

P03 01400

4271

42

10/2003

Cím (a kivonatból) az adalapról!  
KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya orális gyógyászati készítmény, amely a gyomornedv hatására duzzad, a gyomorban hosszabb ideig tartózkodik és nem hidratált hidrogélt, fokozott szétesést segítő anyagot és csersavat tartalmaz. A találmány további tárgya a dózisforma, amely a hatóanyag (biszfoszfónát, pl. alendronát) hosszabb időn keresztül történő leadására képes.

Óbra uéltük

2003 JÚN 25

P 0 3 0 1 4 0 0

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**GYÓGYSZERÖSSZETÉTEL ÉS ADAGOLÁSI FORMA AZ ALENDRONÁT  
ÉS/VAGY MÁ S BISZFOSZFONÁ TOKNA K A GYOMORBAN TÖRTÉNŐ  
KÉSLELTETETT FELSZABADULÁSÁ RA**

**A TALÁLMÁNY ALKALMAZÁSI TERÜLETE**

Jelen találmány olyan gyomorbeli visszatartó rendszerre és gyógyszer kiszerezési formákra vonatkozik, amelyek egy gyógyszernek a beteg gyomrában, vagy a duodenumban történő visszatartására vonatkozik. Még pontosabban a jelen találmány olyan gyomorbeli visszatartó rendszerre vonatkozik, amelyek biszfoszfonátokkal, mint pl. alendronsavval és annak gyógyászatilag elfogadott sóival és hidrátjaival alkalmasak a gyógyszereknek ellenőrzött formában történő visszatartására.

**A TALÁLMÁNY HÁTTERE**

Egy humán betegség kezelésére alkalmas gyógyszer felfedezése után a vizsgálatokat arra kell fordítani, hogy meg lehessen határozni azt, hogy a gyógyszer adagolása a betegnek intravénásan, bőrön keresztül, subcutan, vagy orálisan hatékonyabb-e. Az orálisan adható gyógyszerek adagolása könnyű, ezért gyakran alkalmazzák akkor, ha az orális út kivitelezhető. Esetenként azonban kivitelezési problémák adódhatnak az orálisan adagolt gyógyszerekkel akkor, ha az adagolási forma alkalmatlan a bevételre, ill. túlságosan gyakran, vagy nem alkalmas időpontokban kell bevenni. Orálisan adagolt gyógyszerekkel, pl. tabletták, pasztillák, cukorkák és kapszulák formájában gyakran találkozik a beteg. Legtöbb orálisan adagolt gyógyszer a beteg emésztő traktusán keresztül történő felszívódás útján kerül be a



A következő okok miatt a formulázásért felelős vegyészek olyan stratégiát dolgoztak ki, amely növeli a gyomorban az orális adagok retenciós idejét. Az általános stratégiák egyike a gyomorban megduzzadó adagolási forma alkalmazása, amely a gyomornedvekkel találkozáskor megduzzad és ezáltal az alsó gyomorszájón keresztül történő átjutást megakadályozza. A gyomorban duzzadó adagolási formák olyan hidrogéleket tartalmaznak, amelyek vízzel találkozáskor az adagolási formát olyan mértékig duzzasztják meg, amely már meg tudja akadályozni az alsó gyomorszájón keresztül történő átjutást. Ilyen adagolási formára példát a 4,434,153 sz. amerikai szabadalom ír le. A '153 sz. szabadalom egy terápiás program végrehajtására alkalmas, orálisan bejuttatott berendezést hoz nyilvánosságra, amely berendezés egy nem-hidratált hidrogél mátrixból, és a gyógyszereket tartalmazó olyan apró pirulákból áll, amelyek a mátrix teljes terjedelmében diszpergálva vannak.

Hwang, S. et al. „Gastric Retentive Drug-Delivery Systems,” *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1998, 15, 243-284 szerint a gyomorban duzzadó hidrogélekkel kapcsolatosan a fő probléma az, hogy a hidrogélek teljes hidratálásához, és az alsó gyomorszájón történő átjutás megakadályozásához szükséges méretig történő duzzadáshoz több órára van szükség. Mivel a táplálék a gyomorban átlagosan 1-3 órán keresztül marad, ezért meg van annak az esélye, hogy a '153 szabadalomhoz hasonló ismert duzzadó adagolási formák azelőtt fognak átjutni az alsó gyomorszájón, mielőtt még elérnék az átjutás megakadályozásához szükséges méretet.

A szokásos hidrogélek duzzadásának sebesség meghatározó tényezője a víz szállításának sebessége a kiserelési forma nem-felületi hidrogél anyagához. A hagyományos, nem-hidratált hidrogélek száraz állapotban nem nagyon porózusosak, és a víznek a hidrogél belsejébe történő bejutása tovább lassul azáltal, hogy a vízzel történő kezdeti érintkezés után egy alacsony áteresztő képességű zselatinos réteg alakul ki a felületen. Ezen probléma megoldásának egyik megközelítése az ún. szuperporózusos hidrogélek alkalmazása. A szuperporózusos hidrogélek pórus szerkezete 100  $\mu$ , ill. nagyobb. Ilyen átmérőjű pórusok a kapilláris hatás miatt hatékonyan képesek a vizet szállítani. A víz könnyen eléri a hidrogél anyag nem-felületi részeit, és a szuperporózusos hidrogél teljes terjedelmében gyorsan megduzzad. Vannak azonban hátrányos velejárói is a szuperporózusos hidrogélek alkalmazásának. Szerkezetileg gyengéknek bizonyulnak, és némelyek nem tudnak ellenállni azon természetes kontrakció mechanikai hatásának, amely a táplálékot a gyomorból a bélbe

hajtja tovább. A szuperporózusos hidrogélek hajlamosak arra, hogy apróbb részekre törjenek szét és ezáltal a visszatartáshoz már túlságosan aprók lesznek.

A nem-szuperporózusos hidrogélek a szuperporózusos hidrogélekhez képest nem szenvednek olyan mértékű mechanikai problémákkal. A hagyományos hidrogélek használatának további előnye az, hogy azok lebomlási/eróziós sebességét már alaposan tanulmányozták. Jelen találmány szerinti kevert készítményt a szuperporózusos hidrogélekkel kell összehasonlítani, amelyeket a Chen, J. and Park, K. *Journal of Controlled Release* 2000, 65, 73-82 publikációban írtak le azzal jellemezve, hogy a szuperporózusos hidrogélek mechanikai szilárdságát különböző szétesést segítő anyagok jelenlétében a prekuzorként alkalmazott hidrogél monomerek polimerizációjával lehet javítani. Chen és Park által leírt polimerizációs eredmények egy új anyagról szólnak, amelynek poliakrilát és pl. karboximetil-cellulóz-nátriummal képezett térhálós keresztkötései vannak. Az ilyen keresztkötésű hálózattól azt lehet várni, hogy a lebomlási sebessége nem lesz azonos az olyan hagyományos hidrogélekével, amelyeket azonos prekuzorként alkalmazott hidrogél monomerekből készítettek.

Számos betegség terápiája, mint pl. az osteoporosis és a Paget kór az előnyét élvezni azon fejlesztéseknek, amelyek a gyomorban történő ellenőrzött felszabadulási eljárásokra vonatkoznak. A biszfoszfonátok, mint pl. az alendronát, residronát, etidronát és teludronát az általánosan felírt gyógyszerei ezen betegségek kezelésének. Az előnyeik ellenére a biszfoszfonátok nagyon rossz orális biológiai hozzáférhetőséggel rendelkeznek (Gert, B.J.; Holland, S.D.; Kine, W.F.; Matuszewski, B.K.; Freeman, A.; Quan, H.; Lasseter, K.C.; Mucklow, J.C.; Porras, A.G.; Studies of the oral bioavailability of alendronate, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (1995) 58, 288-298), az ételek és a víztől különböző italok felszívódásának fontos egymásrahatásai vannak (uo.), valamint a felső gastrointestinális nyálkahártya irritációját tartalmazó mellékhatások is jelentkeznek (Lieberman, U.A.; Hirsch, L.J.; Esophagitis and alendronate, *N. Engl. J. Med.* (1996) 335, 1069-70), amely irritációknak komolyabb következményei is lehetnek (*Physicians' Desk Reference*, Fosamax, Warnings).

Ezen korlátozások legyőzése érdekében a biszfoszfonátokat, mint pl. az alendronátot viszonylag nagy dózisban, gyorsított körülmények között alkalmazzák úgy, hogy az adagolás után legalább fél órán keresztül függőleges helyzetet kell fenntartani (*Physicians' Desk Reference*, Fosamax, Dosage and Administration). A biszfoszfonátokkal végzett standard

kezelés állandó és naponkénti, amely a betegnek okozott kényelmetlenségei miatt az adagolási rend megtagadásához vezethet. Mivel a biszfoszfonátok nem metabolizálódnak, ezért az adagolást a napival szemben a heti egyre lehet lecsökkenteni (a naponkénti 10 mg per dózis helyett a 70 mg per heti egy dózis) oly módon, hogy a gyógyszer nagyon nagy, késleltetett felszabadulású dózisát adagoljuk (Daifotis, A.G.; Santora II, A.C.; Yates, A.G.; Methods for inhibiting bone resorption, 5,994,329 sz. amerikai szabadalom). Miközben a nagyobb dózis a beteg együttműködési készségét javítja, ugyanakkor meg van annak az esélye, hogy megnöveli a gyógyszer felső GI mellékhatásait.

Az alendronát legjobban a felső GI traktusból tud felszívódni (patkóbél és éhbél) (Lin, J.H.; Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties, Bone (1996), 18, 75-85. Porras, A.G.; Holland, S.D.; Gertz, B.J.; Pharmacokinetics of Alendronate, Clin Pharmacokinet (1999) 36, 315-328), és pH ~6 értéken jobban szívódik fel (Gert, B.J.; Holland, S.D.; Kline, W.F.; Matuszewski, B.K.; Freeman, A.; Quan, H.; Lasseter, K.C.; Mucklow, J.C.; Porras, A.G.; Studies of the oral bioavailability of alendronate, Clinical Pharmacology & Therapeutics (1995) 58, 288-298). A patkóbél számára szolgáló nyújtott hatású gyógyszert csak egy, a gyomorbéli visszatartás útján szabályozott felszabadulással lehet biztosítani. Egy gyógyszernek a patkóbél és a bél éhbéli szakaszára eső szabályozott felszabadulása képes a biológiai hozzáférhetőségen javítani, és ezáltal lehet biztosítani egy gyógyszer teljes adagjának a csökkentését.

### A TALÁLMÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

Találtunk egy olyan gyorsan duzzadó orális adagolási formát, amely a beteg gyomornedvében gyorsan meg tud duzzadni, ily módon növeli annak az esélyét, hogy egy hatóanyag, amelyet ez a forma hordoz, a gyomorban fog felszabadulni. Ez az orális adagolási forma egy, a fokozott szétesést segítő anyag, csersav és egy vagy több szokásos hidrogélből álló keveréket használ fel. A jelen találmány szerinti kiszerezési formák gyorsan duzzadnak, és annak ellenére, hogy nem igényelnek szuper porózusos hidrogéleket, nem társulnak a mechanikai erők miatti problémákkal.

Jelen találmány továbbá a betegnek orális adagolásra alkalmas olyan összepréselt gyógyszerösszetételre is vonatkozik, amely a gyomornedvvel történő érintkezés hatására megduzzad, és az adagolási formát a beteg gyomrában nyújtott ideig visszatartja, amely

készítmény keveréke nem-hidratált hidrogélből, fokozott szétesést segítő anyagból és csersavból áll.

Jelen találmány továbbá olyan gyógyszer kiszerezési formára is vonatkozik, amely aktív hatóanyagot és összepréselt gyógyszerösszetételt tartalmaz.

Továbbá a jelen találmány a biszfoszfonátok késleltetett felszabadulására alkalmas összetételekre és kiszerezési formákra vonatkozik. A kiszerezési formák segítik a biszfoszfonátok felszabadulását az osteoporosisban és a Paget kórban szenvedő betegek gyomrában. A kiszerezési formák olyan gyógyszerellátó rendszert tartalmaznak, amelyek az adagolási formát a beteg gyomrában nyújtott ideig visszatartják. A találmány néhány kiviteli formájánál a gyógyszerellátó rendszer még a biszfoszfonátok lassú felszabadulásának módjára is vonatkozik. A kiszerezési forma gyomorban történő visszatartási idejének egy része alatt a biszfoszfonátok a gyomorban felszabadulnak.

#### A TALÁLMA NY R ÉSZLETES LE ÍR ÁSA

Jelen találmány egy gyógyszerhatóanyag hordozó összetételére és olyan kiszerezési formákra vonatkozik, amelyek a hordozó összetételét és az aktív hatóanyagot tartalmazzák. A találmány szerinti összetételű tabletták vizes oldattal, mint pl. egy beteg gyomornedvével, vagy egy szimulált gyomri folyadékkal történő érintkezés hatására gyorsan megduzzadnak. A gyors duzzadást a hidrogél, a fokozott szétesést segítő anyag és a csersav új kombinációjával lehet elérni.

Jelen találmány szerint az előnyös hidrogél vagy magában a hidroxipropil-metil-cellulóz, vagy pedig ennek a hidroxipropil-cellulózzal és/vagy a térhálósított akrilpolimerrel alkotott kombinációja. Az alkalmas térhálós akril-polimerek között vannak az allil-szacharózzal térhálósított poliakrilsav, amelyet a kereskedelemben Carbopol<sup>®</sup> név alatt lehet beszerezni (BF Goodrich Chemical Ltd.), valamint a divinil-glikollal térhálósított poliakrilsav. Amint azt az alábbi 5. és 8. példákban bemutatjuk, a találmány szerinti előnyös hidrogél a hidroxipropil-metil-cellulóz és a hidroxipropil-cellulóz keveréke. A jelen találmány szerinti legelőnyösebb hidrogél a hidroxipropil-metil-cellulóznak és a hidroxipropil-cellulóznak olyan keveréke, ahol a súlyarány 1:3 és 5:3 között van. A hidrogélek molekulásúlya a találmány alkalmazása szempontjából nem kritikus.

A találmány szerinti összetétel egy fokozott szétesést segítő anyagot is tartalmaz. A fokozott szétesést segítő anyagok olyan adalékanyagok, amelyek a szétesést segítő anyagokként ismert adalékanyagok nagyobb osztályán belül vannak. A szétesést segítő anyagok természetes, vagy szintetikus eredetű, jellemző módon hidrofil polimerek. A fokozott szétesést segítő anyagok olyan szétesést segítő anyagok, amelyek vízzel érintkezve megduzzadnak. A találmány szerinti előnyös fokozott szétesést segítő anyagok vízzel való érintkezés hatására a nem-hidratált térfogatuknak legalább duplájára duzzadnak meg. Példaként ezek a fokozott szétesést segítő anyagok a következők lehetnek: térhálósított polivinil-pirrolidon (a.k.a. crospovidon), térhálósított nátrium-karboximetil-cellulóz (a.k.a. kroszkarmellóz-nátrium) és keményítő-nátrium-glikolát. A crospovidont a kereskedelemben a BASF Corp.-tól Kollidon<sup>®</sup> CL márkanév alatt, valamint az International Specialty Chemicals Corp.-tól Polyplasodne<sup>®</sup> márkanév alatt lehet beszerezni. A kroszkarmellóz-nátriumot a kereskedelemben az FMC Corp.-tól Ac-Di-Sol<sup>®</sup> márkanév alatt, valamint az Avebe Corp.-tól Primmelose<sup>®</sup> márkanév alatt lehet beszerezni. A keményítő-nátrium-glikolátot a kereskedelemben a Penwest Pharmaceutical Co.-tól Explotab<sup>®</sup> márkanév alatt, valamint az Avepe Corp.-tól Primojel<sup>®</sup> márkanév alatt lehet beszerezni. A legelőnyösebb fokozott szétesést segítő anyag a keményítő-nátrium-glikolát.

A találmány szerinti összetétel csersavat is tartalmaz. A csersav, amelyet tanninnak, gallotanninnak és gallotanninsavnak is neveznek, a természetben előforduló összetevője a kéregnek, és sok fa gyümölcsének. A „csersavak” kifejezés általában a vegyületek két csoportjára vonatkozik, a „kondenzált csersavakra” és a „hidrolizálható csersavakra”. *Merck Index* monograph No. 8828 (9<sup>th</sup> ed. 1976). A hidrolizálható csersavak olyan cukrok, amelyek egy, vagy több (polihidroxilaren) hangyasavval vannak észterezve. Egy szokásos polihidroxilaren hangyasav a galloil (azaz 3,4,5-trihidroxibenzoil). A csersavak másik szokásos polihidroxilaren hangyasav szubsztituense a *meta*-digalluszsav. A csersavak szokásos cukor része glükóz. A jelen találmány szerinti csersavat a hidrolizálható csersavakból, elsősorban olyan glükóz-csersavakból választjuk ki, amelyekben a glükóz egy, vagy több hidroxil csoportja galluszsavval, és/vagy *meta*-digalluszsavval van észterezve.

Jelen találmány szerinti új, duzzadásra hajlamos összetétel a hidroxipropil-metil-cellulózt, opcionálisan más hidrogél polimerekkel való kombinációját, fokozott szétesést segítő anyagot és csersavat tartalmaz. Előnyösen más, esetlegesen jelen levő adalékanyagon túlmenően ezeket az adalékokat a következő súlyarányoknak megfelelően egyesítjük: a hidrogél esetében

kb. 20 súly%-tól kb. 80 súly%-ig, a fokozott szétesést segítő anyag esetében kb. 10 súly%-tól kb. 75 súly%-ig és a csersav esetében kb. 2 súly%-tól kb. 15 súly%-ig terjedően. Egy előnyös összetétel a fokozott szétesést segítő anyagból kb. 30 súly%-tól kb. 55 súly%-ig terjedő mennyiséget, a csersavból kb. 5 súly%-ot ( $\pm 2$  súly%) és a hidrogélből olyan mennyiséget tartalmaz, amennyi szükséges a 100 súly% eléréséhez.

Jelen találmánynak egy különösen előnyös kiviteli formája egy olyan gyorsan duzzadó gyógyszerösszetétel, amely kb. 10 súly%-tól kb. 20 súly%-ig terjedően hidroxipropil-metil-cellulózt, kb. 45 súly%-tól kb. 50 súly%-ig terjedően hidroxipropil-cellulózt, kb. 25 súly%-tól kb. 35 súly%-ig terjedően keményítő-nátrium-glikolátot és kb. 4 súly%-tól kb. 6 súly%-ig terjedően csersavat tartalmaz. Jelen találmánynak egy másik különösen előnyös kiviteli formája egy olyan gyorsan kiterjedő gyógyszerösszetétel, amely kb. 20 súly%-tól kb. 30 súly%-ig terjedően hidroxipropil-metil-cellulózt, kb. 10 súly%-tól kb. 20 súly%-ig terjedően hidroxipropil-cellulózt, kb. 45 súly%-tól kb. 55 súly%-ig terjedően keményítő-nátrium-glikolátot és kb. 4 súly%-tól kb. 6 súly%-ig terjedően csersavat tartalmaz.

A találmány szerinti új összetételt a szokásos módon, szárazon végrehajtott összekeveréssel lehet elkészíteni. Abból a célból, hogy a vízzel, vagy a gyomorbéli folyadékkal történő érintkezéskor egy szerkezetileg rugalmas masszát lehessen kapni, a hidratáció előtt az összekevert készítményt préselik.

A találmány egyik célja az, hogy olyan adagolási formát, pl. tablettát biztosítson, amely a gyomorban hosszabb ideig visszatartásra kerül azáltal, hogy a gyomornedvvel történő érintkezés hatására olyan mértékben duzzad meg, hogy nem tud átjutni az alsó gyomorszájón. Idővel a megduzzadt tablettát lebomlik, ill. részeire esik szét, amely már elég kicsi ahhoz, hogy az alsó gyomorszájón átjuthasson. A tablettát összepréselését vagy a szokásos száraz granulálással, vagy pedig közvetlen préselési technikákkal lehet elvégezni.

Jelen találmány szerinti gyógyszer kiszerezési forma a találmány szerinti összepréselt duzzadásra hajlamos összetevőket és aktív hatóanyagot tartalmaz. Korlátozás nélkül azok a hatóanyagok, amelyeket ezen kiszerezési formák hordozhatnak a következők lehetnek: biszfoszfónátok, mint pl. alendronsav és annak gyógyászatiilag elfogadott sói és hidrátjai, levodopa, carbidopa, metil-fenidát, diltiazem, irinotecan és etopozid. Előnyösen gyógyszer kiszerezési formák visszatartása a gyomorban három, vagy több óráig, még előnyösebben kb.

öt óráig, vagy tovább tart. Abból a célból, hogy az alsó gyomorszájon az áthaladás gátolt legyen, a kiszereleési forma előnyösen öt, vagy többszörösére, még előnyösen kb. nyolc, vagy többszörösére duzzad kb. tizenöt perccel a gyomri folyadékkal történő érintkezést követően. Még előnyösebben ilyen duzzadás kb. öt percen belül érhető el.

A találmány szerinti új összetételt a szokásos módon, szárazon végzett összekeveréssel lehet elkészíteni. Abból a célból, hogy egy szerkezetileg rugalmas masszát lehessen kapni a vízzel, vagy a gyomri folyadékkal történő érintkezéskor, a hidratáció előtt a homogenizált összetételt préselik. A összetételt préselhetik a szokásos száraz granulálással, vagy közvetlen préselési technikákkal.

Például az összekevert készítményt pogácsává, vagy réteggé lehet összenyomni, majd préselt granulátumokká lehet szétzúzni. Az összepréselt granulátumokat ezt követően a végső kiszereleési formává lehet sajtolni. El lehet fogadni azt, hogy a pogácsás, ill. a hengeres tömörítés, majd ezt követően a szétzúzás és az újrapréselés folyamatai a granulátumon belül a hidrogélt, a fokozott szétesést segítő anyagot és a csersavat a végső kiszereleési formává alakítják. A gyógyszer hatóanyag összetevőjét még a préselést megelőzően, az összekeverés során a granulátumba szintén be lehet juttatni a duzzadásra hajlamos összetevőkkel együtt. Alternatív módon a hatóanyagot a préselt összetétel aprítása után is be lehet adni, amely azt fogja eredményezni, hogy a hatóanyag granulátumon kívüli lesz.

A száraz granulálás alternatívájaként az összekevert készítmény összepréselését a szokásos közvetlen préselési technikákkal lehet közvetlenül a végső gyógyszer kiszereleési formává préselni. A közvetlen préselés szemcsementes, egyforma tablettát eredményez. Tehát az aktív hatóanyag és bármely más szükséges adalékanyagok az összetevőkkel való összekeverése a közvetlen tablettapréselést megelőzően történik. Azok a további adalékanyagok, amelyek gyakorlatilag alkalmasak a közvetlen tablettapréselésre a következők lehetnek: mikrokristályos cellulóz, porlasztva szárított laktóz, dikalcium-foszfát dihidrát és kolloidális szilikagél. A száraz granulálás egy másik alternatívája a nedves granulálás. Az összekevert adalékanyagokat vízzel, vagy alkohollal, mint granulálási oldószerrel az ismert módon a standard granulálási technikákkal granuláljuk, a szárítást követően.

A fentebb leírt adalékanyagokon túlmenően a gyors duzzadásra hajlamos gyógyszerkészítmény és kiszereleési forma bármely további adalékanyagokat is tartalmazhat.

Az a tényező, amelyet egy gyógyszerkészítmény formulálásánál figyelembe kell venni az a mechanikai folyamat, amelyen a készítmény végigmegy az adagolási forma, pl. a tabletták, ill. kapszula kialakulásáig. Néhány adalékanyagot, pl. síkosítókat és tabletták kenőanyagokat azért adagolnak, hogy segítsék ezt a mechanikai folyamatot. A síkosítók segítik a por, ill. granulált formában levő összetétel folyási tulajdonságait, míg a kenőanyagok a tablettának a tablettázó présből történő kijutását könnyítik meg azután, hogy a préseles hatására megformálódott. A szilícium-dioxid egy általános síkosító anyag, míg a magnézium egy általános tabletták kenőanyag. Így például a jelen találmány szerinti összetétel még tartalmazhat szilícium-dioxidot és magnézium-sztearátot is. Egyéb adalékanyagok, amelyeket még meg lehet említeni, azok a kötőanyagok, amelyek megakadályozzák a szétmállást és a tabletták egyéb fizikai lebomlását még azt megelőzően, hogy a beteg lenyelte volna azt. Továbbá jelen lehetnek még olyan adalékanyagok, amelyek hígítók és azt eredményezik, hogy a tabletták mérete nagyobb lesz és ily módon a beteg számára annak a kezelése könnyebbé válik.

A visszatartási idő további növelését szolgálják olyan anyagoknak, mint pl. a nátrium-hidrogénkarbonátnak az adagolása, amelyek savval való érintkezésekor gáz képződik. A nátrium-hidrogénkarbonátot hozzá lehet keverni a találmány szerinti duzzadásra hajlamos összetételbe, de lehet a tabletták száraz granulálásának készítése során egy külső granulálási összetevő is. A nátrium-hidrogénkarbonátot előnyösen alacsony koncentrációban, a túlzásra hajlamos összetételnek kb. 0,5 súly%-tól kb. 5 súly%-ig terjedő mennyiségében használják.

A fentiekben leírt, és a száraz, vagy nedves granulálással, ill. préselessel készült, duzzadásra hajlamos összetételt tabletták használatán túlmenően számos olyan kiviteli forma is van, amelyeknél a duzzadásra hajlamos összetételt fel lehet használni a gyógyszerellátó rendszernek a gyomorban történő visszatartására. Például a duzzadásra hajlamos összetétellel be lehet vonni egy kisebb tablettát (ez az alábbiakban leírtak szerint az alendronát gyomri visszatartó kiszerezési formájának egy előnyös konstrukciója). A duzzadásra hajlamos összetételt így módon előnyösen lehet felhasználni egy gyógyszer nyújtott kibocsátása érdekében. A vizes folyadékkal való érintkezés és duzzadás után a készítmény erősen porózus. Ezért ha egy kiszerezési forma hatásának fenntartását vizsgáljuk, akkor pl. egy bevonatos tablettából, vagy egy lassan széteső tablettából történő felszabadulás sebességére teljes mértékben hatástalan a duzzadásra hajlamos készítmény bevonata.

A duzzadásra hajlamos készítmény akkor is alkalmas a gyomorban a gyógyszerek visszatartására, ha a kérdéses gyógyszerek olyan tablettákban vannak, ahol vagy a duzzadásra hajlamos összetételbe vannak beágyazva, vagy pedig ragasztóval vannak hozzákötve. A felszabadulás ezeknél a tablettáknál lassú, és ez a gyomorban egy hosszú ideig tartó lassú, ill. szabályozott felszabadulást eredményez. Ezekre a tablettákra továbbá jellemző lehet a késleltetett pulzáló felszabadulás. A találmány szerinti duzzadásra hajlamos készítmény a gyomorban visszatartja ezeket a formákat mindaddig, amíg a késleltetési idő el nem múlik és a gyógyszer mint egy robbanás, ill. impulzus szerűen fel nem szabadul. Attól függően, hogy a jelen találmány szerint hozzákötött, vagy beágyazott formáról van-e szó, számos tableta lehet időben különböző felszabadulási változatokkal, amelynek következtében egy adagolási dóziszból különböző adagolási profil alakul ki. Például lehet olyan adagolás, hogy három (vagy több) időzített impulzus formájú dózist is tartalmazhat, miközben a betegnek az adagot csak egyszer kell bevenni. A három dózis azt jelzi, mintha az előírt idő alatt a gyógyszerből három adagot kellene bevenni, és a gyomorban a gyógyszer minden egyes dóziszból felszívódna. Az ilyen fajta dózis az adagolási terv jobb végrehajtását jelenti, és sok esetben jobb terápiát is eredményez.

A nem a gyomri visszatartáshoz kötődő késleltetett dózisformáknál, amelyeknél minden egyes adagnak a szállítása a GI különböző részeihez történik, az egyes adagolási formáknak különbözőek a felszívódási profiljai. Az ilyen terápia nem azonos a gyógyszerből három adagnak az előírt időn belül történő bevitelével, amikor is a gyógyszernek minden esetben a gyomorból fel kellene szívódnia.

Jelen találmány olyan késleltetett felszabadulással járó kiserelési formát ismertet, amely a találmány szerinti gyógyszerellátó rendszert/összetételt és a terápiás mennyiségben jelenlevő biszfoszfónátot tartalmazza, amely arra képes, hogy a biszfoszfónátot a beteg gyomrához történő eljuttatását az adagolást követő több órán belül hajtsa végre.

Az alkalmas biszfoszfónátok között vannak az alendronsav és annak gyógyászatilag elfogadott sói és hidrátjai, valamint a residronát, etidronát és a teludronát.

A biszfoszfónát gyógyszerellátó rendszert a fent nevezett hidrogélből, a fokozott szétesést segítő anyagból és csersavból lehet keveréssel, vagy granulálással előállítani. Függetlenül a hidrogél, a fokozott szétesést segítő anyag és a csersav egyesítésének módjától, a bifoszfónát

és egyéb, esetleg jelenlevő adalékanyag kivételével az egyesítés előnyösen a hidrogél esetében kb. 50 súly%-tól kb. 80 súly%-ig, a fokozott szétesést segítő anyag esetében kb. 10 súly%-tól kb. 30 súly%-ig és a csersav esetében kb. 5 súly%-tól kb. 15 súly%-ig terjedően súlyarányának megfelelően történik. Egy még előnyösebb gyógyszerellátó rendszer a fokozott szétesést segítő anyagból kb. 15 súly%-tól kb. 25 súly%-ig terjedő mennyiséget, a csersavból kb. 10 súly%-ot ( $\pm 2$  súly%) és a hidrogélből olyan mennyiséget tartalmaz, amennyi szükséges a 100 súly% eléréséhez. Egy különösen előnyös biszfoszfónát gyógyszerellátó rendszer összetétele a következő: kb. 15 súly%-tól kb. 20 súly%-ig terjedően hidroxipropil-metil-cellulóz, kb. 45 súly%-tól kb. 55 súly%-ig terjedően hidroxipropil-cellulóz, kb. 20 súly%-tól kb. 25 súly%-ig terjedően karboximetil-nátrium-cellulóz és kb. 8 súly%-tól kb. 12 súly%-ig terjedően csersav.

A gyógyszerellátó rendszert és a biszfoszfónátot tartalmazó kiserelési formák vizes oldatokkal, mint pl. vízzel, a gyomri folyadékkal és savas folyadékokkal, pl. modellezett gyomri folyadékkal történő érintkezéskor gyorsan megduzzadnak. Abból a célból, hogy az alsó gyomorszájon az áthaladás gátolt legyen, a kiserelési forma előnyösen öt, vagy még előnyösen kb. nyolc, vagy többszörösére duzzad kb. tizenöt percen belül a gyomri folyadékkal történő érintkezést követően. Még előnyösebben ilyen duzzadás kb. öt percen belül érhető el. Előnyösen gyógyszer kiserelési formák visszatartása a gyomorban három, vagy több óráig, még előnyösebben kb. négy óráig, vagy tovább tart, amely idő letelte után a gyógyszerellátó rendszer vagy feloldódik, vagy részeire esik szét, amely már elég kicsi lesz ahhoz, hogy az alsó gyomorszájon át tudjon jutni.

A találmány továbbá olyan adott gyógyszer kiserelési formára is vonatkozik, amely a terápiás biszfoszfónátot és a gyógyszerellátó rendszer tartalmazza. Ezeknek a formáknak lehet (a) monolitikus konstrukciója, mint pl. az olyan tablettá, amelyet a szokásos közvetlen préssel, vagy granulálási technikákkal készítenek el azzal jellemezve, hogy a hatóanyag a gyógyszerellátó rendszerben van diszpergálva, (b) réteges konstrukció, ahol a hatóanyag magában, vagy más adalékanyagokkal elkeverve alkot egy réteget, amely pl. összepréseléssel hozzá van kötve a gyógyszerellátó rendszer egy másik rétegéhez, (c) olyan kapszulázott konstrukció, ahol vagy az (a), vagy a (b) konstrukció kapszulázása történik, (d) olyan bevonatos konstrukció, ahol a hatóanyagot tartalmazó mag van bevonva a gyógyszerellátó rendszerrel, és (e) olyan konstrukció, ahol a gyógyszer egy opcionálisan bevonatos mátrix

tablettába van építve, és amely tablettá részlegesen be van ágyazva a gyógyszerellátó rendszerbe, vagy ragasztóval külsőlegesen hozzá van kötve a gyógyszerellátó rendszerhez.

A monolitikus kiserelési forma a korábban leirt közvetlen préssel és granulálási módszerekkel készíthető el. A monolitikus kiserelési forma bármely kívánt formában elkészíthető, azonban azt tapasztalták, hogy az ovális, vagy ellipszoidális forma előnyös a gyomorban az adagolási dózisforma visszatartása szempontjából. Az ovális, vagy ellipszoidális forma két mérete előnyösen kb. 4 mm és 8 mm között van, míg a harmadik mérete kb. 10 mm és 20 mm között van, még előnyösebben a méret kb. 6x6x16 mm. A monolitikus kiserelési forma lassítja a hatóanyag felszabadulását a körülötte levő megduzzadt hidrogél által kialakuló diffúziós határnak köszönhetően. A diffúzió addig a pontig lassú, amíg a gyógyszerellátó rendszer eróziója miatt meg nem történik a felszabadulás.

Egy monolitikus kiserelési forma esetén a hatóanyag késleltetett felszabadulása azáltal történhet, hogy az ismert módszerek szerint a hatóanyag bevonása egy felszabadulást késleltető bevonattal van megoldva. Így a következő azon leírásoknál, ahol a jelen találmány szerinti leírás a hatóanyag átkeverését, összekeverését, granulálását, présselését, stb. tartalmazza, a szakmában jártas számára nyilvánvaló lesz az, hogy a hatóanyagot előzetesen be lehet vonni olyan bevonattal, amely a gyomri folyadékban lassan szétesik, és ezáltal a hatóanyagot egy késleltetett felszabadulását eredményezi. Gyakorlatilag a monolitikus kiserelési forma mikrogranulátumokat, mikrokapszulákat, vagy a hatóanyagot tartalmazó bevonatos gyöngyöket tartalmazhat.

Egy gyakorlatilag előnyös biszfoszfónát kiserelési forma olyan bevonatos konstrukciót jelent, ahol a gyógyszerellátó rendszer olyan magot von be, amely a hatóanyagot tartalmazza. Ezt a konstrukciót az alábbi 9-12. példákban mutatjuk be. A bevonatos konstrukció lassítja a hatóanyag felszabadulását azáltal, hogy egy olyan diffúziós határt képez, amelyen még a felszabadulás előtt át kell jutnia a hatóanyagot. Amint azt a példákban bemutatjuk, a bevonatos konstrukció a mag formulázásától függően a hatóanyagot vagy egy késleltetett/gyors felszabadulását, vagy egy késleltetett/nyújtott felszabadulását eredményezi.

Egy előnyös réteges kiviteli forma az, amikor a gyógyszerellátó rendszer van az egyik rétegben, míg a hatóanyag a másik rétegben. Ezen előnyös kiviteli forma kb. 14x8 mm

méretű. A rétegelt konstrukciót a szokásos több rétegű préseléses technikákkal lehet előállítani. Egy kettős réteget tartalmazó réteges konstrukciót, amelynek egyike a gyógyszerellátó rendszert, míg a másik a hatóanyagot és bármely más kívánatos adalékanyagot tartalmaz, el lehet úgy készíteni, hogy a hatóanyagnak a késleltetett felszabadulása történjen meg azáltal, hogy csak a hatóanyagot tartalmazó réteget vonjuk be egy, a gyomorbeli folyadéknak ellenálló szokásos bevonattal. A késleltetett felszabadulás elérésére egy további példa az lehet, amikor a hatóanyagot tartalmazó réteget, mint mátrixot úgy formulázzuk, hogy a diffúziót és a szétesést késleltetjük, ill. a hatóanyagot a gyógyszer tartalmazó rétegen belül mikrokapszulákba, vagy bevonatos gyöngyökbe építjük be.

A gyógyszerellátó rendszer szintén igazodik a hatóanyagnak a gyomorban történő visszatartásához, amikor is a hatóanyagot tartalmazó tabletták vagy részben be vannak ágyazva a gyógyszerellátó rendszerbe, vagy pedig ragasztóval vannak hozzákötve. Ami a hosszantartó felszabadulási sajátságukat illeti, ezeknek a tablettáknak lehet késleltetett lökés-szerű felszabadulási természetük vagy késleltetve hosszantartó felszabadulási sajátságuk. Ezen találmány szerinti duzzadásra hajlamos összetétel a gyomorban vissza fogja tartani ezeket a kiszerezési formákat mindaddig, amíg a késleltetési idő letelte után a gyógyszer robbanás-, vagy lökészerűen, vagy hosszantartó formában fel nem szabadul. Attól függően, hogy a jelen találmány szerint hozzákötött, vagy beágyazott formáról van-e szó, számos tablettá lehet időben különböző felszabadulási változatokkal, amelynek következtében egy adagolási dóziszból különböző adagolási profil alakul ki. Például lehet olyan adagolás, hogy három (vagy több) időzített impulzus formájú dózist is szállíthat, miközben a betegnek az adagot csak egyszer kell bevenni. A három dózis azt jelzi, mintha az előírt idő alatt a gyógyszerből három adagot kellene bevenni, és a gyomorból a gyógyszer minden egyes dóziszból felszívódna. Az ilyen fajta dózis az adagolási terv jobb végrehajtását fogja jelenteni, és sok esetben jobb terápiát is fog eredményezni. A nem a gyomri visszatartáshoz kötődő késleltetett dózisformáknál, amelyeknél minden egyes adagnak a szállítása a GI különböző részeihez történik, az egyes adagolási formáknak különbözőek a felszívódási profiljai. Az ilyen terápia nem azonos a gyógyszerből három adagnak az előírt időn belül történő bevételével, amikor is a gyógyszernek minden esetben a gyomorból fel kellene szívódnia.

A fentiekben leírt dózisformákhoz kapcsolódóan, sok más dózisforma létezik, amelyekben a gyógyszerellátó rendszer használható terápiás biszfoszfonátok gyomorban történő hosszantartó felszabadítására.

Bizonyos előnyös kiviteli formákra történő hivatkozásokkal miután ily módon leírtuk a találmányt, a szakemberek számára a leírás és a példák megfontolásai alapján más kiviteli formák is nyilvánvalóak lesznek. Az volt a szándékunk, hogy a leírás, beleértve a példákat is csak példaértékűek legyenek a találmány céljára és szellemiségére vonatkozóan, amelyeket az ezt követő igénypontokban mutatunk be.

## PÉLDÁK

### 1-8. példák

#### Anyagok:

A HPMC típusa HPMC K-15PM volt. Hidroxipropil-cellulózként a Hercules-től beszerzett Klucel<sup>®</sup> HF NF-et használtuk. Kroszkarmellóz-nátriumként az Avebe Corp.-től beszerzett Ac-Di-Sol<sup>®</sup> -t használtuk. A térhálósított poliakrilsav a B.F. Goodrich Chemical Ltd.-től beszerzett Carbopol<sup>®</sup> 974P volt. Valamennyi anyag gyógyszeripari minőségű volt.

#### A tabletták elkészítése:

Minden egyes tableta összetételét az 1. táblázat foglalja össze. Valamennyi készítmény hidroxipropil-metil-cellulózt, csersavat, fokozott szétesést segítő anyagot és 1% magnézium-sztearátot tartalmazott. A magnézium-sztearát kivételével valamennyi adalékanyagot egyszerre kevertük össze és kézzel folyamatosan átkevertük. Ezután a magnézium-sztearátot 1 súly% mennyiségben adtuk be, és a keveréket kézzel folyamatosan átkevertük mindaddig, amíg a magnézium-sztearát egyenletesen el nem oszlott a készítményben. Meghatároztuk minden egyes összetételnek azon mennyiségét, amely 5 mm vastag tableta készítéséhez volt szükséges, majd az anyagot 5 mm vastagságú tablettává préseltük össze egy Manesty f3 típusú, 10 mm átmérőjű lyukasztó és préselő tablettázó géppel. A tabletták súlya 350-400 mg tartományba esett, és minden egyes tableta keménysége egy Erweka keménység tesztelő berendezés szerint 5-7 KP tartományban volt.

1. táblázat

Adalékanyag	Példa száma (súly%)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Hidroxipropil-metil-cellulóz	23,8	32,7	30,3	23,8	26,7	38,5	34,8	15,9
Hidroxipropil-cellulóz	0,0	0,0	0,0	0,0	16,0	19,2	0,0	47,6
Térhálósított poliakrilsav	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8,7	0,0
Össz. hidrogél	23,8%	32,7%	30,3%	23,8%	42,7%	57,7%	43,5%	63,5%
Keményítő-nátrium-glikolát	71,4	65,4	60,4	0,0	53,3	38,5	52,2	31,7
Kroszkarmellóz-nátrium	0,0	0,0	0,0	71,4	0,0	0,0	0,0	0,0
Csersav	4,8	2,0	9,1	4,8	4,0	3,8	4,3	4,8
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Duzzadási vizsgálatok:

A tablettákat egy 40 ml 0,1M HCl-t tartalmazó 50 ml-es főzőpohárba adtuk be és a hőmérsékletet  $37 \pm 2$  °C-on tartottuk. Tizenöt perc után a tablettákat csipesszel kivettük és tolómérővel megmértük. A gél erőségét kvalitatív módon a csipesz segítségével becsültük meg.

Eredmények:

A duzzadási vizsgálatok eredményeit a 2. táblázatban foglaltuk össze. A hidrogél duzzadását vagy kroszkarmellóz-nátrium, vagy keményítő-nátrium-glikolát használatával növeltük. Opcionálisan és előnyösen a készítmény két hidrogél polimer keverékét tartalmazhatja, amint azt az 5., 6. és 8. példák formulázott termékeinél a hidroxipropil-cellulóznak és a karbopolnak a beépítésével bemutattuk. Az a tablettá, amelyik a legjobban megduzzadt (36-szoros térfogatra), 5 % csersavat és szétesést segítő anyagként kroszkarmellóz-nátriumot tartalmazott. Az a tablettá, amelyik a duzzadásban a második legjobb volt (18x), szintén 5 % csersavat, viszont keményítő-nátrium-glikolátot tartalmazott. Mindkét gél kvalitatív módon gyengébb volt az 5.-8. példákhoz képest. A nagy kiterjedés és jó mechanikai erősség szempontjából az 5. és a 8. példákban bemutatottak voltak a legjobb tulajdonságú tabletták, amelyeknél a csersav tartalom 5 súly% volt, továbbá mind hidroxipropil-metil-cellulóz, mind

hidroxipropil-cellulóz hidrogélt alkalmaztak, és amely szétesést segítő anyagként keményítő-nátrium-glikolátot tartalmazott.

## 2. táblázat

Példa száma	Duzzadás foka <sup>a</sup>	Erősség
1	18,1	Közepes
2	12,7	Közepes
3	7,2	Közepes
4	36	Közepes
5	10,4	Erős
6	2	Erős
7	4,5	Erős
8	9,7	Erős

<sup>a</sup> a hidratált tabletták térfogatának és a száraz tabletták térfogatának az aránya

## 9. példa

Nátrium-alendronát monohidrátot a 3. táblázat szerinti összetételű, 5 mm átmérőjű, azonnal feloldódó tablettába formuláltunk oly módon, hogy a porokat összekevertük, és egy standard forgó tablettázó présen közvetlenül összepréseltük. A tabletták keménysége 7 és 12 kP között volt.

## 3. táblázat

Összetevők	Súly (mg)
Nátrium-alendronát monohidrát	11,6 mg <sup>a</sup>
Mikrokristályos cellulóz	30 mg
Laktóz a közvetlen préseléshez	20 mg
Magnézium-sztearát	0,5 mg

<sup>a</sup> 10 mg alendronsavval egyenértékű

Ez a tabletták egy 800 mg-os gyomri visszatartásos szállító rendszer (GRDS) mátrixba volt beágyazva, amely a 4. táblázat szerinti formulálásnak megfelelően az összetevők száraz

összekeverésével és egy Kilian RUD-20 présbevonatos gépen préseléssel készült. A tabletták külső alakja ovális és a közelítő mérete 17x7x9 mm volt.

4. táblázat

GRDS összetevők	Súly %
HPMC (Methocel <sup>®</sup> K-15M)	17
Csersav	10
HPC (Klucel <sup>®</sup> HF)	50
Kroszkarmellóz (aci-di-sol <sup>®</sup> )	22
Magnézium-sztearát	1

A tablettát egy USD apparatus 2 beoldódás vizsgáló berendezéssel, a gyomorbeli körülmények szimulálása céljából 37 °C-on, 500 ml 0,1 N HCl-ben vizsgáltuk. A tabletták kb. 15 perc alatt 22x10x23 mm méretre duzzadt meg, amely már elég nagy ahhoz, hogy a gyomri visszatartás hatását lehessen elérni, mivel a tabletták duzzadt állapotban nem tud átjutni az alsó gyomorszájon. Az alendronát felszabadulásának eredményei az 5. táblázatban vannak megadva. Gyakorlatilag alendronát felszabadulás nem volt az első három órában. Ezután a gyógyszer viszonylag nagy sebességgel szabadult fel a széteső belső tablettából a GRDS mátrixon keresztül.

5. táblázat

Idő (óra)	Göngyölített felszabadulás %
0	0
1	0
2	0
3	3
4	50
5	100

## 10. példa

Nátrium-alendronát monohidrátot a 6. táblázat szerinti összetételű, 5 mm átmérőjű, azonnal feloldódó tablettába formuláltunk oly módon, hogy a porokat összekevertük, és egy standard forgó tablettázó présen közvetlenül összepréseltük. A tabletták keménysége 7 és 12 kP között volt.

6. táblázat

Összetevők	Súly (mg)
Nátrium-alendronát monohidrát	11,6 mg <sup>a</sup>
Mikrokristályos cellulóz	25 mg
Laktóz	25 mg
Magnézium-sztearát	0,5 mg

<sup>a</sup> 10 mg alendronsavval egyenértékű

Ez a tabletták egy 800 mg-os gyomorbeli visszatartós szállító rendszer (GRDS) mátrixba volt beágyazva, amely a 7. táblázat szerinti formulálásnak megfelelően az összetevők száraz összekeverésével és egy Kilian RUD-20 présbevonatos gépen préssel készült. A tabletták külső alakja ovális és a közelítő mérete 17x7x9 mm volt.

7. táblázat

Összetevők	Súly %
HPMC (Methocel <sup>®</sup> K-15M)	17
Csersav	10
HPC (Klucel <sup>®</sup> HF)	50
Kroszkarmellóz (aci-di-sol <sup>®</sup> )	22
Magnézium-sztearát	1

A tablettát egy USD apparatus 2 beoldódás vizsgáló berendezéssel, a gyomorbeli körülmények szimulálása céljából 37 °C-on, 500 ml 0,1 N HCl-ben vizsgáltuk. A tabletták kb. 15 perc alatt 22x10x23 mm méretre duzzadt meg, amely már elég nagy ahhoz, hogy a gyomorbeli visszatartás hatását lehessen elérni. Az alendronát felszabadulásának eredményei

a 8. táblázatban vannak megadva. Gyakorlatilag alendronát felszabadulás nem volt az első három órában. Ezután a gyógyszer lassú sebességgel szabadult fel.

8. táblázat

Idő (óra)	Göngyölített felszabadulás %
0	0
1	0
2	0
3	2
4	9
5	15
6	21
7	27
8	32
9	36

## 11. példa

Nátrium-alendronát monohidrátot (11,6 mg) a 7. táblázat szerinti GRDS összetételű, 50 mg-os, 5 mm átmérőjű tablettába formuláltunk oly módon, hogy a porokat összekevertük, és egy standard forgó tablettázó présen közvetlenül összepréseltük. A tabletták keménysége 7 és 12 kP között volt. Ez a tabletták egy 800 mg-os gyomri visszatartásos szállító rendszer (GRDS) mátrixba volt beágyazva, amely az X. táblázat szerinti formulázásnak megfelelően az összetevők száraz összekeverésével és egy Kilian RUD-20 présbevonatos gépen préseléssel készült. A tabletták külső alakja ovális és a közelítő mérete 17x7x9 mm volt.

A tablettát egy USD apparatus 2 beoldódás vizsgáló berendezéssel, a gyomorbeli körülmények szimulálása céljából 37 °C-on, 500 ml 0,1 N HCl-ben vizsgáltuk. A tabletták kb. 15 perc alatt 22x10x23 mm méretre duzzadt meg, amely már elég nagy ahhoz, hogy a gyomri visszatartás hatását lehessen elérni. Az alendronát felszabadulásának eredményei a 9. táblázatban vannak megadva.

Gyakorlatilag alendronát felszabadulás nem volt az első három órában. Ezután a gyógyszer viszonylag állandó sebességgel szabadult fel a belső tablettából a GRDS mátrixon keresztül.

9. táblázat

Idő (óra)	Göngyöltett felszabadulás %
0	0
1	0
2	0
3	5
4	15
5	30
6	50
7	65
8	75
9	80
12	100

## 12. példa

Nátrium-alendronát monohidrátot 0,5% HPC-vel (Klucel HF) etanolban granuláltuk. A granulátumot megszáritottuk és finom folyó porrá őröltük. Ezt a granulátumot a 7. táblázat szerinti GRDS mátrix készítménnyel 11,8 mg alendronát granulátum és 850 mg GRSD mátrix arányban elkevertük úgy, hogy az alendronát granulátumot homogéneen diszpergáltuk a mátrixban. A tablettákat egy ovális szerszámmal egy standard forgó présen préseltük úgy, hogy olyan tablettákat eredményezzen, amelynek közelítő mérete 17x7x8 mm volt. Ezeknek a tablettáknak 500 g-ját egy perforált tányéros bevonó segítségével, etanolban szuszpendált 5%-os HPMC-vel az alábbi körülmények között bevontuk oly módon, hogy a bevonás mértéke 15 súly% legyen.

A bevonás körülményei:

Ágy hőmérséklete:	40 °C
Oldat áramlási sebessége:	7,5 ml/perc
Bevonási idő:	kb.20 perc

A tablettákat egy USD apparatus 2 beoldódás vizsgáló berendezéssel, a gyomorbéli körülmények szimulálása céljából 37 °C-on, 500 ml 0,1 N HCl-ben vizsgáltuk. A tabletták gyorsan duzzadt meg, de az előző példákhoz képest mégis lassabban (kb. 45 perc alatt) érte el azt a 20x8x20 mm-es méretet, amely már elég nagy ahhoz, hogy a gyomri visszatartás hatását lehessen elérni. Az alendronát felszabadulásának eredményei a 10. táblázatban vannak megadva. Az első három órában az alendronátnak csak egy kis mennyisége szabadult fel. Ezután a gyógyszer viszonylag állandó sebességgel szabadult fel a GRDS mátrixból.

10. táblázat

Idő (óra)	Göngyöltett felszabadulás %
0	0
1	1
2	3
3	5
4	25
5	45
6	65
7	85
8	100

## 13. példa

A 11. példa szerinti tablettákat cross-over elrendezésben az azonnal felszabaduló alendronát készítménnyel szemben 3 beagle kutyának adagoltuk. 48 órán keresztül a vizeletmintákat gyűjtöttük, és az alendronátra egy teljes AUC meghatározást végeztünk. Az azonnal felszabaduló készítményre az átlagos biológiai elérhetőséget ~1,5%-nak számoltuk, míg a gyomorbéli visszatartásos alendronát biológiai elérhetőségére több, mint 3%-ot kaptunk.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 1.) Gyógyszer kiszerezési forma a betegnek történő orális adagolás céljából, amely terápiásan hatásos mennyiségben biztosítja a biszfoszfonát késleltetett gyomri felszabadulását, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerforma biszfoszfonátot és nem-hidratált hidrogélt tartalmazó gyógyszerellátó rendszerből áll és a gyomri folyadékkal, vagy szimulált gyomri folyadékkal történő érintkezés után a nem-hidratált hidrogél hidratálódik és a gyógyszerellátó rendszer megduzzad.
- 2.) Az 1. igénypont szerinti gyógyszer kiszerezési forma azzal jellemezve, hogy a gyógyszerellátó rendszer fokozott szétesést segítő anyagot is tartalmaz.
- 3.) A 2. igénypont szerinti gyógyszer kiszerezési forma azzal jellemezve, hogy a gyógyszerellátó rendszer csersavat is tartalmaz.
- 4.) Az 1. igénypont szerinti gyógyszer kiszerezési forma azzal jellemezve, hogy a biszfoszfonát jelentős mennyisége két, vagy több óra késéssel szabadul fel.
- 5.) Az 1. igénypont szerinti gyógyszer kiszerezési forma azzal jellemezve, hogy a biszfoszfonát jelentős mennyisége három, vagy több óra késéssel szabadul fel.
- 6.) Az 1. igénypont szerinti gyógyszer kiszerezési forma azzal jellemezve, hogy a biszfoszfonát jelentős mennyisége négy, vagy több óra késéssel szabadul fel.
- 7.) Az 1. igénypont szerinti gyógyszer kiszerezési forma azzal jellemezve, hogy a biszfoszfonátot az alendronsavat és annak gyógyászatilag elfogadott sóit és hidratjait, valamint a residronátot, etidronátot és a teludronátot tartalmazó csoportból választjuk ki.
- 8.) Az 1. igénypont szerinti gyógyszer kiszerezési forma azzal jellemezve, hogy a biszfoszfonát az alendronsav, vagy annak gyógyászatilag elfogadott sóinak és hidratjainak egyike.
- 9.) A 8. igénypont szerinti gyógyszer kiszerezési forma azzal jellemezve, hogy a biszfoszfonát a mononátrium-alendronát monohidrát.
- 10.) A 8. igénypont szerinti gyógyszer kiszerezési forma azzal jellemezve, hogy a biszfoszfonát a mononátrium-alendronát trihidrát.
- 11.) A 8. igénypont szerinti gyógyszer kiszerezési forma azzal jellemezve, hogy a biszfoszfonát az alendronsav.

- 12.) Az 1. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a hidrogél hidroxipropil-metil-cellulózból áll.
- 13.) A 12. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a hidrogél hidroxipropil-cellulózból is áll.
- 14.) A 13. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a hidrogél hidroxipropil-metil-cellulóz és hidroxipropil-cellulóz kb. 1:3-tól kb. 5:3 súlyarányából áll.
- 15.) A 2. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a fokozott szétesést segítő anyagot a térhálósított polivinil-pirrolidont, a térhálósított nátrium-karboximetil-cellulózt és keményítő-nátrium-glikolátot tartalmazó csoportból választjuk ki.
- 16.) A 15. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a fokozott szétesést segítő anyag a keményítő-nátrium-glikolát.
- 17.) A 15. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a fokozott szétesést segítő anyag a térhálósított nátrium-karboximetil-cellulóz.
- 18.) A 3. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a csersav a gyógyszerellátó rendszer kb. 5 súly% és 15 súly% közötti mennyisége.
- 19.) Eljárás humán beteg csont betegségének szükség szerinti kezelésére a betegnek az 1. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma adagolásával.
- 20.) A 19. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a csont betegség metastasisos csontbetegség.
- 21.) A 19. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a csont betegség osteoporosis.
- 22.) A 19. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a csont betegség Paget kór.
- 23.) Eljárás humán beteg csontfelszívódás gátlásának szükség szerinti kezelésére azzal jellemezve, hogy a betegnek az 1. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési formát adagoljuk.
- 24.) Eljárás humán beteg hypercalcaemia betegségének szükség szerinti kezelésére azzal jellemezve, hogy a betegnek az 1. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési formát adagoljuk.
- 25.) Eljárás humán beteg rosszindulatú csontbetegségének szükség szerinti kezelésére azzal jellemezve, hogy a betegnek az 1. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési formát adagoljuk.
- 26.) Az 1. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a gyógyszerellátó rendszer hidrogél tartalma kb. 50 súly% és kb. 80 súly% között van, a

- fokozott szétesést segítő anyag tartalma kb. 10 súly% és kb. 30 súly% között van, és a csersav tartalma kb. 5 súly% és 10 súly% között van.
- 27.) A 26. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma, azzal jellemezve, hogy alkalmas legalább két órás visszatartásra a humán beteg gyomrában.
- 28.) A 26. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma, azzal jellemezve, hogy alkalmas legalább három órás visszatartásra a humán beteg gyomrában.
- 29.) A 26. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a kiszerelési forma öt, vagy többszörösére duzzad kb. tizenöt perccel a vizes oldattal történő érintkezést követően.
- 30.) A 29. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a kiszerelési forma nyolc, vagy többszörösére duzzad kb. tizenöt perccel a vizes oldattal történő érintkezést követően.
- 31.) A 29. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a kiszerelési forma öt, vagy többszörösére duzzad kb. öt perccel a vizes oldattal történő érintkezést követően.
- 32.) A 26. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy olyan anyagot is tartalmaz amelynek savval való érintkezésekor gáz képződik.
- 33.) A 32. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy az anyag, amelynek savval való érintkezésekor gáz képződik, nátrium-bikarbonát.
- 34.) A 26. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a hidrogél hidroxipropil-metil-cellulózt tartalmaz.
- 35.) A 34. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a hidrogél hidroxipropil-cellulózt is tartalmaz.
- 36.) A 35. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a hidrogél hidroxipropil-metil-cellulóz és hidroxipropil-cellulóz kb. 1:3 és kb. 5:3 közötti súlyarányából áll.
- 37.) A 26. igénypont szerinti gyógyszer kiszerelési forma azzal jellemezve, hogy a fokozott szétesést segítő anyagot a térhálósított polivinil-pirrolidont, a térhálósított nátrium-karboximetil-cellulózt és keményítő-nátrium-glikolátot tartalmazó csoportból választjuk ki.
- 38.) Gyógyszer kiszerelési forma, amelynek a magja terápiás biszfoszfonátot és opcionálisan más gyógyászati adalékanyagot tartalmaz, továbbá a magot bevonat veszi körül azzal jellemezve, hogy a bevonat hidrogélt, fokozott szétesést segítő anyagot és csersavat tartalmaz.

- 39.) A 38. igénypont szerinti bevonatos gyógyszer kiszerezési forma, azzal jellemezve, hogy a hidrogél kb. 50 súly%-tól kb. 80 súly%-ig, a fokozott szétesést segítő anyag kb. 10 súly%-tól kb. 30 súly%-ig és a csersav kb. 5 súly%-tól kb. 10 súly%-ig terjed.
- 40.) Bevonatos gyógyszer kiszerezési forma, azzal jellemezve, hogy a magja kb. 18 súly% nátrium-alendronát monohidrátot, kb. 48 súly% mikrokristályos cellulózt és kb. 32 súly% laktózt tartalmaz, továbbá a magnak olyan bevonata van, amelynek összetétele kb. 17 súly% HPMC, kb. 10 súly% csersav, kb. 50 súly% HPC és kb. 22 súly% térhálósított nátrium-karboximetil-cellulóz.
- 41.) Bevonatos gyógyszer kiszerezési forma, azzal jellemezve, hogy a magja kb. 18 súly% nátrium-alendronát monohidrátot, kb. 41 súly% mikrokristályos cellulózt és kb. 41 súly% laktózt tartalmaz, továbbá a magnak olyan bevonata van, amelynek összetétele kb. 17 súly% HPMC, kb. 10 súly% csersav, kb. 50 súly% HPC és kb. 22 súly% térhálósított nátrium-karboximetil-cellulóz.
- 42.) Eljárás a 40. vagy 41. igénypont szerinti kiszerezési forma előállítására, azzal jellemezve, hogy a következő lépéseket tartalmazza: por alakú nátrium-alendronát monohidrát, mikrokristályos cellulóz és laktóz összekeverése, az összekevert porokból tablettázás oly módon, hogy magot kapjunk, a HPMC, csersav, HPC és a térhálósított karboximetil-nátrium száraz keverése oly módon, hogy egy bevonó keveréket kapjunk, a mag beágyazása a bevonó keverékbe és a bevonó keverék préselésével a kiszerezési forma előállítása.

*Szöveg utólag*

2003. JÚN 25.

EMRI PATENT KFT  
4062 Debrecen,  
Kisvárosi út 80.