

F 0200243

53045

A2

**Betahisztint tartalmazó szabályozott felszabadulású
készítmények**

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya szabályozott felszabadulású tabletta a következő lépésekkel előállítva:

- a) betahisztint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját legalább egy zsír vegyülettel együtt olvadékban granulálják,
- b) az a) lépés szerint nyert granulátumot elkeverik legalább egy hidrofil polimerrel, amely víz adszorbeálására képes és alkalmas excipiensekkel, és
- c) a b) lépés szerint kapott keveréket sajtolják.

PK

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Betahisztint tartalmazó szabályozott felszabadulású készítmények

A találmány új, szabályozott felszabadulású, hatóanyag-ként betahisztint vagy gyógyszerészetileg elfogadható valamely sóját tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. A betahisztin, kémiai nevén N-metil-2-piridinetánamin vagy 2-[2-(metilamino)etil]piridin vagy [2-(2-piridil)etil]metilamin és megfelelő sói, így hidrokloridja, dihidrokloridja, metánszulfonátja, fumarátja, valamint az IT 1 229 237 és EP 397 025 számú szabadalmi leírásban ismertett vegyületek értágító hatásúak orális adagolásnál szédülés kezelésénél.

A betahisztin kereskedelmi forgalomban évek óta csak a közvetlen-felszabadulású tabletták vagy cseppek formájában szerezhető be. Szabályozott felszabadulású, betahisztint vagy valamely fentiekben említett sót tartalmazó gyógyszerkészítmény nem ismert az irodalomból.

A betahisztint jelenleg 2-4-szer adagolják naponta, függően az adott gyógyszer forma dózisától, az össz hatóanyag mennyiség naponta 32 mg.

Az alkalmas felszabadulási profillal rendelkező betahisztint tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása igen kívánatos, mivel az a napi adagolások számát 1-re csökkentené

és ugyanakkor állandó szinten, a terápiás dózis intervallumon belül tartaná a hatóanyag koncentrációját.

Azt találtuk, hogy szabályozott felszabadulású, betahisztint tartalmazó dózis formát állíthatunk elő, ha egy vagy több hidrofíl vagy inert, víz adszorbeálására képes polimert a hatóanyagot és egy lipofíl zsír vegyületet elkeverünk.

A fentieknek megfelelően a találmányunk szabályozott felszabadulású tablettákra vonatkozik, amelyek a következőket tartalmazzák:

- a) hatóanyagként betahisztin vagy gyógyszerészetileg elfogadható valamely sója legalább egy zsír vegyületbe foglalva;
- b) legalább egy, víz adszorbeálására képes hidrofíl polimer;
- c) alkalmas excipiensek.

A zsír vegyületek nagy molekulatömegű hidrofób vegyületek és lehetnek például a következők: zsírsavak, hosszú láncú zsírsav-trigliceridek, viaszok, növényi vagy ásványi olajok, nagy molekulatömegű alkoholok vagy glikolok, ezek észterei és éterei. A felhasznált vegyületek olvadáspontja előnyösen 30-140°C közötti érték.

Alkalmas hidrofíl polimerek közül említjük például a következőket: akrilsav polimerek vagy kopolimerek, polietilén-glikolok, alginátok, cellulóz és származékai (éterek, észterek és sók).

Különösen előnyös a hidroxipropil-cellulóz.

A készítmények tartalmazhatnak továbbá szokásos excipienseket, amelyeket az orális adagolású szilárd gyógyszerkészítmények előállításánál általánosságban alkalmaznak.



Ilyen excipiensek közé tartoznak a kenőanyagok, hígítóanyagok, színezőanyagok, stb.

A tabletták általában 4-100 mg, előnyösen 8-64 mg betahisztin-dihidroklorid hatóanyagot tartalmaznak. Különösen előnyös, ha ennek mennyisége 16-48 mg, még előnyösebben 24-32 mg.

A zsír vegyületek százalékos mennyisége a tablettákban 2-40 tömeg%, előnyösen 5-15 tömeg% a tabletta teljes tömegére számolva.

A hidrofil polimerek százalékos mennyisége 5-50%, előnyösen 10-40% a tabletta tömegére számolva.

A találmány vonatkozik továbbá többretegű, előnyösen kétrétegű tablettákra, amelyeknél legalább az egyik réteg szabályozott felszabadulású, a másik pedig azonnali felszabadulású.

A találmány szerinti tablettákat például a következő lépésekkel állíthatjuk elő:

- a) a betahisztint és a zsír vegyületet olvadék formában granuláljuk,
- b) az a) lépés szerinti granulátumot elkeverjük a hidrofil vegyülettel és az alkalmas excipiensekkel,
- c) a b) pont szerint kapott keveréket sajtoljuk.

Az olvadék-granulálási lépést úgy végezzük, hogy a keveréket a zsír vegyület olvadáspontjáig melegítjük egy fluidizált ágyban, egy statikus kemencében vagy egy szokásos granuláló berendezésben.

A találmány egy előnyös kiviteli formájánál a fentiek szerinti eljárás tartalmaz még egy további lépést, amelynél a b)

pont szerinti keveréket nedves vagy száraz granulálásnak vetjük alá a c) lépést megelőzően. A tablettákat adott esetben bevonattal is elláthatjuk, hogy a hatóanyagot még jobban megvédjük vagy a felszabadulási jellemzőket még tovább módosítsuk.

A találmány szerinti készítmény felszabadulási jellemzőit a zsírvegyület és a hidrofíl polimer arányának változtatásával befolyásolhatjuk.

A hatóanyag in vitro felszabadulása például 6-8 és 24 óra közötti érték.

A találmány szerinti készítményeket ily módon naponta kétszer vagy akár egyszer adagolhatjuk, függően a terápiás követelményektől.

A találmányt közelebbről a következő, nem korlátozó példákkal mutatjuk be.

1. példa

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Sztearinsav	22,0 mg
– Hidroxipropil-cellulóz	120,0 mg
– Polivinilpirrolidon	4,0 mg
– Talkum	44,0 mg
– Kolloidális szilícium-dioxid	16,0 mg
– Gliceril-behenát	12,0 mg

Az olvadék granulálást nagy sebességű granulálóban végezzük, a betahisztin és a sztearinsav elkeverésével. A kapott

terméket elkeverjük a hidroxipropil-cellulózzal és talkummal, majd nedves granulálást végzünk polivinilpirrolidon vizes oldatával. A kapott granulátumhoz hozzáadjuk a szilícium-dioxidot és a gliceril-behenátot, majd sajtoljuk.

A fentiek szerinti készítmény in vitro felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	41,7
2	59,1
3	72,0
4	80,4
5	85,5
6	88,8
7	91,0
8	92,4

2. példa

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Gliceril-behenát	22,0 mg
– Hidroxipropil-cellulóz	120,0 mg
– Polivinilpirrolidon	4,0 mg
– Talkum	44,0 mg
– Kolloidális szilícium-dioxid	16,0 mg
– Gliceril-behenát	12,0 mg

Az előállítást az 1. példában leírtak szerint végezzük, az olvadék granulálásnál az első gliceril-behenát adagot (22 mg) alkalmazzuk a sztearinsav helyett.

A készítmény in vitro felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	48,9
2	66,6
3	78,7
4	87,3
5	93,1
6	96,9
7	99,5
8	101,3

3. példa

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Cetil-alkohol	22,0 mg
– Hidroxipropil-cellulóz	120,0 mg
– Polivinilpirrolidon	4,0 mg
– Talkum	44,0 mg
– Kolloidális szilícium-dioxid	16,0 mg
– Gliceril-behenát	12,0 mg

Az előállítást az 1. példában leírtak szerint végezzük, az olvadék granulálásnál cetil-alkoholt alkalmazunk a sztearinsav helyett.

A fentiek szerinti készítmény felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	49,0
2	67,0
3	79,5
4	88,0
5	93,5
6	97,2
7	99,6
8	101,3

4. példa

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Cetil-alkohol	32,0 mg
– Hidroxipropil-cellulóz	120,0 mg
– Polivinilpirrolidon	4,0 mg
– Talkum	44,0 mg
– Kolloidális szilícium-dioxid	16,0 mg
– Gliceril-behenát	12,0 mg

Az előállítást a 3. példában leírtak szerint végezzük.

A kapott készítmény in vitro felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	44,4

2	61,6
3	74,5
4	84,1
5	91,0
6	95,8
7	99,0
8	101,2

5. példa (összehasonlító példa)

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Hidroxipropil-cellulóz	120,0 mg
– Polivinilpirrolidon	4,0 mg
– Talkum	44,0 mg
– Kolloidális szilícium-dioxid	16,0 mg
– Gliceril-behenát	12,0 mg

Az előállítás nem tartalmaz olvadék granulálási lépést, mivel az összetételben nem szerepel zsír vegyület.

A fenti készítmény in vitro felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	55,0
2	75,0
3	88,0
4	96,7
5	101,2

6. példa (összehasonlító példa)

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Cetil-alkohol	22,0 mg
– Talkum	10,0 mg

Az előállítás eljárás tartalmaz olvadék granulálási lépést, ennél a betahisztin és cetil-alkohol keverékét alkalmazzuk, a talkum csúsztatóanyagként szolgál.

A fenti tabletta in vitro felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	89,1
2	101,2

7. példa (összehasonlító példa)

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Gliceril-behenát	22,0 mg
– Talkum	10,0 mg

Az előállítást a 6. példában leírtak szerint végezzük.

A készítmény in vitro felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	79,0
2	92,3

3	98,2
4	100,5

8. példa (összehasonlító példa)

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Kis viszkozitású hidroxipropil-cellulóz	30,0 mg
– Nagy viszkozitású hidroxipropil-cellulóz	90,0 mg
– Polivinilpirrolidon	4,0 mg
– Talkum	32,0 mg
– Kolloidális szilícium-dioxid	16,0 mg
– Gliceril-behenát	12,0 mg

Az előállítási eljárás tartalmaz nedves granulálást a kenőanyaggal való elkeverést követően, majd ezután végezzük a sajtolást.

A tabletta in vitro felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	84,3
2	101,5

9. példa (összehasonlító példa)

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Kis viszkozitású hidroxipropil-cellulóz	60,0 mg
– Nagy viszkozitású hidroxipropil-cellulóz	60,0 mg

- | | |
|--------------------------------|---------|
| – Polivinilpirrolidon | 4,0 mg |
| – Talkum | 32,0 mg |
| – Kolloidális szilícium-dioxid | 16,0 mg |
| – Gliceril-behenát | 12,0 mg |

A készítményt a 8. példában leírtak szerint állítjuk elő.

A tabletta in vitro felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	55,0
2	75,0
3	88,0
4	96,7
5	101,2

10. példa (összehasonlító példa)

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

- | | |
|--------------------------------|----------|
| – Betahisztin-dihidroklorid | 32,0 mg |
| – Etilcellulóz | 168,0 mg |
| – Hidrogénezett ricinusolaj | 15,0 mg |
| – Kolloidális szilícium-dioxid | 5,0 mg |

Az előállítást tartalmaz száraz granulálási lépést, majd sajtolást.

A tabletta in vitro felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	62,2
2	81,1

3	91,8
4	98,2
5	102,1

11. példa

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Etilcellulóz	152,0 mg
– Sztearinsav	22,0 mg
– Hidrogénezett ricinusolaj	15,0 mg
– Kolloidális szilícium-dioxid	5,0 mg

Az előállítást a 10. példában leírtak szerint végezzük.

A tabletta in vitro felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	30,2
2	39,8
3	46,9
4	52,7
5	57,7
6	62,0
7	65,8
8	68,3

12. példa

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Etilcellulóz	152,0 mg
– Sztearinsav	22,0 mg
– Mannit	10,0 mg
– Hidrogénezett ricinusolaj	15,0 mg
– Kolloidális szilícium-dioxid	10,0 mg

Az előállítást a 10. példában leírtak szerint végezzük.

A tabletta in vitro felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	23,9
2	35,1
3	43,3
4	49,6
5	54,4
6	58,1
7	60,8
8	62,9

13. példa

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Cetil-alkohol	22,0 mg
– Hidroxipropil-cellulóz	122,0 mg
– Polivinilpirrolidon	4,0 mg
– Talkum	44,0 mg
– Kolloidális szilícium-dioxid	16,0 mg

– Gliceril-behenát	12,0 mg
– Hidroxipropilmetil-cellulóz	7,5 mg
– Laktóz-monohidrát	3,5 mg
– Makrogol 4000	2,5 mg
– Titán-dioxid	1,5 mg

A tablettákat úgy nyerjük, hogy a 3. példa szerinti tablettákat bevonattal látjuk el, ehhez az utolsó négy komponenst alkalmazzuk.

A tabletták in vitro felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	44,5
2	84,7
3	99,8

14. példa

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

– Betahisztin-dihidroklorid	32,0 mg
– Cetil-alkohol	22,0 mg
– Hidroxipropil-cellulóz	120,0 mg
– Polivinilpirrolidon	4,0 mg
– Talkum	44,0 mg
– Kolloidális szilícium-dioxid	16,0 mg
– Gliceril-behenát	12,0 mg
– Etilcellulóz	5,0 mg
– Dibutylsztearát	1,0 mg
– Laktóz	4,0 mg
– Talkum	3,0 mg



- Titán-dioxid 1,5 mg

A tablettákat úgy nyerjük, hogy a 3. példa szerinti tablettákat bevonattal látjuk el, ehhez az utolsó öt komponenst alkalmazzuk.

A tabletták felszabadulási profilja a következő:

Idő (óra)	Felszabadulás %
1	38,3
2	76,4
3	98,7

Szabadalmi igénypontok

1. Szabályozott felszabadulású tabletta a következő lépésekkel előállítva:

- a) betahisztint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját legalább egy zsír vegyülettel együtt olvadékban granuláljuk,
- b) az a) lépés szerint nyert granulátumot elkeverjük legalább egy hidrofíl polimerrel, amely víz adszorbeálására képes és alkalmas excipiensekkel, és
- c) a b) lépés szerint kapott keveréket sajtoljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti szabályozott felszabadulású tabletta, amelyben a legalább egy zsír vegyület valamely következő vegyület: valamely zsírsav, hosszú láncú zsírsav triglicerid, viasz, növényi vagy ásványi olaj, nagy molekulatömegű alkohol vagy glikol, ezek észtere vagy étere.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti szabályozott felszabadulású tabletta, amelyben a legalább egy zsír vegyület o.p.-ja 30-140°C közötti érték.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti szabályozott felszabadulású tabletta, amelyben a legalább egy hidrofíl polimer valamely következő vegyület: valamely akrilsav polimer vagy kopolimer, polietilén-glikol, alginát, cellulóz, éter vagy észter.

5. A 4. igénypont szerinti szabályozott felszabadulású tabletta, amelyben a legalább egy hidrofíl polimer hidroxipropil-cellulóz.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti szabályozott felszabadulású tabletta, amelyben a legalább egy zsír vegyület mennyisége 2-40 tömeg% a tabletta teljes tömegére számolva.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti szabályozott felszabadulású tabletta, amelyben a legalább egy hidrofíl polimer mennyisége 5-50 tömeg% a tabletta tömegére számolva.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti szabályozott felszabadulású tabletta, amely hatóanyagként 8-64 mg betahisztin-dihidrokloridot tartalmaz.

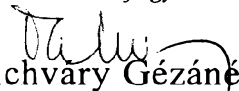
9. A 8. igénypont szerinti szabályozott felszabadulású tabletta, amelyben a betahisztin-dihidroklorid mennyisége 16-48 mg, előnyösen 24-32 mg.

rag nélkül
2002. 05. 12
TK

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Olchváry Géza
szabadalmi ügyvivő