

4611D

Paroxetin-mezilátot tartalmazó gyógyszer-tabletta

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya egy tablettáformában elkészített gyógyászati készítmény, amely olyan paroxetin-metánszulfonátot tartalmaz, amelynek oldódási sebessége legalább 90 % 30 perc alatt, a US Pharmacopoeia szerint keverőlapátos készülékkel mérve. A készítmény előnye, hogy nem tartalmaz vízzoldható és/vagy hidrofil hígítószer.

A találmány további tárgya kalcium-hidrogén-foszfát alkalmazása a paroxetin-metánszulfonát oldódási sebességének javítására és keserű ízének elfedezésére.

Szűcs-é

Jellemző leírás

P0600237

4611D

A2

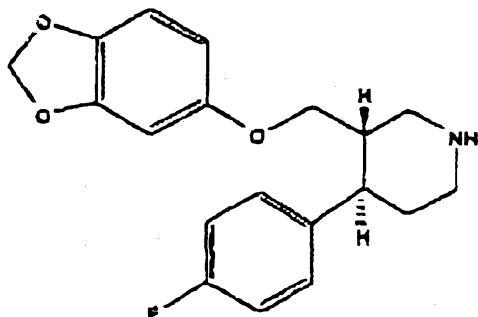
31783

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Paroxetin-mezilátot tartalmazó gyógyszertabletta

A találmány az antidepresszáns hatású vegyület, a paroxetin orális beadására szolgáló új és előnyös készítményeire vonatkozik.

Gyógyászati lag aktív, antidepresszáns tulajdonságokkal rendelkező vegyületeket írnak le az US 4 007 196 számú szabadalmi leírásban. Ezek közül az egyik különösen fontos vegyület a paroxetin, a (-)-transz-4-(4'-fluor-fenil)-3-(3',4'-metiléndioxi-fenoxi-metil)-piperidin, amelynek képlete



Az orvosi gyakorlatban jelenleg a paroxetint olyan gyógyszer előállítására használják, amely szelektív szerotonin-újrufelvételt gátló aktivitással rendelkezik és hatásos szer a depresszió különböző fajtáinak kezelésében. A forgalomba hozott gyógyszerekben, mint például a Paxil® vagy a Seroxat® néven forgalmazott, orális szedésre szolgáló tablettákban a paroxetin hidroklorid-hemihidrát formájában van jelen. A paroxetin-hidroklorid-hemihidrátot az EP 223 403 számú szabadalmi leírásban ismertetik, ez a paroxetin stabil, kristályos savaddíciós sója, amely alkalmas a paroxetin orálisan beadható formáinak, például tablettának az előállítására.

A paroxetin egy másik savaddíciós sója, amely orális beadásra szolgáló tabletták adagolási formák előállítására alkalmas, a paroxetin-metán-szulfonát (mezilát). Ezt a vegyületet a WO 98/56787 számon nyilvánosságra hozott nemzetközi bejelentésben írták le. Ennek a vegyületnek számos szempontból kedvezőbbek a tulajdonságai, mint a jelenleg forgalmazott paroxetin-hidroklorid-hemihidrátoknak.

Számos, a paroxetin-mezilát orális beadására szolgáló gyógyszer-készítményt ajánlottak már az irodalomban. A DE 199 18 588 számú szabadalmi leírásban egy paroxetin-mezilátot tartalmazó tabletták készítményt írnak le. Ez a készítmény hígítószerként dikalcium-foszfát-dihidrátot, szétesést elősegítő anyagként nátrium-keményítő-glikolátot és kenőanyagként magnézium-sztearátot is tartalmaz. A felsorolt összetevőkből készített tabletták paramétereiről és gyógyászati hasznosságáról (stabilitás stb.) semmit nem tudunk.

A paroxetin-mezilát más, kísérleti tablettakészítményeit a CH 690 024 számú szabadalmi leírásban ismertetik. Ebben a dokumentumban azt írják le, hogy a DE 199 18 588 számú szabadalmi leírásból ismert készítmények oldódási sebessége nagyon kedvezőtlen (15 perc múlva 27 %, illetve 30 perc múlva 59 %, a US Pharmacopoeia (USP) keverőlapátos berendezésével mérve, 0,1 M sósav alkalmazásával). A CH 690 024 számú szabadalmi leírás szerint a paroxetin-mezilátot tartalmazó készítmények oldódási sebessége jelentősen javítható vízben oldódó, szénhidrát-alapú hígítószeresekkel, szemben a kétbázisú kalcium-

foszfát-dihidrát alapúakkal. Az elkészített tabletták fizikai paramétereiről és stabilitásáról nem számoltak be.

Az irodalomból ismert készítmények csak kísérleti készítményeket jelentenek, amelyeket nem vetettek alá azoknak a szükséges vizsgálatoknak, amelyek alapul szolgálhatnának a gyógyászatban való tényleges alkalmazhatóságuk elfogadásának. Következésképpen máig nem ismert, milyennek kell lennie a paroxetin-mezilát orális beadásra szolgáló, elfogadható adagolási egységének, milyen legyen egy ilyen adagolási egység tömege és mérete, milyenek legyenek az alapvető fizikai paraméterei és hogyan kell az adagolási egységeket megfelelően csomagolni és szállítani, hogy a beteg azonnal használni tudja a készítményt. Az eddig nyilvánosságra hozott készítmények egyikéről sem mutatták be, hogy az megfelel a gyógyászati készítmények forgalmazását és használatát engedélyező hatóságok követelményeinek.

További probléma az eddig ismert készítményeknél a keserű íz, amit a paroxetin-mezilát hatóanyag okoz.

A találmány célja, hogy gyógyszerkészítmény adagolási egységeket biztosítson a paroxetin tablettá formájában történő, orális beadására, amely adagolási egységek hatóanyagként paroxetin-mezilátot tartalmaznak, jobb az oldódási sebességük és nem tartalmaznak vízzoldható hígítószereszt.

A találmány célja továbbá, hogy paroxetin-mezilátot tartalmazó, elfogadható ízű adagolási egységeket biztosítson.

Ezeket a célokat az igénypontokban meghatározott készítményekkel és felhasználásokkal érjük el.

Meglepődve tapasztaltuk, hogy a paroxetin-mezilátot tartalmazó készítmények oldódási sebessége vízzoldható, szénhidrát-alapú hígítószereszek nélkül is javítható a vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát hígítószereszként történő alkalmazásával. Továbbá azt tapasztaltuk, hogy a vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát elfedi a paroxetin-mezilát keserű ízét.

A találmány szerinti készítmények 1-200 mg, előnyösen 5-100 mg, különösen 10-50 mg paroxetin-mezilátot tartalmaznak (a szabad bázisra számítva), például 10, 20, 30, 40 vagy 50 mg-ot egyszeri adagolási egységenként.

Az paroxetin-mezilát hatóanyagot kristályos vagy nem kristályos formában alkalmazhatjuk, amint azt a WO 98/56787 számon nyilvánosságra hozott nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírják.

A készítmények továbbá vízmentes kalcium-hidrogén-foszfátot tartalmaznak, amely javítja a találmány szerinti készítmények oldódási sebességét és elfedi a hatóanyag keserű ízét is. A vízmentes kalcium-foszfát 70-90 tömeg%, előnyösen 80-88 tömeg%, a legelőnyösebben legalább 86 tömeg% mennyiségben van jelen a készítményben.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak továbbá legalább egy szétesést elősegítő anyagot, például alginsavat, keményítőt, nátrium-lauril-szulfátot, kolloidális szilícium-dioxidot, kroszpovidont vagy nátrium-keményítő-glikolátot, az utóbbi a legelőnyösebb. A szétesést elősegítő anyag 0,5-5 tömeg% mennyiségben van jelen, előnyösen 1-2 tömeg% mennyiségben.

Szokásosan alkalmazott kenőanyagok és/vagy síkosító anyagok is lehetnek a találmány szerinti készítményekben. A találmány szerinti készítmények kenőanyagként magnézium-sztearátot tartalmaznak 1-3 tömeg% mennyiségben.

Más, szokásosan alkalmazott segédanyagok, például színezőanyagok, kötőanyagok vagy felületaktív anyagok is jelen lehetnek a készítményekben.

A találmány legelőnyösebb kiviteli alakja szerint a készítményt tablettává alakítjuk, amely egy hatóanyagot tartalmazó magból és egy filmbevonatból áll. A találmány szerint bármilyen szokásosan használt filmbevonó anyag alkalmazható, előnyösek a vízben diszpergálható bevonóanyagok, például hidroxipropil-metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz vagy ezek keverékei.

Humán alkalmazásra a depresszió különböző formáinak és a hozzá kapcsolódó, paroxetinnel gyógyítható rendellenességek kezelésére a paroxetin-mezilát szükséges napi adagja egy átlagos felnőtt beteg esetén általában 5-80 mg paroxetin. Így a találmány szerinti tablettákat úgy terveztük meg, hogy egyetlen adag beadásával a legkényelmesebb adagolási séma teljesüljön. A gyakorlatban a kezelőorvos határozza meg azt az adagot, amely az adott betegnek a legalkalmasabb, a férfi/nő életkora és egyéni reakciója alapján. Azt gondoljuk, hogy a találmány szerinti adagolási formák lefedik az átlagos esetek legnagyobb

részét, de természetesen előfordulhatnak egyedi esetek, ahol nagyobb vagy kisebb adagokra van szükség. Ezért a találmány szerinti tablettákat előnyösen rovátkával látjuk el, hogy lehetőség legyen legalább két alegységre való feldarabolásukra vagy egyszerre több tabletta is bevehető legyen. A találmány szerinti tabletták méretét, alakját és tömegét úgy választjuk meg, hogy a beteg könnyedén lenyelhesse a tablettát. A tabletta alakja előnyösen kerek, átmérője pedig nem haladja meg a 13 mm-t (például a paroxetin-mezilátot tartalmazó 9 mm-es tabletta, 20 mg paroxetinnel egyenlő). Alternatívaként az ovális formájú tabletta is megfelelő. 6,5–7,3 % relatív paroxetin-mezilát-tartalom esetén például a 20 mg-os erősségű tabletta teljes tömege előnyösen körülbelül 348,7-385,5 mg. Azonban a találmány szerinti tabletták nem korlátozódnak az említett relatív paroxetin-mezilát-tartalomra.

Kereskedelmi forgalmazásra alkalmas tabletta elkészítéséhez a találmány szerint először nagy tömegben elkészítünk egy megfelelő szilárd tablettázó keveréket, amely paroxetin-mezilátot és inaktív vivőanyagokat tartalmaz. Ilyen keverék számos módszerrel előállítható.

Az első alkalmas módszer (nedves granuláló eljárás) szerint paroxetin-mezilátot, egy semleges hígítószerrel és/vagy más segédanyagokat granuláló oldószer (például víz) segítségével granulálunk, ekkor nedves granulák keletkeznek, amelyeket azután megszáritunk és átszítalunk, így granulátumot kapunk. A granulátum előkeveréket ezután egy szétesést elősegítő szerrel (mennyisége előnyösen a teljes tömeg 1-2 %-a), majd ezt követően egy kenőanyaggal (mennyisége előnyösen a teljes tömeg 1,5–2 %-a) keverjük össze a végső granulátum létrehozásához, amelyet ezután átszítalunk, hogy tablettázó keveréket kapjunk.

A második alkalmas módszer (száraz kompaktálási eljárás) olyan granuláló eljárás, ahol nem alkalmazunk granuláló oldószerrel a granulátum előkeverék elkészítéséhez.

A harmadik alkalmas módszer (közvetlen kompressziós eljárás) során egy lépésben összekeverjük a szilárd halmazállapotú hatóanyagot és az inaktív

összetevőket, így homogén keveréket kapunk, majd ezt a keveréket tablettákká komprimáljuk.

A fenti módszerek bármelyikével elkészített tabletták jelenti a végtermék tablettamagját; a tablettamag felszínét ezt követően előnyösen filmbevonattal vonjuk be. A gyártási eljárások mindegyikénél gondosan kell kiválasztani a vivőanyagokat és az eljárás körülményeit, amelyek segítségével biztosítható, hogy olyan tablettákat állítsunk elő, amelyeknek a kívánt hatóanyagtartalma és tömege egységes és megfelelő fizikai paraméterekkel rendelkeznek. Továbbá, a vivőanyagok és a tablettázási körülmények kiválasztásakor arra is figyelni kell, hogy olyan tablettát állítsunk elő, amely a kívánt kémiai és fizikai stabilitással rendelkezik. Különösen fontos, hogy megelőzzük a nem kívánatos reakciókat a paroxetin-mezilát és a vivőanyagok, a környezet páratartalma és az oxigén között. A kívánt minőségű és stabilitású tabletták sikeres előállításának kulcsszemponjtjai közé tartozik például a vivőanyagok természete (például kémiai reakcióképessége vagy higroszkópos tulajdonsága), a mikrokörnyezet pH-ja, a tablettamasszában a visszamaradó víztartalom, a hatóanyag részecskemérete, stb.

A találmány szerinti tabletták magja a fenti módszerek bármelyikével előállítható. A preformulációs vizsgálatok alapján a nedves granuláló eljárás az előnyös, mert biztosítja, hogy az elkészített tablettáknál a kívánt tömeg és hatóanyagtartalom egységes. Ami a vivőanyagokat illeti, az előnyös semleges hígítószer a vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, az előnyös szétesést elősegítő anyag a nátrium-keményítő-glikolát és az előnyös kenőanyag a magnézium-sztearát. A granuláláshoz az előnyös oldószer a víz.

Az előbbi módszerek bármelyikével elkészített paroxetin-mezilát-tabletták bevonása előnyös, mert így könnyebb a tablettát lenyelni, és a bevonat megvédi a tablettakészítményt a fizikai és kémiai behatásoktól. A találmány szerinti tabletták bevonására bármilyen alkalmas bevonóanyag megfelel, amely előnyösen vízben diszpergálható. Az ilyen anyag lehetővé teszi, hogy a gyomornedvek gyorsan kapcsolatba kerüljenek a tablettamaggal és ennek megfelelően a bevonóanyagnak csekély hatása van a hatóanyag kívánt felszabadulási sebességére.

A bevonás elvégezhető bármelyik szokásos bevonási eljárással, ilyen például a perforált tálcás bevonás, szárazbevonás, fluidágyas bevonás vagy hasonló. A bevonóanyagot vizes oldószerben diszpergáljuk, leszűrjük, majd felvisszük a tablettamagra. A bevonási eljárást akkor állítjuk le, amikor a tablettatömeg elméleti növekedését elértük. A bevonóanyaghoz adott esetben egy gyógyászatilag elfogadható színezőanyagot adhatunk, hogy az elkészített vagy felhasznált tablettának megfelelő vizuális jellegzetességet adjunk.

A találmány specifikus jellemzője, hogy a tablettá nem tartalmaz semmilyen közömbös, vízoldható vagy hidrofil hígítószereszt, különösen szénhidrát-szerkezetűt, amelyeket specifikusan felsoroltak a CH 690 024 számú szabadalmi leírásban. Amint azt az alábbiakban bemutatjuk, azok a tabletták, amelyek nem tartalmaznak ilyen hígítószereszt(ek)e)t, továbbra is megőrzik a kívánt felszabadulási sebességet, továbbá megfelelnek a fizikai és kémiai stabilitás gyógyászatilag szükséges feltételeinek.

Szilárd hígítószerként előnyös a vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát alkalmazása, különösen, ha a nedves granuláló eljárást alkalmazzuk, mert a kalcium-hidrogén-foszfát hatásosan elfedi a paroxetin-mezilát keserű ízét. A találmány szerinti tablettáknál – különösen azoknál, amelyeknek a relatív paroxetin-mezilát-tartalma 7,3 %-nál kevesebb a tablettá teljes tömegére számítva és amelyek legalább 86 % mennyiségű vízmentes kalcium-hidrogén-foszfátot tartalmaznak a tablettá teljes tömegére számítva – az organoleptikus vizsgálatokban nem figyeltek meg keserű ízt. Ilyent az irodalomban nem közöltek.

A találmány szerinti tabletták megfelelnek a European és a US Pharmacopoeia általános követelményeinek és feltételeinek és a gyógyászati termékek előállítását és forgalmazását szabályozó törvényi rendelkezésben megállapított minden követelményt teljesítenek. A tabletták megbízhatóan előállíthatók ipari méretekben.

A tablettá megfelelő keménysége biztosítja az előállított tablettamag kezelésének biztonságát és gazdaságosságát a bevonás és a csomagolás ezt követő lépéseiben. Azt tapasztaltuk, hogy a 30 N-nél nem kisebb keménység, amelyet standard gyógyszerészeti módszerrel mértünk (például a European

Pharmacopoeia 2.9.8 módszere), jelenti a megfelelő alsó határt ebben a vonatkozásban a paroxetin-mezilát-tartalmú tabletták esetén.

A vivőanyagok és a bevonat kiválasztása szintén befolyásolja a paroxetin-mezilát teljes felszabadulási sebességét a tablettamátrixból a lenyelés után. A felszabadulási sebesség ezt követően befolyásolja a paroxetin plazmakoncentrációját.

Figyelembe véve a kereskedelmi forgalomban kapható Seroxat® és Paxil® tabletták beadása után megfigyelhető paroxetin-plazmakoncentrációt, bebizonyosodott, hogy egy olyan paroxetin-mezilát tabletták, amely megfelel az alábbiakban ismertetett szétesési és oldódási tesztek határértékeinek, azonos adagoknál a paroxetin lényegében hasonló sebességgel és mértékben abszorbeálódik a humán testnedvekben, mint a hatóanyagként paroxetin-hidrokloridot tartalmazó, forgalomba hozott tabletták.

A találmány szerinti tabletták szétesési ideje 15 percnél kevesebb. A szétesési tesztet standardizált gyógyszerkönyvi módszerrel végezzük, például az Európai Pharmacopoeia 2.9.1 módszerével vagy a US Pharmacopoeia <701> módszerével (a két módszer lényegében egyenértékű).

A találmány szerinti tabletták olyan oldódási profilt mutatnak, amelyet az jellemez, hogy a tablettamátrixból 30 perc alatt a paroxetin-tartalom legalább 75 %-a felszabadul, amikor a meghatározást 0,1 M sósavban végezzük vagy szimulált gyomornedvben, egy standardizált gyógyszerkönyvi módszerrel, például ahogyan a US Pharmacopoeia <711> módszerben meghatározták, keverőlapátos berendezés használatával, egy előre kiválasztott sebesség mellett, például 50–100 rpm értéken. Az oldó közegben a paroxetin-tartalom bármilyen szokásos technikával meghatározható, amely elegendő szelektivitást és pontosságot biztosít. Ilyen technikák például az UV-spektrometria és a nagy teljesítményű folyadékkromatográfia.

Egy előnyös megvalósítási mód szerint a találmány szerinti tabletták olyan oldódási profilt mutatnak, amelyben 30 perc alatt a paroxetin-tartalomnak legalább a 90 %-a felszabadul, a fent megadott mérési körülmények között. Meglepődve tapasztaltuk, hogy a tablettakészítmény nem igényli vízzeloldható vagy hidrofíll

hígítószerke jelenlétét – különösen szénhidrátalapúakét – ahhoz, hogy ilyen oldódási profilt érjünk el, szemben a CH 690 024 számú szabadalmi leírásban nyilvánosságra hozott készítménnyel. Például az egyetlen szilárd hígítószerként vízmentes kalcium-foszfátot, szétesést elősegítő anyagként 2 %-nál kevesebb nátrium-keményítő-glikolátot és kenőanyagként 2 %-nál kevesebb magnézium-sztearátot tartalmazó tabletták esetén – különösen amelyek a tabletták teljes tömegére számítva 6,5–7,3 % paroxetin-mezilátot tartalmaznak – a tabletták keménysége nem kevesebb 30 N-nél és a szétesési idő nem hosszabb 15 percnél, az oldódási sebesség 30 perc alatt 91-98 %, a US Pharmacopoeia keverőlapátos berendezésével mérve, 0,1 M sósavban vagy szimulált gyomornedvben 60–80 rpm lapátsebességnél.

A találmány szerinti tabletták egy átlagos felnőtt betegnél, egyetlen orális adag bevétele után körülbelül 5 – körülbelül 7 órával adják a csúcsplazmaszintet. Ez a koncentrációprofil megfelelő terápiás választ biztosít a betegnek történő beadás után, vagyis a válasz hasonló az azonos hatáserősségű, kereskedelmi forgalomba hozott paroxetin-tartalmú tablettákéhoz.

A találmány szerinti tabletták humán gyógyításban lehetséges alkalmazhatóságát számos farmakokinetikai vizsgálat bizonyította, amelyekben kielégítő számú egészséges, önkéntes alany (férfi és nő) vett részt, és a kereskedelmi forgalomban kapható, hatóanyagként paroxetin-hidrokloridot tartalmazó tablettáival összehasonlítva. A vizsgálatokat a Good Clinical Practice (GCP) és a Helsinki Declaration alapelveinek megfelelően végeztük el. A GCP követelményei törvényes standardot biztosítanak, amely szerint értékelik és jóváhagyják az embereken végzett tesztelés eredményeit és ezt alapként használhatják egy adott gyógyszerkészítmény értékeléséhez a forgalomba hozatali engedélyeztetés folyamatában.

A találmány szerinti, paroxetin-mezilátot tartalmazó tabletták farmakokinetikai jellemzőit farmakokinetikai paraméterek statisztikai elemzésével állapítottuk meg, ezeket a paramétereket a tabletták bevitelét követően a vérplazmaszintek értékeiből nyertük egy véletlenszerű beválogatásos, kettős vak keresztpróbás vizsgálatban. Az elemzett paraméterek közé tartozott a paroxetin

maximális koncentrációja a vérmintában [$C_{\max}$, ng/ml mértékegységgel], az időtartam, amely alatt elérte a csúcskoncentrációt [$t_{\max}$, órákban mérve] és a vérben a paroxetin teljes koncentrációja ([AUC]). A plazmában a paroxetin koncentráció meghatározásához alkalmazott analitikai módszer – nagy teljesítményű folyadékkromatográfia, dupla tömegspektroszkópiával kombinálva (LC/MS/MS) – megfelelő érvényességű a jelenlegi standardok szerint.

A találmány szerinti, paroxetin-mezilát tabletták összes farmakokinetikai paramétere ($t_{\max}$, $C_{\max}$, AUC) megfelelt a kereskedelmi forgalomban kapható, hatóanyagként paroxetin-hidroklorid-hemihidrátot tartalmazó tabletták bioekvivalencia követelményeinek.

Egy kereskedelmi forgalomban kapható tablettának tárolás közben megfelelő stabilitásúnak kell lennie; eddig az irodalomban még nem közölték semmilyen, hatóanyagként paroxetin-mezilátot tartalmazó tabletta stabilitási paramétereit.

A találmány egy előnyös megvalósítási módja szerint a filmbevonatos paroxetin-mezilát tabletta gyógyászatilag elfogadható stabilitása legalább 36 hónap, ha 25 °C-on tárolják, 60 %-os relatív páratartalom mellett. Ez a stabilitás lehetővé teszi a tabletta kezelését szokásos körülmények között anélkül, hogy különleges védőintézkedéseket kellene tenni, és az időtartam elég hosszú ahhoz, hogy biztosítsa a kereskedelmi termék szükséges biztonságát előállítás, tárolás, szállítása és a termék használata során a gyártónál, a forgalmazónál, a gyógyszerésznél és a végfelhasználónál.

A kereskedelmileg alkalmas tablettákat megfelelő elsődleges csomagolásba kell csomagolni, hogy könnyű legyen a tabletta kezelése, terjesztése és tárolása és hogy biztosítsuk a tabletta megfelelő stabilitását, akkor is, ha a tárolás során tartósan érintkezik a környezettel. Az elvégzett, kiterjesztett stabilitási vizsgálatok alapján azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti tabletták kiszerezésének/csomagolásának alkalmas módja vagy anyaga az a csomagolási típus, ahol a tablettákat egymástól elkülönítve, egyesével csomagolják, amit közkeletűen buborékos vagy levélbe forrasztott csomagolásnak neveznek. A buborékok/levelek az eddig ismert technikákkal egy tartórészből és egy

fedőfóliából készülnek, gyógyászati lag elfogadható anyagokból. Egy buborék/levél csomagolás előnyösen 5, 10, 14, 20 vagy 28 tablettát tartalmazhat.

Az ilyen csomagolási típus előnyös a kezelés szempontjából is, könnyűszerrel ellenőrizhető a felhasznált tabletták mennyisége és megelőzhető a túlszedés.

A találmány szerinti tabletták alkalmas csomagolása például egy PVC/PE/PVDC/A1 buborék vagy egy A1/A1 levél. 10 vagy 20 filmbevonatos tablettá csomagolható az üres buborékba/levélbe, 14 vagy 28 tablettá csomagolható üres vagy naptárszerűen hajtható csomagokba. 50 tablettás kiserelés is elkészíthető a "SUD" (egy egységnyi kiserelési csomag kórházak számára) buborék segítségével, ahol egy buborékban 5 tablettá van.

A PVC/PE/PVDC/A1 buborék előnyösen egy felső összetett fóliából áll, amely 250 µm vastag PVC fólia, 25 µm vastag PE fólia és PVDC bevonat, amelyet a belülről filmbevont 20 µm-es alumínium félmerev tartóra forrasztanak. Ez a hővel forrasztható film megvédi a filmbevonatos tablettákat, hogy közvetlenül ne érintkezzenek a fémmel, ugyanakkor lehetővé teszi, hogy a leveleket ráforrasszuk a tartóra. Minden tablettát egyedileg bezárunk saját cellájába a csomagolásban, így védelmet kapnak a rázkódás, valamint a mikróbas és kémiai szennyeződéstől.

Az A1/A1 levél előnyösen egy belülről filmbevonatos 45 µm vastag felső alumíniumfóliából áll, amelyet egy belülről filmbevonatos, 20 µm vastag alumínium félmerev tartóra hegesztenek.

A kisereléshez és szállításhoz egy vagy több buborékot/levelet csomagolunk egy nyomtatott kartondobozba és minden doboz tartalmaz egy behelyezett tájékoztatót, amely az előírt alkalmazási útmutatót tartalmazza. Egy alternatív alkalmas csomagolási mód a találmány szerinti tabletták számára egy tartály, amely nagysűrűségű polietilénből (HDPE) készül.

A találmány szerinti tabletták számos betegség kezelésére alkalmasak, ilyenek például a depresszió különböző formái, szorongás, obszesszív-kompulzív betegség, poszttraumás stressz, pánikbetegség, szociális fóbia, alkoholbetegség, migrén, anorexia, bulimia, premenstruációs tenzió szindróma, nikotinmegvonás szindróma vagy krónikus fájdalom.

A találmányt az alábbi példák szemléltetik.

1. példa

20 mg-os paroxetin (mezilát formában) tabletta

a) Tabletta összetétel

A tablettamag összetétele:

Paroxetin-mezilát	25,83 mg
kalcium-hidrogén-foszfát, vízmentes	317,75 mg
nátrium-keményítő-glikolát	5,95 mg
magnézium-sztearát	7,00 mg

A bevonat összetétele:

hidroxi-propilmetil-cellulóz	3,912 mg
hidroxi-propil-cellulóz	3,912 mg
színezékek (E 171, 172)	2,766 mg

b) Tablettázó eljárás (100 000 tabletta)

- A vízmentes kalcium-hidrogén-foszfátot bemérjük a granuláló berendezésbe.
- 45 tömeg%-os vizes paroxetin-mezilát-oldatot adunk a keverékhez granulakészítés céljából.
- A képződött granulákat 40 °C-on vákuumban megszáritjuk.
- A granulátumot összekeverjük nátrium-keményítő-glikoláttal, majd ezt követően magnézium-sztearáttal egy szabadeséses rendszerű keverőben.
- A képződött granulátumot átszitáljuk egy 1,0 mm-es szitán.
- Tablettamagokat készítünk egy rotációs présen, egy kerek, bikonvex, kétoldalas, hornyolt kiszúróval, amelynek átmérője 9 mm.
- A tablettákra felvisszük a filmbevonatot egy alkalmas berendezéssel. A bevonóanyagot vizes oldószerben diszpergáljuk, 0,8 mm-es szitán átszitáljuk,

majd rápermetezzük a tablettamagra. A bevonóeljárást akkor állítják le, amikor elérjük a tabletták elméleti tömegnövekedését.

c) Csomagoló eljárás

A bevont tablettákat PVC/PE/PVDC/A1 buborékba és A1/A1 levélbe csomagoljuk egy buborékkészítő géppel; a forrasztott fóliákat, amelyek a lezárt tablettákat tartalmazzák, olyan darabokra vágjuk, amelyek 10 tablettát tartalmaznak, majd az elkészült buborékokat nyomtatott kartondobozokba csomagoljuk.

2. példa

Egy tipikus, 20 mg-os paroxetin tabletták (mezilát formában) szarzs tulajdonságai

Átlagtömeg: 368,5 mg

Paroxetin-tartalom (alap): 19,7 mg

Tömeg egységesség: megfelel a Ph. Eur 2.9.5-nek

Tartalom egységesség: megfelel a USP <905>-nek

Keményység: 115 N

Szétesési idő: 5 percnél kevesebb

Oldódási idő (0,1 N HCl, keverőlapát, 80 rpm, UV-érzékelés): 97 % 30 perc alatt

Talált szennyezőanyagok: egy azonosított szennyezőanyag 0,2 %, egy nem azonosított szennyező anyag 0,1 %, az összes szennyezőanyag összege 0,3 %.

3. példa

Egy másik 20 mg-os paroxetin tabletták (mezilát formában) szarzsot, amelyet az 1. példa szerint állítottunk elő, oldódási tesztnek vetettünk alá, a US Pharmacopoeia szerinti keverőlapátos készülékkel és a következő körülmények között:

A) Szimulált gyomornedv (pH 1,2), 60 rpm

B) 0,1 M HCl, 80 rpm

C) 0,1 M HCl, 60 rpm

A kioldódott paroxetin koncentrációját jóváhagyott UV-spektrofotometriás módszerrel mértük.

Az eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza.

Módszer	Oldódás %-ban kifejezve x időtartam után			
	15 perc	30 perc	45 perc	60 perc
A	73	91	96	98
B	95	98	98	98
C	85	101	103	104

4. példa

20 mg-os paroxetin (mezilát formájában) tabletták stabilitási tesztje

Nagy tömegben előállított tablettákat, amelyeknek az összetétele az 1. példa szerinti, és ugyanezeket a tablettákat, amelyeket ugyanezen példában szereplő mindkét fajta buborékba csomagoltunk, termosztált kamrába helyeztünk, a kamrát 25 ± 2 °C-ra és 60 ± 5 % relatív páratartalomra állítottuk be, és a mintákat két éven át tároltuk. A mintavétel $t = 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24$. és 36. hónapban történt.

A mintákat a következő paraméterekre vizsgáltuk:

Keményység

Tömeg egységessége/átlagos tömeg

A törött tabletták tömegének egységessége

Szétesési idő

Víztartalom

Oldódás

Tartalom egységesség

Paroxetin azonosítása, vizsgálata és tisztasága

A mezilát-ellenion azonosítása

Mikróbás szennyeződés

A tabletták megfeleltek az 1. és 2. példában megadott specifikációknak a 36 hónapos tárolás teljes időtartama alatt. Nem volt megfigyelhető szignifikáns változás az előállított tabletták fizikai és kémiai paramétereiben.

5. példa

Bioekvivalencia vizsgálata

20 mg-os paroxetin (mezilát formájában) tablettákat Seroxat ® tablettával szemben vizsgáltunk, egyetlen adagos, véletlenszerű beválogatásos, kétirányú keresztpróbas bioekvivalencia vizsgálattal, rögzített körülmények között. 48 egészséges, férfi és nő önként vállalkozó alany vett részt a vizsgálatban. A vérmintavétel 120 órás időtartam alatt történt. A plazma paroxetinszintjeit validált LC/MS/MS módszerrel mértük. A vizsgálatot a Good Clinical Practice és a Declaration of Helsinki alapelveivel összhangban végeztük.

A C_{max} és AUC (normál és ln-transzformált) farmakokinetikai paramétereket varianciaanalízisnek (ANOVA) vetettük alá. A vizsgált termék arányának pontbecslésének 90 %-os szokásos konfidencia intervallumai, a referenciatermékhez viszonyítva az ln-transzformált értékek vonatkozásában a hagyományos 80-125 % bioekvivalencia határokon belül voltak. Mindkét termék bioekvivalensnek bizonyult. A t_{max} számított középértéke egyetlen 20 mg-os paroxetin-mezilát tablettá bevétele után 5,35 és 5,85 óra volt, két egymást követő vizsgálatban.

6. példa

Paroxetin-mezilát tabletták

Az 1. példában bemutatott, azonos arányú összetevőket és azonos előállítási és csomagolási eljárást alkalmazva, 10, 30, 40 és 50 mg paroxetinnel ekvivalens paroxetin-mezilátot tartalmazó tablettákat is készítettünk.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyászati készítmény tablettáformában, amely paroxetin-metánszulfonátot tartalmaz, amelynek oldódási sebessége legalább 90 % 30 perc alatt, a US Pharmacopoeia szerint keverőlapátos készülékkel mérve, az olyan készítmények kivételével, amelyek vízzoldható és/vagy hidrofil hígítószeret tartalmaznak.
2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely olyan mennyiségű paroxetin-metánszulfonátot tartalmaz, amely 10-50 mg paroxetin bázissal egyenértékű.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, amelynek egy paroxetin-metánszulfonátot és vízmentes kalcium-hidrogén-foszfátot tartalmazó tablettamagja van.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely a tablettamagot bevonó filmbevonatot is tartalmaz.
5. A 4. igénypont szerinti készítmény, amelyben a tablettamag legalább egy szétesést elősegítő anyagot és/vagy legalább egy kenőanyagot is tartalmaz.
6. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben a szétesést elősegítő anyag nátrium-keményítő-glikolát.
7. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amelyben a kenőanyag magnézium-sztearát.
8. A 4-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelyben a filmbevonat hidroxipropilmetil-cellulóz és hidroxipropil-cellulóz keverékéből áll.

9. A 4-8. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelyben a filmbevonat színezőanyagot tartalmaz.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelyben a paroxetin-metánszulfonát kristályos formában van jelen.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelynek a keménysége legalább 30 N.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelynek nincs keserű íze.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely kerek alakú és legalább egy rovátka van legalább az egyik oldalán.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelynek gyógyászatilag elfogadható stabilitása legalább 6 hónap 40 °C-on és 75 % relatív páratartalom mellett tárolva, és/vagy legalább 36 hónap 25 °C-on és 60 % relatív páratartalom mellett tárolva.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelynek a szétesési ideje 15 percnél kevesebb.

16. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely átlagos felnőtt beteg esetén átlagos paroxetin plazmacsúcsszintet biztosít 5-7 órán belül egy adag orális bevétele után.

17. Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát alkalmazása a paroxetin-metánszulfonát oldódási sebességének a javítására.

18. Kalcium-hidrogén-foszfát alkalmazása a paroxetin-metánszulfonát keserű ízének az elfedésére.

A meghatalmazott

P. u. o.

GÖDÖLLÉ, KEKES, MÉSZÁROS & SZABÓ
Szabadalmi és Védjegy Iroda
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b
Frankné dr. Machyike Dánsy
szabadalmi ügyvivő

[Handwritten signature]