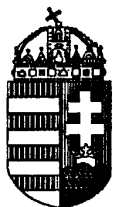


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 200 B

(21) A bejelentés száma: 2461/89
(22) A bejelentés napja: 1989.05.17.
(30) Elsőbbségi adatok:
121 233/88 1988.05.18. JP

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/44

(40) A közzététel napja: 1990.06.28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.06.28. SZKV 91/06

(72) Feltalálók:

Saeki, Yasuharu, Tsukuba-shi, Ibaraki (JP)
Koyama, Noritoshi, Kaitasouma-gun, Ibaraki (JP)
Watanabe, Sumio, Niwa-gun, Aichi (JP)
Aoki, Shigeru, Hashima-gun, Gifu (JP)

(73) Szabadalmas:

Eisai Co. Ltd., Tókió (JP)

(54) **Eljárás savra érzékeny benzimidazol-származékot tartalmazó
orális gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás orális adagolású, savra érzékeny 2-[[4-(3-metoxi-propoxi)-3-metil-piridin-2-il]]-metil-szulfonil]-1H-benzimidazolt vagy sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, oly módon, hogy a savra érzékeny hatóanyagot tartalma-

zó magra első réteggént felvisznek egy vízben nehezen oldható filmképző anyagból és ebben szuszpendált finomeloszlású vízben nehezen oldható anyagból álló keveréket, majd az így kialakított bevonatra második réteggént enterális filmréteget visznek fel.

A leírás terjedelme: 6 oldal

HU 203200 B

A találmány tárgya eljárás új, stabilizált, orális adagolásra alkalmas, savra érzékeny benzimidazol származékot tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Ismert, hogy a benzimidazol-származékoknak N^+K^+ATP -áz-gátló hatásuk van, ily módon ezen hatóanyagok alkalmasak az emésztőrendszer fekélyeinek kezelésére, mivel erőteljesen visszaszorítják a gyomorsav kiválasztását. Mivel ezen hatóanyagok igen intenzív és tartós hatással rendelkeznek, a készítmények előnyösen alkalmazhatók a fekély-megbetegedések kezelésére, például a hisztamin H_2 receptor antagonisták, így például a cimetidin helyett. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a 2-[[4-(3-metoxi-propoxi)-3-metil-piridin-2-il]-metil-szulfonil]-1H-benzimidazol-nátrium-só különösen jelentős hatással rendelkezik a gyomornedv-sekreció visszaszorítása, valamint a hatás-időtartam tekintetében. Ily módon ez a hatóanyag különösen alkalmas klinikai alkalmazásra.

A fentiekben említett benzimidazol-származékok stabilitása azonban igen gyenge. Különösen gyorsan bomlanak és színeződnek el nedves körülmények között, valamint savas-neutrális vizes oldatban. Miután ezeket a hatóanyagokat különösen orális készítmények formájában alkalmazzák, a bomlás megakadályozására rendszerint enterális bevonattal látják el. Az enterális bevonatok azonban általában savas jellegű anyagok, amelyek vízben és savas körülmények között oldhatatlanok és vízben csak neutrális-alkalikus körülmények között oldódnak. Ha a savra érzékeny hatóanyagot, például benzimidazol-származékot tartalmazó szemcséket enterális bevonattal látjuk el, a bevonat általában a savra érzékeny vegyület bomlását okozza. Ez a bomlás általában már az enterális bevonat kialakítása során, tehát így például fluidágyas bevonásnál a hatóanyag bomlását okozza, amely például a felület elszíneződésében jelentkezik. A bevonattal ellátott készítmények tárolási stabilitása, valamint savas oldatokban való stabilitása szintén jelentős mértékben csökken.

A fenti nehézségek kiküszöbölésére a 258316/1987 és a 258320/1987 számú japán nyilvánossághozatali iratokban olyan eljárást ismertetnek, amely során a hatóanyagot tartalmazó szemcsét egy közbelső, vízben oldható vagy vízben bomlani képes további bevonattal látják el, majd erre viszik fel a fenti enterális bevonatot.

A 2 189 698 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban és a 244 380 számú európai szabadalmi leírásban szintén olyan megoldást ismertetnek, amelyeknél közbelső bevonatként vízben oldható vagy vízben szétesni képes bevonattal látják el a savra érzékeny hatóanyagot tartalmazó magot.

Ezekkel az eljárásokkal nem lehet azonban kielégítően stabilizálni a savra érzékeny vegyületeket, és ily módon további fejlesztések szükségesek.

Azt tapasztaltuk, hogy a savra érzékeny vegyületek stabilitását jelentős mértékben megnövelhetjük, ha a hatóanyagot tartalmazó magot egy vízben rosszul oldódó finomeloszlású anyagból és vízben rosszul oldó-

dó filmképző anyagból álló bevonattal látjuk el, majd erre visszük fel az enterális bevonatot.

A fentieknek megfelelően a találmány tárgya eljárás hatóanyagként savra érzékeny 2-[[4-(3-metoxi-propoxi)-3-metil-piridin-2-il]-metil-szulfonil]-1H-benzimidazol vagy sóját (továbbiakban S jelű hatóanyag) tartalmazó orális készítmények előállítására, amelynél a savra érzékeny hatóanyagot tartalmazó magot egy, a vízben rosszul oldódó filmképzőanyagot és szuszpendált, vízben rosszul oldódó finomeloszlású anyagot tartalmazó bevonati réteggel látjuk el, majd erre további réteggént egy enterális bevonatot viszünk fel.

A találmány szerinti eljárással előállított orális gyógyszerkészítmények tehát a következőkből állnak:

1. savra érzékeny S jelű hatóanyagot tartalmazó mag,
2. a magot bevonó első réteg, amely vízben nehezen oldható filmképző anyagból és ebben szuszpendált finomeloszlású, vízben nehezen oldható anyagból áll, és
3. az első réteget bevonó második enterális filmréteg.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben alkalmazott savra érzékeny S jelű vegyületet például a 268 956 számú európai szabadalmi leírásban ismertették.

A „vízben nehezen oldható” kifejezés azt jelenti, hogy 1 tömegrész anyag 100–1000 tömegrész vízben képes csak oldódni.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben a mag a savra érzékeny vegyület gyógyászatiilag hatásos mennyiségét tartalmazza.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményekben a szuszpendált anyagnak a filmképző anyaghoz viszonyított tömegaránya előnyösen nem kevesebb mint 5%.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményekben a mag lehet bármely orális alkalmazásra alkalmas mag, így például tablettá, granulátum, pirula vagy kapszula, amelyet bármely ismert módszerrel elő tudunk állítani. Így például a tablettá formájú magot előállíthatjuk, ha a savra érzékeny S vegyületet elkeverjük valamely adalékanyaggal, így például mannittal vagy laktózzal továbbá kötőanyaggal, így például hidroxipropil-cellulózzal vagy poli(vinil-pirrolidon)nal majd ismert módon granuláljuk és a kapott granulátumot tablettázzuk. Savra érzékeny vegyületként például a fentiekben említett vegyület nátriumsóját alkalmazzuk, ezt a vegyületet továbbiakban S1 hatóanyagként említjük.

Vízben nehezen oldódó finomeloszlású szuszpendált anyagként, amelyet a közbelső bevonati rétegben alkalmazunk, például valamely következő anyagot használhatjuk: magnézium-oxid, kovasavanhidrid, kalcium-szilikát, magnézium-hidroxid, magnézium-karbonát, alumínium-hidroxid, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát vagy cukrok zsírsavakkal alkotott észterei. Ezen anyagokat külön-külön vagy keverékek formájában is alkalmazhatjuk. A vízben nehezen oldódó filmképző anyagként például etil-cellulózt vagy poli(vinil-acetátot) alkalmazhatunk. A finom-

eloszlású, vízben nehezen oldódó anyag mennyisége előnyösen legalább 5 tömeg%, még előnyösebben legalább 10 tömeg% a vízben nehezen oldódó filmképző anyag mennyiségére viszonyítva. Amennyiben a finomeloszlású anyagnak a filmképző anyaghoz viszonyított mennyisége kisebb mint 5 tömeg%, a mag szétválása hosszabb időt vesz igénybe és így a hatóanyag felszabadulása lassúbb. A finomeloszlású anyagnak a filmképző anyaghoz viszonyított mennyiségét tovább is növelhetjük egész olyan szintig, amely még a bevonási eljárást nem gátolja.

A találmány szerinti eljárással a mag bevonását az említett, vízben nehezen oldódó finomeloszlású anyaggal, és az említett, vízben nehezen oldódó filmképző anyaggal a következőképpen végezzük. A filmképző anyagot megfelelő oldószerben, így például etanolban oldjuk, majd a finomeloszlású anyagot a kapott oldatban szuszpendáljuk például Polytron^R (nagysebességű keverőberendezés) alkalmazásával. A kapott szuszpenziót ezután a magra permetezzük ismert módon, például fluidágy alkalmazásával, amikor is a kívánt réteg alakul ki a magon.

Az így kapott bevonattal ellátott magot ezután egy enterális bevonattal látjuk el, amikor is a találmány szerinti stabilizált, orális adagolásra alkalmas készítményt nyerjük. Az enterális bevonat felvitelét ismert módon végezzük, például oly módon, hogy az enterális anyagot oldószerben valamely lágyító alkalmazásával feloldjuk, majd a kapott oldatot például fluidágyas bevonó alkalmazásával visszük fel.

Enterális anyagként például hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalátot, cellulóz-acetát-ftalátot, metakril-sav/metil-metakrilát-kopolimert vagy poli(vinil-acetát)-ftalátot alkalmazunk.

A következőkben a korlátozás szándéka nélkül a találmány szerinti eljárást példákkal közelebbről illusztráljuk. A példákban megadott százalékok vagy mennyiségek minden esetben tömeg%-ot vagy tömegrészt jelentenek.

1. példa

S1 hatóanyagot, mannitot és magnézium-oxidot jól elkeverünk, a kapott keverékhez etanolban oldott hidroxipropil-cellulózt adagolunk, a keveréket granuláljuk, szárítjuk, majd kb. 0,6 mm lyukbőségű szitán átszítjuk, amikor is A granulátumot nyerünk. Kristályos cellulózt ezután elkeverünk kukoricakeményítővel és vízben oldott hidroxipropil-cellulózt adagolunk hozzá, a kapott keveréket granuláljuk, szárítjuk, 0,6 mm-es szitán átszítjuk, amikor is B granulátumot nyerünk. A fentiek szerint nyert A és B granulátumokat elkeverjük karboxi-metil-cellulóz-káliummal, talkummal és magnézium-sztearáttal, és tablettázzuk (Okada Seiko K. K. gyártmányú gép). Ily módon 120,2 mg tömegű bevonat nélküli tablettát nyerünk, amelynek összetétele a következő:

	Tömegrész
Hatóanyag S	5
Mannit	45,3

Tömegrész

Magnézium-oxid	40
Hidroxipropil-cellulóz	2,5
Kristályos cellulóz	10
Kukoricakeményítő	10
Karboxi-metil-cellulóz-kalcium	5
Talkum	2
Magnézium-sztearát	0,2

10 60 g etil-cellulózt feloldunk 540 g etanolban és 40 g kovásv-anhidridet diszpergálunk az oldatban. Az előzők szerint előállított bevonat nélküli tablettákat az így kapott diszperzióval bevonjuk fluidágyas bevonó berendezést alkalmazva (GLATT WSG-3). Az így kapott bevonatos tabletták tömege 122,8 mg.

15 Ezt követően 300 g hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalátot keverünk 15 g titán-oxiddal, 30 g talkummal és 30 g glicerinsav-észterrel (Myvacet^R, 9-40T) majd a kapott keveréket 80%-os vizes etanolban diszpergáljuk. A fentiek szerint bevont tablettát az így kapott diszperzióval fluidágyas bevonó berendezésben bevonjuk. Az így kapott enterális bevonattal ellátott tabletták tömege 131,7 mg.

2. példa

50 50 g etil-cellulózt feloldunk 500 g etanolban, 50 g magnézium-oxidot diszpergálunk benne és az 1. példa szerinti bevonat nélküli tablettákat az így kapott diszperzióval bevonjuk. A egy bevonatot tartalmazó tabletták tömege 122,6 mg. Ezt követően 300 g hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalátot elkeverünk 15 g titán-oxiddal, 30 g talkummal és 30 g glicerinsav-észterrel (Myvacet^R, 9-40T) majd a kapott keveréket 80%-os vizes etanolban diszpergáljuk. Az így kapott diszperzióval az előzők szerinti egy bevonattal ellátott tablettákat bevonjuk fluidágyas berendezésben. A kapott enterális bevonatú tabletták tömege 132 mg.

3. példa

40 S hatóanyagot elkeverünk mannittal, majd hozzáadagolunk hidroxipropil-cellulózt etanolban oldva, a kapott keveréket granuláljuk, szárítjuk és kb. 0,6 mm lyukbőségű szitán átszítjuk, így módon kapjuk az A granulátumot, amelyet elkeverünk kristályos cellulózzal, kukoricakeményítővel, karboxi-metil-cellulóz-káliummal, talkummal és magnézium-sztearáttal. A kapott keverékből tablettákat sajtolunk, a tabletták tömege 99,7 mg és összetétele a következő:

	Tömegrész
Hatóanyag S1	5
Mannit	65,3
Hidroxipropil-cellulóz	2,5
Kristályos cellulóz	10
Kukoricakeményítő	10
Karboxi-metil-cellulóz-kalcium	5
Talkum	2
Magnézium-sztearát	0,2

60 60 g etil-cellulózt feloldunk 540 g etanolban, és 6 g

kovasav-anhidridet diszpergálunk benne. A fentiek szerint nyert bevonat nélküli tablettát fluidágyas berendezésben ezzel az anyaggal bevonjuk, amikor is 102,5 mg tömegű egy bevonattal ellátott tablettákat nyerünk. Ezt követően 30 g hidroxipropilmetilcellulóz-ftalátot elkeverünk 15 g titán-oxiddal, 30 g talkummal és 30 g glicerinsav-észterrel (Myvacet® 9-40T), és 80%-os vizes etanolban diszpergáljuk, majd a kapott anyagot az egy bevonattal ellátott tablettákra visszük fel fluidágyas berendezésben. Az így nyert enterális bevonattal is ellátott tabletták tömege 112,2 mg.

Referenciapélda

30 g hidroxipropilcellulózt feloldunk 600 g etanolban, majd az így kapott oldattal az 1. példa szerint nyers bevonat nélküli tablettákat vonjuk be fluidágyas berendezésben. A kapott bevonatos tabletták tömege 122,8 mg. Ezt követően 300 mg hidroxipropilmetilcellulóz- β -glükopiranoszt elkeverünk 15 g titán-oxiddal, 30 g talkummal és 30 g glicerinsav-észterrel, majd a kapott keveréket 80%-os vizes etanolban diszpergáljuk. Az így kapott diszperzióval az előzőek szerint bevont tablettákat bevonjuk, az enterális bevonattal ellátott tabletták tömege 131,4 mg.

4. példa

60 g etil-cellulózt feloldunk 740 g etanolban és 80 g finomelosztású kalcium-szilikátot diszpergálunk benne. A 3. példa szerint előállított bevonat nélküli tablettákat az így kapott diszperzióval bevonjuk, a bevonatos tabletták tömege 101,9 mg. Ezt követően 300 g hidroxipropilmetilcellulóz-ftalátot elkeverünk 15 g titán-oxiddal, 30 g talkummal és 30 g glicerinsav-észterrel, (Myvacet® 9-40T), és 80%-os vizes etanolban diszpergáljuk. A kapott keverékkel az előzőek szerint nyert egy bevonati réteggel ellátott tablettára visszük fel, a kapott enterális bevonatot is tartalmazó tabletták tömege 112 mg.

5. példa

60 g etil-cellulózt feloldunk 540 g etanolban és 30 g kalcium-sztearátot és 30 g szacharóz-di- és trisztearátot diszpergálunk benne. A 3. példa szerint előállított bevonat nélküli tablettákra első réteggént a kapott diszperziót felvisszük, amikor is 100,8 mg egy bevonati réteget tartalmazó tablettát nyerünk. Ezt követően 300 g hidroxipropilmetilcellulóz-ftalátot elkeverünk 15 g titán-oxiddal, 30 g talkummal és 30 g glicerinsav-észterrel (Myvacet® 9-40T), és 80%-os vizes etanolban diszpergáljuk. A kapott diszperzióval az előzőek szerint bevont tablettákra egy további réteget viszünk fel, az így kapott enterális bevonatot is tartalmazó tabletták tömege 109,5 mg.

6. példa

60 g etil-cellulózt feloldunk 540 g etanolban és 30 g magnézium-karbonátot diszpergálunk benne. A 3. példa szerint előállított bevonat nélküli tablettákra egy réteget viszünk fel az így nyert diszperzióból, a kapott

egy bevonati réteget tartalmazó tabletták tömege 102 mg. Ezt követően 300 g metakrilsav/metil-metakrilát kopolimert elkeverünk 15 g titán-oxiddal, 30 g talkummal és 30 g triacetil-glicerinnel, és a kapott keveréket etanol és metilén-klorid elegyével oldjuk, diszpergáljuk. A kapott diszperzióból egy további réteget viszünk fel az előzőek szerint nyert egybevonatos tablettákra. Az enterális bevonatot is tartalmazó tabletták tömege 112,5 mg.

7. példa

60 g polivinil-acetátot feloldunk etanol és metilén-klorid 1:1 arányú elegyében, majd 60 g magnézium-oxidot diszpergálunk benne. A 3. példa szerint nyert bevonat nélküli tablettákra az így kapott diszperzióból egy réteget viszünk fel, a kapott tabletták tömege 110,4 mg. Ezt követően 300 g hidroxipropilmetilcellulóz-ftalátot elkeverünk 15 g titán-oxiddal, 30 g talkummal és 30 g glicerinsav-észterrel, (Myvacet® 9-40T), és 80%-os vizes etanolban diszpergáljuk. A kapott diszperzióból egy további réteget viszünk fel a fentiek szerint nyert tablettákra. Az enterális bevonatot is tartalmazó tabletták tömege 110,4 mg.

A következő példákban a találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményekkel elvégzett vizsgálati eredményeket ismertetjük.

1. vizsgálati példa

A fentiek szerinti 1. és 2. példában, valamint a referenciapéldában ismertetett eljárások szerint előállított enterális tablettákat a Japán Gyógyszerkönyvben ismertetett 1. folyadékban elkeverjük, majd a tabletták megjelenési formáját az ott ismertetett módon vizsgáljuk. A kapott eredményeket a következő 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Minta/idő (óra)	2	4	6	8
1. példa	-	-	-	-
2. példa	-	-	-	-
Referenciapélda	-	±	±	+

jelölések: - nem változik (fehér)
± némi változás (enyhén sárgás)
+ változás (sárgásbarna)

Az 1. vizsgálati példában összefoglalt vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a referenciapélda szerint előállított tabletták négy óra rázási idő után már megváltoztak, míg az 1. és 2. példák szerint nyert vegyületek nyolcórás rázás után sem változnak.

2. vizsgálati példa

Az 1. és 2. példa, valamint a referenciapélda szerint előállított enterális tablettákat 25 °C hőmérsékleten és 75% relatív nedvességtartalom mellett, illetve 40 °C hőmérsékleten és 75% relatív nedvességtartalom mellett egy héten át tároljuk, majd megvizsgáljuk a tabletták kinézését. A kapott eredményeket a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat

Minta/hőmérséklet	25 °C, RN 75%	40 °C, RN 75%
RN körülmények		
1. példa	-	±
2. példa	-	±
Referenciapélda	±	+
Jelölés:	- nem változott (fehér)	
	± némi változás (enyhén sárgás)	
	+ változás (kékesfekete)	
	RN rel. nedvesség	

A 2. táblázatban összefoglalt mérési eredmények azt mutatják, hogy a referenciapélda szerint előállított tabletták 25 °C hőmérsékleten és 75% relatív nedvességtartalom mellett kisebb mértékben 40 °C hőmérsékleten és 75% relatív nedvességtartalom mellett már jelentősen elszíneződnek. Ugyanakkor a találmány szerinti eljárással nyert 1. és 2. példa szerinti tabletták gyakorlatilag 25 °C hőmérsékleten nem mutatnak változást, míg a 40 °C hőmérsékleten enyhe elszíneződés mutatkozik.

3. vizsgálati példa

Az 1. és 2. példák, valamint a referenciapélda szerint előállított tabletták szétesését vizsgáltuk a Japán gyógyszerkönyvi előírások szerinti vizsgálattal a 2. jelű folyadékban. A kapott eredményeket a következő 3. táblázatban foglaljuk össze.

3. táblázat

Minta	Szétesési periódus/óra
1. példa	7,4-7,8
2. példa	7,7-8,0
Referenciapélda	7,2-7,8

A 3. táblázat eredményeiből látszik, hogy az 1. és 2. példa szerint előállított vegyületek szétesési periódusa

összemérhető a referenciapélda szerinti tablettá szétesési periódusával, tehát a szétesés ideje nem változik.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 5 1. Eljárás orális adagolású savra érzékeny 2-[[4-(3-metoxi-propoxi)-3-metil-piridin-2-il]-metil-szulfonil]-1H-benzimidazol vagy sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyagot tartalmazó magra első réteggént felviszünk egy vízben nehezen oldható filmképző anyagból és ebben szuszpendált finomeloszlású vízben nehezen oldható anyagból álló keveréket, majd az így kialakított bevonatra második réteggént enterális bevonati réteget
- 10 viszünk fel.
- 15 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy savra érzékeny vegyületként 2-[[4-(3-metoxi-propoxi)-3-metil-piridin-2-il]-metil-szulfonil]-1H-benzimidazol-nátriumsót alkalmazunk.
- 20 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szuszpendáli anyagként a következő anyagok valamelyikét alkalmazzuk: magnézium-oxid, kovasavanhidrid, kalcium-szilikát, magnézium-hidroxid, magnézium-karbonát, alumínium-hidroxid, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát, mannit vagy szacharóz-zsír-sav-észter, és filmképző anyagként etil-cellulózt vagy poli(vinil-acetát)ot alkalmazunk.
- 25 4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a szuszpendált anyagot a filmképző anyaghoz viszonyítva nem kevesebb, mint öt tömeg% mennyiségben alkalmazzuk.
- 30 5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy enterális filmréteggént a következő anyagok valamelyikét visszük fel: hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, cellulóz-acetát-ftalát, metakril-sav/metil-metakrilát kopolimer vagy poli(vinil-acetát)ftalát.
- 35