután a szolubilizált töltetkészítmény kívánt mennyiségének kapszulázására, standard kapszulázási metodika alkalmazásával, hogy így egy darabból álló, hermetikusan zárt, lágyszselatin kapszulákat kapjunk. A zselatinkapszulákat a kívánt alakra és

méretre formázzuk, hogy azok könnyen lenyelhetőek legyenek. A találmány szerinti lágyzselatin kapszulák a könnyű lenyelhetőségnek megfelelő méretűek, és típusosan körülbelül 100 mg-tól körülbelül 2000 mg-ig terjedő mennyiségű szolubilizált gyógyszerhatóanyag-készítményt tartalmaznak. A lágyzselatin kapszulák és a kapszulázási eljárások leírását megtaláljuk a következőkben: P. K. Wilkinson et al., "Softgels: Manufacturing Considerations", *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 41, 409-449 (1990) (*Specialized Drug Delivery Systems*), P. Tyle, Ed.; F. S. Hom et al., "Capsules, Soft", *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2, 269-284 (1990) J. Swarbrick and J. C. Boylan, eds. (Marcel Dekker, Inc., New York); M. S. Patel et al., "Advances in Softgel Formulation Technology", *Manufacturing Chemist*, 60 (8), 47-49 (August, 1989); R. F. Jimer-son, "Softgel (Soft Gelatin Capsule) Update", *Drug Development and Industrial Pharmacy (Interphex '86 Conference)* 12 (8 & 9), 1133-1144 (1986); W. R. Ebert, "Soft Elastic Gelatin Capsules; A Unique Dosage Form", *Pharmaceutical Technology*, 1 (5), 44-50 (1977), amely hivatkozásokat itt referenciaként megemlítünk. A lágyzselatin kapszulák temperálására szolgáló módszerek ismeretése megtalálható az U.S.P. 5,200,191 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (feltalálók: Steele és munkatársai), amelyet itt referenciaként megemlítünk. Az így kapott lágyzselatin kapszula oldódik vízben és a gasztrointesztinális nedvekben. A kapszula lenyelésekor a zselatin tok gyorsan oldódik vagy szétesik a gasztrointesztinális traktusban, így bejutatva a gyógyszerhatóanyagot a fiziológiai rendszerbe.

Példák:

Az alábbi példákban a találmány oltalmi körén belül további megvalósításokat írunk le és mutatunk be. A példákat csupán szemléltetés céljából adjuk meg, és nem lehet azokat a találmány oltalmi köre korlátozásaként felfogni, minthogy azok számos változata lehetséges anélkül, hogy túllépnének a találmány szellemét és oltalmi körét.

1. példa:

Szolubilizált gyógyszerkészítmény

Egyéb gyógyszerhatóanyagokkal kombináltan acetaminofent tartalmazó, erősen koncentrált oldatot a következő alkotórészekből készítünk:

<u>Alkotórészek</u>	<u>Tömeg%</u>
Acetaminofen	31,25
Pszeudoefedrin-hidroklorid	2,88
Dextromorfan-hidrobromid	1,44
Doxilamin-szukcinát	0,60
Poli(etilén-glikol) 600	24,38
Poli(etilén-glikol) 1000	22,14
Propilénglikol	4,33
Poli(vinil-pirrolidon) <sup>1)</sup>	8,17
Tisztított víz	4,81

<sup>1)</sup> Beszerezhető a BASF Chem. Co.-tól Kollidon K-17 PF-ként (a viszkozitás alapján számított átlagos molekulatömege körülbelül 10000).

Elkészítjük a poli(etilén-glikolok), propilénglikol és poli(vinil-pirrolidon) oldatát úgy, hogy ezeket a komponenseket összekeverjük, és a keveréket 70 °C-ra felmelegítjük. Ezután az acetaminofent oldjuk ebben az oldatban, úgy, hogy azt nitrogén-atmoszférában keverjük, és 120 °C-ra melegítjük. Amikor az acetaminofen feloldódott, a melegítést megszüntetjük. Külön edényben, keverés közben, szobahőmérsékleten vízben oldjuk a pszeudoefedrin-hidrokloridot, dextrometorfan-hidrobromidot és doxilamin-szukcinátot. Végül ezt a külön oldatot egyesítjük az eredeti oldattal, és azzal homogénre keverjük.

A 2. és 3. példa az acetaminofent egyéb gyógyszerhatóanyagokkal kombináltan tartalmazó további tömény oldatokra szolgál példaként, és előállításuk lényegileg az 1. példában leírtakhoz hasonló módon történik.

2. példa:

Szolubilizált gyógyszerkészítmény

<u>Alkotórészek</u>	<u>Tömeg%</u>
Acetaminofen	31,25
Pszeudoefedrin-hidroklorid	2,88
Dextrometorfan-hidrobromid	1,44
Doxilamin-szukcinát	0,60
Poli(etilén-glikol) 600	24,38
Poli(etilén-glikol) 1000	22,14
Propilénglikol	4,33
Poli(vinil-pirrolidon) <sup>1)</sup>	8,17
Tisztított víz	4,81

1) Beszerezhető a BASF Chem. Co.-tól Kollidon K-12 PF-ként (a viszkozitás alapján számolt átlagos molekulatömeg körülbelül 5000).

3. példa:

Szolubilizált gyógyszerkészítmény

<u>Alkotórészek</u>	<u>Tömeg%</u>
Acetaminofen	31,25
Pszeudoefedrin-hidroklorid	2,88
Dextrometorfan-hidrobromid	1,44
Klórfeniramin-maleát	0,19
Poli(etilén-glikol) 600	24,52
Poli(etilén-glikol) 1000	22,40
Propilénglikol	4,33
Poli(vinil-pirrolidon) <sup>1)</sup>	8,17
Tisztított víz	4,82

1) Beszerezhető a BASF Chem. Co.-tól Kollidon K-17 PF-néven (a viszkozitás alapján számított átlagos molekulatömege körülbelül 10000).

4. példa:

Szolubilizált gyógyszerkészítmény

Acetaminofent és guaifenezint más gyógyszerhatóanyagokkal kombináltan tartalmazó erősen koncentrált oldatot az alábbi alkotórészekből készítünk:

<u>Alkotórészek</u>	<u>Tömeg%</u>
Acetaminofen	31,25
Pszeudoefedrin-hidroklorid	2,88
Dextrometorfan-hidrobromid	0,96
Guaifenezin	9,62
Poli(etilén-glikol) 600	21,12
Poli(etilén-glikol) 1000	19,26
Propilénglikol	2,88
Poli(vinil-pirrolidon) <sup>1)</sup>	8,17
Tisztított víz	3,86

1) Beszerezhető a BASF Chem. Co.-tól Kollidin K-17 PF néven (a viszkozitás alapján számolt átlagos molekulatömege körülbelül 10000).

Elkészítjük a poli(etilén-glikolok), propilénglikol és poli(vinil-pirrolidon) oldatát úgy, hogy ezeket a komponenseket összekeverjük, és a keveréket 70 °C-ra melegítjük. Az acetaminofent azután nitrogénatmoszférában, keverés közben 120 °C-ra melegítve feloldjuk ebben az oldatban. Amikor az acetaminofen már feloldódott, és az oldat melegítését megszüntettük, hozzáadjuk a guaifenezint is és benne feloldjuk. Egy külön edényben, szobahőmérsékleten, keverés közben, vízben oldjuk a pszeudoefedrin-hidrokloridot, dextrometorfan-hidrobromidot és doxilamin-szukcinátot. Végül ezt a külön oldatot egyesítjük az eredeti oldattal, és azzal homogénre keverjük.

5. példa:

Szolubilizált gyógyszerkészítmény

Az 5. példa az acetaminofent és guaifenezint egyéb gyógyszerhatóanyagokkal kombináltan tartalmazó tömény oldatok további példájaként szolgál; előállítására a 4. példában leírtakhoz lényegileg hasonló módon történik.

<u>Alkotórészek</u>	<u>Tömeg%</u>
Acetaminofen	31,25
Pszeudoefedrin-hidroklorid	2,88
Dextrometorfan-hidrobromid	0,96
Guaifenezin	9,62
Poli(etilén-glikol) 600	21,12
Poli(etilén-glikol) 1000	19,26
Propilénglikol	2,88
Poli(vinil-pirrolidon) <sup>1)</sup>	8,17
Tisztított víz	3,86

<sup>1)</sup> Beszerezhető a BASF Chem. Co.-tól Kollidon K-12 PF néven (a viszkozitás alapján számolt átlagos molekulatömege körülbelül 5000).

6. példa:

Szolubilizált gyógyszerkészítmény

Acetaminofent tartalmazó, erősen koncentrált oldatot a következő alkotórészekből készítünk:

<u>Alkotórészek</u>	<u>Tömeg%</u>
Acetaminofen	31,25
Poli(etilén-glikol) 600	26,96
Poli(etilén-glikol) 1000	24,48
Propilénglikol	4,33
Poli(vinil-pirrolidon) <sup>1)</sup>	8,17
Tisztított víz	4,81

1) Beszerezhető a BASF Chem. Co.-tól Kollidon K-30 néven (a viszkozitás alapján számolt átlagos molekulatömege körülbelül 38000).

Elkészítjük a poli(etilén-glikolok), propilénglikol és poli(vinil-pirrolidon) oldatát úgy, hogy ezeket a komponenseket összekeverjük, és a keveréket 70 °C-ra melegítjük. Az acetaminofent azután nitrogénatmoszférában, keverés közben oldjuk ebben az oldatban, az oldatot 120 °C-ra melegítve. Amikor az acetaminofen már feloldódott, az oldat melegítését megszüntetjük. Végül a víz mért mennyiségét hozzáadjuk az eredeti oldathoz, és azzal homogénre keverjük.

#### 7. példa:

Szolubilizált gyógyszerkészítmény

Acetaminofent és pszeudoefedrin-hidrokloridot tartalmazó erősen koncentrált oldatot a következő alkotórészekből készítünk:

<u>Alkotórészek</u>	<u>Tömeg%</u>
Acetaminofen	31,25
Pszeudoefedrin-hidroklorid	2,88
Poli(etilén-glikol) 600	25,45
Poli(etilén-glikol) 1000	23,11
Propilénglikol	4,33
Poli(vinil-pirrolidon) <sup>1)</sup>	8,17
Tisztított víz	4,81

1) Beszerezhető a BASF Chem. Co.-tól Kollidon K-30 néven (a viszkozitás alapján számított átlagos molekulatömeg körülbelül 38000).

Elkészítjük a poli(etilén-glikolok), propilénglikol és poli(vinil-pirrolidon) oldatát úgy, hogy ezeket a komponenseket összekeverjük, és 70 °C-ra melegítjük. Az acetaminofent azután nitrogénatmoszférában, keverés közben oldjuk ebben az oldatban, azt 120 °C-ra melegítve. Amikor az acetaminofen már oldódott, az oldat melegítését megszüntetjük. Egy külön edényben, szobahőmérsékleten, keverés közben vízben oldjuk a pszeudoefedrin-hidrokloridot. Végül ezt a külön oldatot hozzáadjuk az eredeti oldathoz, és azzal homogénre keverjük.

#### 8. példa:

Szolubilizált gyógyszerkészítményt tartalmazó lágygél kapszula

Először lágyzselatin kapszulát készítünk az alábbi alkotórészekből:

<u>Alkotórészek</u>	<u>Tömeg%</u>
Zselatin	47,00
Glicerin	5,00
Tisztított vízzel kiegészítve	100-ra

A fenti alkotórészeket alkalmas edényben összehozzuk, és körülbelül 65 °C-on homogén oldattá keverjük. Az így kapott oldatból standard kapszulázási módszerrel az 1-7. példákban leírt készítményekből körülbelül 1040 mg-ot tartalmazó lágyzselatin kapszulákat készítünk. A kapott lágyzselatin kapszulák felhasználhatók perorális alkalmazásra.

S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. Eljárás nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagok oldékonyságának növelésére, azzal jellemezve, hogy legalább egy nehezen oldódó gyógyszerhatóanyag 1 %-tól 40 %-ig terjedő, előnyösen 20 %-tól 40 %-ig terjedő, előnyösebben 25 %-tól 35 %-ig terjedő mennyiségét egyesítjük és a feloldódásig keverjük egy olyan oldattal, amely tartalmaz:

i) 20 %-tól 70 %-ig terjedő, előnyösen 30 %-tól 65 %-ig terjedő, előnyösebben 40 %-tól 60 %-ig terjedő mennyiségű poli(etilén-glikol)-t;

ii) 4 %-tól 20 %-ig terjedő mennyiségben poli(vinil-pirrolidon)-t, amelynek viszkozitás alapján számolt átlagos molekula-tömege 5000 és 25000 között, előnyösen 5000 és 15000 között, előnyösebben 5000 és 10000 között van; és

iii) 1 %-tól 10 %-ig terjedő mennyiségben propilénglikolt.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti készítményt továbbá 1 %-tól 50 %-ig terjedő mennyiségű vizes fázissal, előnyösen vízzel egyesítjük, és oldódásig keverjük.

3. Egy, az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a poli(etilén-glikol) aránya az említett nehezen oldódó gyógyszerhatóanyaghoz, illetve az említett poli(vinil-pirrolidon)-hoz 1:0,3 és 1:0,9 között, illetve 1:0,09 és 1:0,3 között van.

4. Egy, az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett nehezen oldódó gyógyszerhatóanyagot, az acetaminofent, acetil-szalicilsavat, ibuprofent,

fenbuprofant, fenoprofant, flurbiprofant, indometacint, naproxent és ezek elegyeit, előnyösen acetaminofent tartalmazó csoportból választjuk ki.

5. Egy, az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett poli(etilén-glikol)-t, a PEG-6-ot, PEG-8-at, PEG-9-et, PEG-10-et, PEG-12-t, PEG-14-et, PEG 16-ot, PEG-18-at, PEG-20-at és azok elegyeit tartalmazó csoportból választjuk ki.

6. Egy, az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett poli(etilén-glikol), a PEG-12 és PEG-20 elegye, előnyösen 1:1 arányban.

7. Egy, az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett vizes fázishoz egy vagy több további gyógyszerhatóanyagot adunk, és ezt a hatóanyagot az alábbi gyógyszerhatóanyagokból álló csoportból választjuk ki: dextrometorfan-hidrobromid, doxilamin-szukcinát, pseudoefedrin-hidroklorid, klórfeniramin-maleát, guaifenezin, triprolidin-hidroklorid, difenhidramin-hidroklorid és ezek elegyei.

A meghatalmazott:

Bodizay László  
magánorvos  
az S.I.G. (S) Szervezet  
Szabadság úton 111  
H-1062 Budapest, Árpád város központja  
Telefon: 34 47450, Fax: 34 47451

1987. 02. 23.