

1121/93

10215  
64215.

57.208/SM

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

*Egyedül* kétfázisú lipofil gyógyszerkészítmények *előállítására*

Cortecs Limited, ISLEWORT, Middlesex,

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés napja: 1991. 10. 18.

Elsőbbsége: 1990. 10. 19. (92022788.5)

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB91/01824

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/06680

*egyedül*  
A találmány tárgya gyógyszerkészítmény, *előállítására*

*minden esetben*  
A találmány szerinti gyógyszerkészítményt az jellemzi, hogy

a) valamilyen 12-24 szénatomos zsírsavat; és

b) valamilyen gyógyászatilag hatásos anyagot tartalmaz, ahol

a 12-24 szénatomos zsírsav egy része nem-nyujtott hatóanyagleadá-

sú nem-parenterális készítményként formulázott és ahol a 12-24

szénatomos zsírsav egy része és a gyógyászatilag hatásos anyagnak

legalább egy része nyujtott hatóanyagleadású nem-parenterális

készítményként formulázott.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény lipofil gyógyszerek,  
főként kardiovaszkuláris szerek megfelelő formulálására alkalmas.

*Leh*

112 1/93

57.208/SM

S.B.G. & K.  
Budapesti Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda  
H-1061 Budapest, Dacsínház u. 10.  
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

64215

A

NSZOS: AGIK9/48

AGIK47/12

Eljárás kétfázisú lipofil gyógyszerkészítmények előállítására

Cortecs Limited, ISLEWORT, Middlesex,

NAGY-BRITANNIA

Feltaláló: BARNWELL Stephen George, CHESTER,

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés napja: 1991. 10. 18.

Elsőbbsége: 1990. 10. 19. (92022788.5)

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB91/01824

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/06680

A találmány tárgya lipofil gyógyszerek biológiai értékesülését fokozó gyógyászati készítmények és eljárás ezek előállítására.

A lipofil gyógyszerek, így a kardiovaszkuláris szerek kiterjedt és emellett változatos "first-pass" metabolizmusra hajlamosak. Ennek oka az, hogy az orálisan beadott és gasztrointesztinálisan felszívódó gyógyszerek a májkapu vénán (véna portae) keresztül egyenesen a májba jutnak, s mivel a máj a gyógyszer metabolizmus fő színtere és a lipofil gyógyszerek leginkább hajlamosak a gyors metabolizmusra, a felszívódott gyógyszer legnagyobb része nem jut be a nagyvérkörbe. Ilyen gyógyszerek mindenekelőtt a lipofil béta-blokkolók és a kalciumcsatorna blokkoló szerek, de vannak másfajta lipofil szerek is, amelyek áldozatul esnek a nagyfokú máji "first-pass" metabolizmusnak, vagyis a májon való első áthaladáskor bekövetkező metabolizmusnak.

A "first-pass" metabolizmusra hajlamos gyógyszerek hagyományos dózisformái esetében a metabolizmus sokfélesége — amely személyenként más és más és adott személynél is a különböző beadási időktől függően változó lehet — azt eredményezi, hogy a gyógyszer hatása tulajdonképpen megjósolhatatlan lesz.

A májban bekövetkező "first-pass" metabolizmus kiterjedését meghatározó faktorok a következők lehetnek:

(i) a májban lévő, gyógyszer-metabolizáló enzimek szintjét szabályozó gének hatása

(ii) az idősebb korban bekövetkező megjósolhatatlan vagy nagymértékben változó csökkenés a máji gyógyszer metabolizmus terén

(iii) a gyógyszer metabolizáló enzimek hatásának változásai gyerekeknél.

A lipofil kardiovaszkuláris gyógyszerek, főként a béta-blokkoló és kalciumcsatorna blokkoló szerek, a gasztrointesztinális traktusból a májkapu-i vérrendszerbe egy passzív elsőrendű folyamaton keresztül abszorbeálódnak. Ez az abszorbeálódás gyakorlatilag teljesnek látszik, de a gyógyszerek a tapasztalatok szerint változatos és kiterjedt metabolizmuson esnek át, mielőtt eléri a nagyvérkört. A metabolizmus megtörténhet a gasztrointesztinális (gyomor-bél) belvilágban, a bélfalban vagy a májban, de általában a májat tekintik a metabolizmus fő szinterének, mivel a gyógyszer gyakorlatilag teljes mennyiségben megjelenik a véna portae-ban. Ezt a májon való áthaladáskor bekövetkező metabolizmust nevezik "first-pass"-nak.

A first-pass hatást gyakran leírták lipofil bázisok (például propranolol) és lipofil savak észterei (például acetilszalicilsav) esetében, de lipofil savaknál (ilyen például a szalicilsav) nem általános. A májban bekövetkező kiterjedt extrakció vagy metabolizmus miatt ezeknek a gyógyszereknek a biológiai értékesülése 50%-nál kisebb.

Az előre megjósolhatatlan májban bekövetkező gyógyszer extrakció kiterjedt eltéréseket eredményez az állandó plazmai gyógyszerkoncentrációban a krónikus kezelésen átesett betegek esetében, és így egy adott gyógyszer esetén előre nem látható szervezeti reakció következhet be. Az is nyilvánvaló, hogy a kiterjedt first-pass metabolizmuson átesett gyógyszerek orális és parenterális beadás esetén - az idő függvényében vizsgálva - igen eltérő plazma metabolit koncentrációt produkálhatnak.

A lipofil kardiovaszkuláris gyógyszerek esetében általános tapasztalat, hogy amint a gyógyszer koncentrációja növekszik a

májkapui véráramban, bekövetkezik a metabolikus pályáknak egy telítődése a májban. Ezt a telítődést Michaelis-Menten hatásnak nevezik és a gyógyszerről azt mondják, hogy Michaelis-Menten kinetikájú.

Amikor a gyógyszerkoncentrációk eléggé alacsonyak a véna portae-ban ahhoz, hogy ne okozzanak telítődést a metabolikus pályákon vagy ha a gyógyszerkoncentrációk olyan magasak, hogy a metabolikus pályák teljes telítődését okozzák, a farmakinetikát lineárisnak találták. Ez azt jelenti, hogy a nagyvérkörbe jutó gyógyszerkoncentráció arányos a beadott dózissal. A metabolikus pályák telítődése esetén egy kezdeti dózissra van szükség a metabolikus pályák telítéséhez mielőtt a linearitás nyilvánvalóvá nem válik.

Amikor a Michaelis-Menten kinetika érvényesül, a farmakokinetika nem lineáris, a növekvő dózissok megnövelik a metabolikus pályák telítődési fokát, a biológiai értékesülés aránytalan. Emiatt nehéz beállítani a szükséges dózist.

Bizonyos, kiterjedt first-pass metabolizmuson átesett gyógyszerek biológiai értékesülése megnövekszik egyszeri dózisban, krónikusan történő beadás esetén. Ez a lineáristól való eltérés valószínűleg az ismételt gyógyszerbeadáskor elért magasabb gyógyszerkoncentrációknál bekövetkező metabolizmus telítődés következménye.

Minél erőteljesebb egy gyógyszer kioldódása a vékonybélben, annál valószínűbb, hogy telítődés történik és annál nagyobb lesz a megnövekedett biológiai értékesüléshez vezető telítődési hatás. Fordítva, minél lassabb a kioldódás, annál valószínűbb, hogy nem következik be telítődés és így a first-pass hatás maximális lesz.

Ily módon a tartós hatású készítmények általában kisebb biológiai értékesülést mutatnak mint a gyorsan felszabaduló készítmények.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előállítására szempontjából legcélszerűbben alkalmazható kardiovaszkuláris szerek a béta-blokkoló propranolol, metoprolol, labetalol, oxprenolol, timolol és acebutolol; a kalcium csatorna antagonisták nifedipin, diltiazem, nicardipin és verapamil. Ezen gyógyszerek mindegyikét az erőteljes first-pass metabolizmus jellemzi, ellentétben a hidrofil béta-blokkolókkal, mint amilyen az atenolol és nadolol, amelyek nem metabolizálódnak ilyen erőteljesen a májban. A találmányi gondolat megvalósítása szempontjából fontos gyógyszerek mindegyikét az jellemzi, hogy orális beadás után alacsony nagyvérköri biológiai hasznosulást eredményező erőteljes first-pass metabolizmuson esnek át, fizikai alakjukban pedig összeférhetők a találmányban alkalmazott rendszerrel, ami azt jelenti, hogy a gyógyszermolekula bázis formában van jelen.

A verapamil és diltiazem egyszeri dózisban lineáris farmakokinetikát mutat (nincs Michaelis-Menten telítődés), de többszörös dózisban telítődés és megnövekedett biológiai értékesülés jellemzi őket. A propranolol és metoprolol egyszeri és többszörös dózisban is lineáris farmakokinetikát mutat. A nifedipint lineáris farmakokinetika jellemzi és így egyszeri dózisú profil alapján megjósolható a többszörös dózis esetén várható viselkedés.

Egy gyógyszer esetében a nem-lineáris farmakokinetika azt jelenti, hogy a szert nyújtott hatású gyógyszerformában beadva magasabb napi dózisokra van szükség, mint a közönséges, a hatóanyagot gyorsan felszabadító gyógyszerformák esetében. Ezt elfogadták a kisebb mellékhatás veszélye és a ritkább beadás miatt.

A nifedipin olyan gyógyszer, amely bizonyos pácienseknél mellékhatásként kivörösödést és tachikardiát okozhat, a mellékhatások legnagyobb részét a gyógyszer farmakokinetikai profiljából következőnek tekintették. A közönséges dózisformákat kétszer vagy háromszor naponta kell beadni, ami szignifikánsan ingadozó hatóanyag koncentráció csúcsokat és csökkenéseket eredményezhet. A mellékhatások csökkentése és a napi dózisok számának csökkentése céljából a nifedipin esetében kifejlesztettek egy, a hatóanyagot lassan felszabadító tablettáformát.

A fentiekben említett gyógyszerek és általánosságban az egyéb lipofil gyógyszerek esetében szükség van egy olyan, a hatóanyagot speciálisan felszabadító gyógyszerformára, amely lehetővé teszi a jobb biológiai hasznosulást és kiküszöböli a lineáristól eltérő farmakokinetikai viselkedéssel kapcsolatos problémákat.

A WO-A-9012583 számú szabadalmi leírás olyan gyógyszerkészítményeket ismertet, amelyek hatóanyagként bizonyos lipofil vegyületeket, így többek között kardiovaszkuláris szereket is tartalmaznak és ezen gyógyszerkészítmények beadás után jobb biológiai hasznosulást eredményeznek. A szabadalmi leírásban adalékanyagként epekomponensek természetes keverékét alkalmazzák. Bár a gyógyszerkészítmények megfelelő hatásúak, bizonyos esetekben szükség lehet pontosabban definiált összetételű gyógyszerkészítmények előállítására.

A WO-A-9003164 számú szabadalmi leírás hatóanyagként hidrofíli gyógyhatású szereket, így inzulint, calcitonint és somatotropint tartalmazó kétfázisú gyógyszerkészítményeket ismertet. A leírás olajsavat is említ, a viszonylag komplex készítmények

alkotórészeként, de az olajsav lipofil természetét tekintetbe véve a hidrofil természetű hatóanyagok mellett az olajsav és a hatóanyagok feltehetőleg két fázisra válnak szét.

A találmány tárgya hatóanyagként lipofil gyógyhatású szereket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények

(a) valamilyen 12-24 szénatomszámú zsírsavat tartalmaznak

(b) valamilyen gyógyászatilag hatásos hatóanyag mellett, ahol a 12-24 szénatomos zsírsav egy része nem-nyujtott hatású, nem-parenterális beadás céljára formulázott és ahol a 12-24 szénatomos zsírsav egy része és a hatóanyag legalább egy része nem parenterális beadás céljára formulázott.

Elképzeléseink szerint az ilyen módon elkészített gyógyszerkészítmény esetén a hatóanyag szignifikáns részének abszorpciója a lymphatikus (nyirokrendszert) abszorpciós pályán megy végbe és ezáltal a gyógyszer legnagyobb része nem jut be a májba a májkapu vénán keresztül, miáltal a first-pass hatás és így a nagyfokú máji metabolizmus lecsökken.

A nyirokrendszernek a gasztrointesztinális traktust keresztül fonó része fontos szerepet játszik bizonyos zsíroldható anyagok szállításában. Ilyen zsíroldható anyagok a zsíroldékony A, E, D, K vitaminok, a koleszterin és a hosszúláncú zsírsavak; ezeket főleg a nyirokrendszer szállítja vagy a lipoproteinekhez kapcsolódnak. A lipoproteineket, a nagyon kis sűrűségű lipoproteineket és a chylomikronokat egyaránt az abszorpciós enterocyták állítják elő és szállítják a nyirokba, ahonnan azok közvetlenül a nagyvérkörbe jutnak, a máj kikerülésével. Ehhez képest a viszonylag

hidrofilebb természetű és/vagy kisebb molekulatömegű molekulák a gasztrointesztinális traktus kapilláris erein keresztül hatolva a vérárammal a májkapu vénán keresztül a májba kerülnek. A nagyvérkör előtt való májba jutás teszi lehetővé a metabolikus módosulást.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény (a) komponense valamilyen 12-24 szénatomos telített vagy telítetlen zsírsav. Előnyös telítetlen sav a stearinsav (C<sub>18:1</sub>). A telítetlen savak mono-telítetlen vagy poli-telítetlen savak lehetnek. Előnyös mono-telítetlen zsírsav az olajsav (C<sub>18:1</sub>). Előnyös poli-telítetlen zsírsavak a linolsav (C<sub>18:2</sub>) és a linolénsav (18:3).

Az arachidonsav (Omega W6 zsírsav) fontos metabolikus prekurzora a 2 sorozatú preszttaglandinoknak, amelyek erőteljes hatást gyakorolnak a simaizom összehúzódásra és a vérlemezke aggregációra. A dokozohexánsav (C<sub>22:6W3</sub>) halolajból nyerhető omega 3 esszenciális zsírsav, amely gátolja a vérlemezke aggregációt és előnyös hatása van a kardiovaszkuláris kockázati faktorokra azáltal, hogy megnöveli a nagysűrűségű lipoprotein (HDL) mennyiségét a kis sűrűségű lipoproteinhez (LDL) képest. Az ilyen zsírsavaknak gyógyhatású bázisokkal együtt való beadásából számtalan előny származhat. Például leírták, hogy a β-blokkoló terápia előnytelen változásokat okoz a vér lipoproteinjeiben, amely megnövelheti a kardiovaszkuláris kockázati tényezőket (Nakamura, H.A. J. Cardiol, 1987, 60, 24E-28E; Roberts, W.C. Am; Z. Cardiol, 1987, 60 33E-35E). Ezért valószínű, hogy a β-blokkolókat ilyen típusú zsírsavakkal együtt gyógyszerkészítménnyé alakítva, ez segíthet ezen mellékhatások leküzdésében. A közönséges propranololt halolajjal együtt beadva azt figyelték meg, hogy a proprano-

lól vérnyomáscsökkentő hatása kiegyenlítődik (P. Singer, S. Melzer, M. Goschel és S. Augustin, Hypertension 1990, 16, (6) 682-691).

A találmány szerinti kétfázisú készítményeket azonban ez-  
idáig sehol sem írták le az irodalomban.

A zsírsavak egymagukban vagy egymással kombinálva lehetnek jelen, lehetnek szabad savak vagy valamilyen gyógyászatilag alkalmazható kationnal, így kalciummal vagy nátriummal képzett sók.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény (b) komponense valamilyen gyógyászatilag hatásos szer, amely általában lipofil és amely előnyösen oldható a zsírsavban. Természetesen nem szükséges, hogy a hatóanyag minden körülmények között teljesen oldható legyen a zsírsavban; sőt előnyös, ha csak annyira oldódik benne, hogy a gyógyszerkészítmény könnyen elkészíthető legyen. A feloldott mennyiség általában jó, ha azonos a hatásos dózissal. Előnyös ha a hatóanyag jól oldódó formában van jelen a zsírsav hordozóban. Általában a hatóanyag előnyösen bázis formában van jelen, de a hatóanyag só formája sincs kizárva az alkalmazhatóságból. Bizonyos körülmények között lehetséges, hogy a hatóanyaggal és a zsírsavval zsírsav só, észtert, amidot vagy más vegyületet képezünk. A találmány szerinti gyógyszerkészítményben különböző gyógyászatilag hatásos anyagok keverékei is alkalmazhatók.

Egy gyógyszer lipofiltsága oktanol/víz megoszlási koefficiensével jellemezhető, amely megközelítőleg arányos a gyógyszer membrán-permeabilitásával. A legalább 2-es log p érték általában azt jelzi, hogy a gyógyszer eléggé hidrofób vagy lipofil ahhoz,

hogy szignifikánsan megcélozza a test hidrofób központi idegrendszeri részét.

A nagymértékű máji first-pass kiürülésnek és metabolizmusnak kitett gyógyszerekből általában elkészíthetők a találmány szerinti gyógyszerkészítmények, feltéve, ha összeférhető fizikai formában állnak rendelkezésre. Különösen előnyös gyógyszerkészítmények azok, amelyekben kardiovaszkuláris szerek, így propranolol, metoprolol, timalol, verapamil és diltiazem vannak jelen hatóanyagként szabad bázis formájában. Más gyógyszerek is előnyösek lehetnek, így nifedipin, nitrendipin, felodipin és nimodipin.

Egyéb, a találmány szerinti gyógyszerkészítmény előállításához alkalmas gyógyszerek a következők, a teljesség igénye nélkül: labetolol, nicardepin, oxipentifillin, oxprenolol, adrenalin, dopamin, fenoterol, ibopamin (SKF 100168), orciprenalin, fenileprin, pinitrol, ritodrin, salbutamol, terbutalin, fenoldopam (SKF 82526), imipramin és trimipramin.

Általában a találmány szerinti gyógyszerkészítményekben hatóanyagként kalcium csatorna antagonisták,  $\beta$ -blokkolók,  $\beta^2$ -agonisták (főként a salbutamol) és triciklusos antidepresszánsok alkalmazhatók.

A gyógyászatilag aktív hatóanyagok lehetnek valamilyen pro-drug formában is. Ilyen pro-drug formák lehetnek például a zsírsav és a hatóanyag reakciójával létrejött észterek és amidok. Ez a reakció végbemehet a gyógyszerkészítmény előállítása előtt és után egyaránt. Észter akkor képződhet, ha a hatóanyag megfelelő hidroxil-csoporttal rendelkezik; amid akkor jön létre, ha a hatóanyagnak megfelelő primer vagy szekunder amin csoportja van.

Amint az előzőekben említettük, a 12-24 szénatomos zsírsav nagy része nem-nyujtott (és rendszerint gyors) hatóanyagleadású, nem-parenterális (általában orális) beadás céljára alkalmas módon formulázott; és a 12-24 szénatomos zsírsav egy része és a gyógyászatilag aktív hatóanyagoknak is legalább egy része (bizonyos esetekben az egész) nyujtott hatóanyagleadású, nem-parenterális (általában orális) beadás céljára alkalmas módon formulázott.

A feltételezések szerint a közönségesen formulázott gyógyszerkészítmények vagy a nyujtott hatásúként formulázott gyógyszerkészítmények hatóanyagai a legmegfelelőbbek a találmány szerinti gyógyszerkészítmények céljára, mivel az így formulázott gyógyszerek esnek át a maximális metabolizmuson a májon való áthaladáskor. Ennek oka az, hogy a májba alacsony koncentrációban jutnak, így a metabolikus pályák telítetlenek. Az abszorpciónak a limfatikus (nyiroki) abszorpciós pályára való terelése ezért lényegesen megnöveli a biológiai hasznosulást.

A "nyujtott hatóanyagleadás" kifejezés jól ismert a szakemberek számára. Általában akkor tekinthető egy gyógyászatilag aktív anyag nyujtott hatóanyagleadásúnak ha a hatóanyag felszabadulása egy legalább 30 perces perióduson túl vagy belül történik meg, előnyösen ez legalább 1, 2, 5 vagy még több órás periódus. Egy nyujtott hatóanyagleadású készítmény lehet - de nem szükséges okvetlenül - késleltetett hatású készítmény.

A 12-24 szénatomos zsírsav nem-nyujtott hatóanyagleadású része eredeti formában, vagyis valamilyen egyszerű készítmény formájában lehet jelen. Ha gyógyhatású hatóanyag van benne, akkor azt keverhetjük vagy előnyösebben feloldjuk a 12-24 szénatomos zsírsavban. Bár nincs különösebb oka a bonyolultabb formulázási

formák alkalmazásának, előnyösebb a legegyszerűbb készítmény forma alkalmazása.

A zsírsav és a hatóanyag aránya ebben a nem-nyujtott hatóanyagleadású fázisban készítményenként változó. Általában a zsírsav és a hatóanyag tömegaránya a 10:1-0,1:1, előnyösen az 5:1-1:1 tartományban van.

A 12-24 szénatomos zsírsavat és a hatóanyag egy részét (vagy szükség esetén a hatóanyag egészét) nyujtott hatóanyagleadású készítményekhez alkalmas módon formulázzuk. Sokféle, erre a célra alkalmas formulázási forma ismeretes. A komponens(ek)t granulálhatjuk, például cellulóz-származékok (például hidroxipropil-cellulóz) vagy gumik alkalmazásával; a granulálási technológiák ismeretesek az irodalomban. A granulátumokat ezután valamilyen nyujtott hatóanyagleadást biztosító bevonattal, így etil-cellulózzal vonhatjuk be. A bevont granulátumokat ezután diszpergálhatjuk a készítmény nem-nyujtott hatóanyagleadású részében.

A nyujtott hatóanyagbeadású készítményekhez a komponens(ek)et szétesésre képes és/vagy (fiziológias hőmérsékleteken) hőre lágyuló szilárd formában formulázhatjuk, ez többféle módon lehetséges. A komponenseket ez esetben egy vagy több gliceriddel vagy más, 37°C felett olvadó, fiziológiásan alkalmazható anyagokkal keverhetjük. Megfelelő gliceridek a di- és tri-gliceridek, így a különféle GELUCIRE vegyületek, amelyek hidrogénezett zsírsavészterek (A GELUCIRE név védjegy). Egyéb, megfelelő glicerid vegyületek például a LABRAFIL és PRECIROL márkanevű vegyületek. Előnyösek a 45°-7°C között állapotváltozási hőmérsékletű GELUCIRE vegyületek. Ilyenek például a következők:

GELUCIRE 50/02

GELUCIRE 54/02 (PRECILOL-ként is rendelkezésre áll)

GELUCIRE 62/05 és

GELUCIRE 64/02 (rendelkezésre áll PRECILOL WL 2155 néven is).

A GELUCIRE név után az első kétjegyű szám a folyékony/szilárd fázis közötti állapotváltozási hőmérsékletet jelenti °C-ban, a másik kétjegyű szám pedig a hidrofil/lipofil balansz (HLB) értéket jelenti). Előnyösek az alacsony - például 6 vagy 5 vagy ennél alacsonyabb - HLB értékű GELUCIRE vegyületek. Ezek a vegyületek amellet, hogy a legmegfelelőbb átváltozási hőmérsékletűek, a találmány szerinti gyógyszerkészítmények szempontjából a legmegfelelőbb víz-diszpergálhatósági tulajdonságokkal is rendelkeznek. Természetesen, az egyéb, nem ennyire előnyös GELUCIRE vegyületek is alkalmazhatók a találmány szerinti készítményekben nyújtott hatóanyagleadási sebességek módosító anyagaként.

A találmány szerinti készítményekben különféle segédanyagok alkalmazhatók. Például, felületaktív anyagok, amelyek segítik a komponensek ko-szolubilizálódását és csökkentik a kapszulázáskor bekövetkező levegőzárvány képződést. Emellet a felületaktív anyagok segíthetik a nyújtott hatóanyagleadású fázis szétesési tulajdonságait in vivo. Egyéb segédanyagok lehetnek a fluidizáló és/vagy sűrítő szerek. Mindkét célra sikeresen alkalmazható az AEROSIL márkanevű szilícium-dioxid készítmény, például az AEROSIL 200.

Egy másik módszer a komponens(ek) nyújtott hatóanyagleadási céljára való fordmulázására valamilyen tixotróp anyag alkalmazá-

sa. Ezek az anyagok folyadékok módjára viselkednek, ha nyíróerők hatásának tesszük ki őket - azaz, keverés vagy szivattyúzás közben - de nem-folyó gélekké alakulnak, ha a nyíróerő megszűnik. A hőre lágyuló adalékanyagokhoz hasonlóan, a tixotróp adalékanyagok is jól megfelelnek a kemény zselatínos kapszulázási technológia céljaira. Megfelelő tixotróp adalékanyagok a kolloid szilícium-dioxid (ilyen a fent említett AEROSIL 200 készítmény), valamint az etil-cellulóz, amelyet szintén említettünk már mint nyújtott hatóanyagleadású bevonó anyagot.

A tixotróp anyagot a találmány szerinti készítményben összekeverjük a komponen(ek)kel.

A készítményekben lehetnek még gél promoterek és diszpergálási segédanyagok. A gél promoterként és diszpergálási segédanyagként egyaránt hatásos glikolok, így polietilén-glikol (például PEG 400) alkalmazása előnyös. Nem-ionos felületaktív anyagok, így például a 12-24 vagy 14-16 HLB értékű polietoxilezett, adott esetben hidrogénezett ricinusolaj is alkalmazható.

A gél összetétel elég széles határok között változat. A következő faktorok hatnak a fizikai tulajdonságokra:

i) 1-2% glikol, így PEG 400 elegendő a megfelelő diszperziós tulajdonságú szilárd gél előállításához. Glikol nélkül a készítmény viszkózus olajszerű és a diszperzió nem olyan kedvező.

ii) Az AEROSIL vagy hasonló más komponens mennyiségének 10%-ig való növelése biztosítja a szilárd gélnél kb. 6%-nál kapható látszólagos optimumot anélkül, hogy hátrányosan hatna a diszperzióra. Azonban a nagy mennyiségű AEROSIL-t tartalmazó gélek rideg természete feldolgozási problémákat eredményezhet.

iii) A gyógyászatiilag aktív hatóanyag koncentrációjának - például a propranololnak - 20% fölé való emelése a gél lágyulását okozhatja, azaz rontja a szerkezetet. A diszperziós viselkedésre szintén fordítottan hathat. Ilyen módon előnyös a hatóanyag koncentrációját 20% alatt tartani (tömeg/tömeg).

Amint a nem-nyujtott hatóanyagleadású fázis esetében is, a zsírsavnak a hatóanyaghoz viszonyított aránya a nyujtott hatóanyagleadású fázisban is készítményenként változik. Általában a zsírsavnak a hatóanyaghoz viszonyított tömegaránya a 10:1-0,1:1, előnyösen 5:1-1:1 tartományban lehet.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények kemény vagy lágy zselatin kapszulákba tölthetők. Előnyösek a kemény zselatin kapszulák. Amikor kemény zselatin kapszulákat alkalmazunk és a gyógyszerkeverék, amelyet beléjük akarunk tölteni, egy vagy több felületaktív anyagot tartalmaz, meg kell előzni a kemény zselatin kapszula héj eltöredezését, megfelelő adalékanyag hozzáadásával, ilyen adalékanyagot ismertet például a WO-A-9102520 számú szabadalmi leírás.

Más adalékanyag jelenlétére nincs szükség, bár bizonyos esetekben egy vagy több antioxidánsnak a keverékhez való adásával megvédhetők a zsírsavban lévő telítetlen kettős kötések. Ilyen célra megfelelő antioxidánsok a d- $\alpha$ -tocopherol, dl- $\alpha$ -tocopherol, butilezett hidroxitoluol (BHL) és butilezett-hidroxianizol (BHA). Az antioxidánsokat egymagukban vagy keverékeik formájában egyaránt alkalmazhatjuk.

Adott esetben felületaktív anyagokat is alkalmazhatunk. Megfelelő felületaktív anyagok az ionos vagy nem-ionos felületaktív anyagok, de általában epesavak vagy sóik nem alkalmazha-

tók. Előnyös a nem-ionos felületaktív anyagok alkalmazása. A megfelelő HLB tartomány felületaktív anyagoknál 0-20, előnyösen 6-18, általában pedig 10-18 értékek között van. Az egymagukban vagy egymással kombinálva alkalmazható felületaktív anyagok a polioxietilén--szorbit-zsírsavészterek (például poliszorbát 80, poliszorbát 60, poliszorbát 40, poliszorbát 20), a polioxietilén-stearátok (például polioxi-40 stearát) és a polioxietilén, adott esetben hidrogénezett ricinusolaj-származékok, mint amilyen a CREMOPHOR RH40 és EL termékek.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen gyakorlatilag nem-vizes alapúak, azaz, vizet nem adunk hozzájuk. Valamennyi víz az alkalmazott adalékanyagokban lehet jelen. Természetesen nem minden alkalmazási forma esetén előnyösek a vízmentes formulációk.

A találmány szerinti gyógyszerformák bélben oldódóak lehetnek, amikor is valamilyen enterális bevonat megvédi őket a gyomorban való feloldódástól. Erre a célra bármilyen ismert védelmi módszer alkalmazható. A készítményt tartalmazó kapszulákat például bevonhatjuk valamilyen enterális bevonattal, így hidroxipropil-metilcellulóz-ftaláttal vagy a Pharma-Vinci P/S közös bevonási eljárással.

A találmány szerinti készítményeket úgy formulázzuk, hogy bizonyos faktorokkal elősegítsük a lipofil gyógyszerek limfatikus rendszeren keresztül való abszorpcióját. Először is a lipofil gyógyszer belső lényege, lipid rendszerekben való nagyobb oldékonysága egy hajlamot jelent a limfatikus rendszeren keresztül való abszorpcióra. Másodsor, hasonlóképpen a hosszúláncú zsírsavak is főként a gasztrointesztinális traktusból a limfatikus

rendszerbe abszrobeálódnak. Végezetül legfontosabb, hogy a telítetlen zsírsavaknak - beleértve az olajsavat és linolénsavat - fontos biokémiai tulajdonsága a hormonhoz hasonló viselkedés és az, hogy megindítják a chylomikronoknak az enterocytákból való kiválasztódását és elősegítik a nyirok képződést. Így, a találmány szerinti gyógyszerkészítmények feltételezéseink szerint a következő módon hatnak: a zsírsav és a lipid-oldható gyógyszer egy megfelelő dózisformában szabadul fel és az enterocyták segítségével a gasztrointesztinális traktus környékéről abszorbeálódik. A gyógyszer lipofil természetének köszönhetően van egy belső tendenciája a lipiddként való viselkedésnek és ez megfelel az enterocyták általi lymphatikus kiválasztódás követelményeinek. Az olajsav vagy más zsírsav jelenléte bőséges anyagot szolgáltat a trigliceridek szintéziséhez. Az a feltételezés, hogy ebben a szakaszban a gyógyszer kapcsolódik vagy beépül a nyirok számára vonzó lipoproteinekbe. Sőt, a zsírsav, így az olajsav, ezután biokémiai messengerként hat, beindítva a lymphatikus rendszerbe való chylomikron szállítást. A gyógyszer ennek következtében a nyirokrendszeren keresztül közvetlenül a nagyvérköri keringésbe kerül, a máj elkerülésével.

A molekuláris szintű lipoprotein metabolizmus szabályozása még nem eléggé tisztázott. Főként az étrendbeli zsírsavak szerepe ismeretlen a chylomikronok, igen alacsony sűrűségű lipoproteinek, alacsony sűrűségű lipoproteinek és magas sűrűségű lipoproteinek szintézisének és kiválasztódásának szabályozásában. A májra és bélre vonatkozóan in vitro modellek használatosak, ahol HepG2 és CaCo-2 sejtvonalak megfelelő kultúrákban való szaporításával elemzik ezeket a metabolikus folyamatokat.

Pullinger és társai (J. Lipid Research 1989, 30 1065-77), Moberley és társai (Biochem. Biophys. Acta 1990, 1042 70-80) és Dashti és társai (J. Lipid Research 1990, 31 113-123) kimutatták, hogy az olajsav elősegíti az apolipoprotein B (apoB) szintézisét és HepG2 és CaCO-2 sejtek általi kiválasztódását. Moberley és társai szerint az olajsav hatása sejt kultúrában dóziszfüggő, 1 mM kezdeti koncentrációig.

Green és Hadgraft (International J. Pharmaceutics 1987 37 251-255) egy mesterséges membrán rendszert használt annak kimutatására, hogy az olajsav megkönnyítette a kationos gyógyszerek, így metoprolol, oxprenolol, valamint propranolol ionpáros mechanizmussal történő abszorpcióját. Simpson és társai (Biochem. Biophys Acta 1988 941 39-47) szintén kimutatták az olajsav felszívódás elősegítő hatását.

Más vizsgálatok azt bizonyították, hogy az olajsav  $H^+$  ionforrásként képes hatni, amely elősegíti intracelluláris szakaszok megsavasodását (Wrigglesworth és társai, Biochem. J. 1990 270 109-118).

Valószínű, hogy a találmányban alkalmazott zsírsavak, így az olajsav hormonhoz hasonló hatásúak, megindítva a chylomikronoknak és más lipoproteineknek a gasztrointesztinális szakasz körüli abszorptív sejtek általi szintézisét és kiválasztódását.

Továbbá, a zsírsav jelenléte szoros kapcsolatban a gasztrointesztinális traktust körülvevő sejtek membránjaival megkönnyíti a gyógyászatilag hatásos bázisok abszorpcióját egy ionpár-képző effektus által. Ez az effektus fontossá teszi a szabad bázis alkalmazását, mivel ez lehetővé teszi a ko-oldódást a dózisformában, szoros összefüggésben a dózisformából való kioldódással és

fokozza az olajsav ionpárképző hatását a membránál. Megjegyezzük, hogy a találmány szerinti készítmények hatékonysága nem függ ezektől a hipotézisektől.

A gyógyszer bázisformák jól oldódnak telítetlen zsírsavakban, így olajsavban és linolénsavban, valamint dokozohexánsavban.

A találmány szerinti készítmények a májon belüli first-pass metabolizmust kiküszöbölő hatásuk következtében lehetővé teszik a beadott dózis 50%-al való csökkentést. Ez a jelentős dózis-csökkentés úgy lehetséges, hogy közben a gyógyszer terápiás szintek megmaradnak a nagyvérkörben. Sőt, a nagyvérkörben jelenlévő gyógyszer szintek a találmány szerinti készítmények beadása után kevésbé változnak, mint a szokásos gyógyszerkészítmények beadása után. Valószínű, hogy a pácienseknél a megjósolhatóbb szervezeti reakció biztosabb terápiás hatékonyságot eredményez. Ezáltal a betegek tünetei gyorsabban ellenőrizhetőek lesznek, kevesebb mellékhatással és toxicitási kockázattal.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények ismert módon állíthatók elő.

A találmány oltalmi körébe tartozik a találmány szerinti gyógyszerkészítmény előállítási eljárása is olyan módon, hogy nem-nyujtott hatású és nyujtott hatású fázisokat állítunk elő - ahol a nem-nyujtott hatású fázis egy rész 12-24 szénatomos zsírsavat tartalmaz és ahol a nyujtott hatású fázis egy rész 12-24 szénatomos zsírsavat és legalább egy rész gyógyászati lag aktív hatóanyagot tartalmaz - majd a nem-nyujtott hatású és a nyujtott hatású fázisokat összeformulázzuk.

Egy előnyös megvalósítási módja a találmányi gondolatnak, hogy a gyógyhatási anyagot a zsírsavban feloldjuk. Ehhez az

alkalmazott vegyület természetétől függően szükséges vagy kívánatos lehet hőhatás alkalmazása. Ha nincs semmi feloldatlan részecske, akkor az tiszta oldat jelenlétét jelzi.

A találmány oltalmi körébe tartozik a találmány szerinti készítmény gyógyszerként való alkalmazása olyan betegségek kezelésére, amelyekre az alkalmazott hatóanyag hat. Ilyen betegségek a kardiovaszkuláris betegségek és a gyógyhatású anyag valamilyen kardiovaszkuláris szer.

A találmányt az alábbi példák szemléltetik, a teljesség igénye nélkül. Az arányok tömeg/tömeg arányokat jelentenek, hacsak más jelzés nincs.

#### 1. példa

Az alább következő példa egy nyújtott hatóanyagleadású rendszert mutat be, amelybe egy gyors hatóanyagleadású és lassú hatóanyagleadású komponens van beépítve. A lassú hatóanyagleadású komponens egy hőre lágyuló hordozóanyag. Ezek az anyagok hő hatására olvadnak, így lehetővé teszik a közönséges keverési és a fluid töltésnél használt szivattyúzási technológia alkalmazását.

#### A. Lassú hatóanyagleadású komponens

<u>Anyag/mennyiség</u>		<u>mg/kapszula</u>
Olajsav B.P.	40.0 g	100.7
GELUCIRE 650/02	37.5 g	93.3
CREMAPHOR RH40	11.0 g	27.2
Propranolol	16.0 g	40.0
AEROSIL 200	4.8 g	10.0

Az olajsavat, GELUCIRE-t és CREMAPHOR-t 50-55°C-ra melegítjük, így tiszta oldatot kapunk. Ehhez hozzáadjuk keverés közben a propranolol bázist, miközben a keverési hőmérsékletet 50°C-on tartjuk, amíg a propranolol bázis teljesen fel nem oldódik. Végül keverés közben hozzáadjuk az AEROSIL-t. Az így kapott 274 mg keveréket 1-es méretű kemény zselatin kapszulákba töltjük forrón, majd hűtés közben hagyjuk megszilárdulni.

B. Gyors hatóanyagleadású komponens

<u>Anyag/Mennyiség</u>		<u>mg/kapszula</u>
Olajsav B.P.	43.4 g	108.5
Propranolol bázis	16.0 g	40.0
D-alfa-Tocopherol	0.6 g	1.5

Az olajsavat és a d-alfa-tocopherolt keverés közben 45-50°C-ra melegítjük. Ehhez hozzáadjuk a propranololt és keverés közben feloldjuk benne. Az így kapott 154 mg keveréket hozzáadjuk az előbb kapott kemény zselatin kapszulákhoz. Az egyesített összes dózis kapszulánként 80 mg propranolol. A kapszulákat, amelyek a nyújtott hatóanyagleadású keveréket tartalmazzák, bevonjuk a folyékony gyors hatóanyagleadású komponenssel. (A töltési súlyoknál van egy kis gyártási szórás.)

C. Enterális bevonat előállítása

A nyújtott hatóanyagleadású kapszulákat enterális bevonattal látjuk el, az alábbiak szerint.

A gyomorsav hatásától megvéendő, és a hatóanyagnak a dudéumban való kioldódását késleltetendő a kemény zselatin kapszulát enterális bevonattal látjuk el.

Enterális bevonó anyagként hidroxipropil-metilcellulóz ftalátot (HP55, Shin-Etsu) alkalmazunk, a következő oldat felhasználásával. A kapszulák tartalmát egy LICAPS<sup>R</sup> (Capsugel) teszt segédanyag segítségével légmentesen lezárjuk.

Az enterális bevonó oldat tartalma:

HP55	6.0%
Etanol	87.5%
Tisztított víz	9.5%

Az enterális bevonó oldatot UNIGLATT fluidágyas rendszerrel visszük fel.

## 2. példa

### Oldódási vizsgálatok

A készítmények diszperziós viselkedésének kiértékelését USP XXII szerinti oldódási teszt segítségével végeztük. A teszt tabletták és kapszulák oldódási viselkedésének kiértékelésére szolgál. A tesztben a mintákat olyan környezeti hatásoknak tesszük ki, mint az a bélben van. 5 órás diszperziót tekintettünk kielégítő hatóanyagleadási időnek a vizsgált minták esetében. Ez arra alapul, hogy a limfatikus abszorpció főként a vékonybélben történik meg. Az USP XXII (2. berendezés) szerinti oldódásvizsgáló berendezést használtuk sorsens foszfát pufferrel (pH =

6.8), amely 0.2% nátrium-kolátot és 0.1% nátrium-dezoxikolátot tartalmaz, 37°C-ra beállítva. Minden oldódásvizsgáló edénybe 900 ml puffert adagoltunk, a lapát forgási sebesség 75 fordulat/perc. A lapát magasságát úgy választottuk meg, hogy a lap felső éle szintben legyen a folyadék felszínével.

A vizsgálati mintát becsöpögtettük az oldó közegbe és megindítottuk a lapát forgását. A vizsgálati mintát a vizsgálat alatt hagytuk szabadon lebegni a folyadék felszínén. Minden kívánt időpontban kivettünk egy 5 ml-es alikvot részt az oldó közegből és 5 ml friss pufferoldattal helyettesítettük. A kivett alikvot mintát 5 ml metanollal hígítottuk és a kapott oldatot átengedtük egy 0.8  $\mu$ M-os membránfilteren (Sartorius, Minisart NML), mielőtt meghatároztuk az abszorbanciát 290 nm-nél. A méréshez UV fényes spektrofotométert használtunk. Az oldó közegben a propranolol koncentrációt egy előre meghatározott kalibrációs görbe segítségével számítottuk ki.

Oldódási vizsgálat az 1. példa szerinti készítmény esetén

Idő (óra)	% -os propranolol kioldódás	
	pH 1.2	pH 6.8
0	0	0
0.5	0	42
1.0	0	60
2.0	0	75
3.0	N.D.	80
4.0	N.D.	87
5.0	N.D.	96

Az értékek hat mérés átlagai;

N.D. = nem meghatározott

A vizsgálat 5 órán belül teljes gyógyszer kioldódást mutatott. Ezt a készítmény olajos komponensének kezdeti gyors hatóanyagleadásával, majd a viaszos matrix fokozatos szétesésével érjük el. A propranolol széteséssel való kioldódása fontos, mert ez biztosítja, hogy az olajsav a gasztrointesztinális traktusban szimultán szabaduljon fel a propranolollal, ezáltal biztosítva a nyirokrendszeren keresztül való felszívódást. A pH = 1.2 értéknél végzett oldódási vizsgálatok azt jelzik, hogy a kapszulák esetében alkalmazott enterális bevonat érintetlen marad az alkalmazott 2 órás vizsgálati idő alatt.

3. példa

A következő keveréket állítjuk elő:

Olajsav B.P.	73%
Propranolol bázis	20%
Aerosil 200	6%
Peg 400	1%

A gélt úgy állítjuk elő, hogy a propranolol bázist olajsavban és PEG 400-ban 50°C-on feloldjuk. Ezután az Erosil-t adjuk hozzá, amíg homogén gélt nem kapunk.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerkészítmény, azzal j e l l e m e z v e, hogy
  - a) valamilyen 12-24 szénatomos zsírsavat; és
  - b) valamilyen gyógyászatilag hatásos anyagot tartalmaz, ahol a 12-24 szénatomos zsírsav egy része nem-nyujtott hatóanyagleadású nem-parenterális készítményként formulázott és ahol a 12-24 szénatomos zsírsav egy része és a gyógyászatilag hatásos anyagnak legalább egy része nyujtott hatóanyagleadású nem-parenterális készítményként formulázott.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy zsírsavként olajsavat és/vagy linolénsavat tartalmaz.
3. Az 1-2. igénypontok szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a gyógyászatilag hatásos anyag bázis formában van jelen.
4. Az 1., 2. vagy 3. igénypontok szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy gyógyászatilag hatásos anyagként valamilyen kardiovaszkuláris szert tartalmaz.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy gyógyászatilag hatásos anyagként propranololt, verapamilt, nifedipint, diltiazemet, metoprololt, nicardipint és/vagy labetololt tartalmaz.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a gyógyászatilag hatásos anyag egy

része nem-nyujtott hatóanyagleadásúként, egy része pedig nyujtott hatóanyagleadásúként formulázott.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a nyujtott hatóanyagleadású jellemzőket szétesésre képes és/vagy hőre lágyuló anyag kozzáadása biztosítja.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerkészítmény valamilyen antioxidánst tartalmaz.

9. Az 1. vagy 3. igénypontok szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az valamilyen felületaktív anyagot tartalmaz.

10. A 2. vagy 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy felületaktív anyagként poliszorbát 80-at és/vagy POE-40 stearátot tartalmaz.

11. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az gyakorlatilag nem-vizes alapú.

12. Eljárás az 1-11. igénypontok szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy olyan nem-nyujtott hatóanyagleadású és nyujtott hatóanyagleadású fázisokat állítunk elő, ahol a nem-nyujtott hatóanyagleadású fázis valamilyen 12-24 szénatomos zsírsav egy részét és ahol a nyujtott hatóanyagleadású fázis valamilyen 12-24 szénatomos zsírsav egy részét és a hatóanyagnak legalább egy részét tartalmazza és a nem-nyujtott hatóanyagleadású és nyujtott hatóanyagleadású fázisokat összeformulázzuk.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot feloldjuk a zsírsavban.

14. Az 1-13. igénypontok szerinti gyógyszerkészítmény gyógyszerként való alkalmazása olyan betegség vagy állapot kezelésére, amelyre nézve a hatóanyag hatásos.

A meghatalmazott

  
**Somlai Mária**  
szabadalmi ügyvivő  
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda tagja  
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.  
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

rajz melléklet

Veszáros Katalin