

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

360/42

Savérzékeny hatóanyagot tartalmazó új gyógyszerforma

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GmbH, D-78467 Konstanz,
Byk-Gulden-Straße 2, Németország

K I V O N A T

A találmány savérzékeny hatóanyagok új adagolási formájára vonatkozik. A találmány szerinti új adagolási forma enteroszolvens bevonatokat nem tartalmaz és orális adagolásra alkalmas.

"Jellemző" áka nincs.

A. Fiedler Ldse

Képviselő: Dr.Tóth-Urbán László ügyvéd
Társképviselő: Dr.Jalsovszky Györgyné ügyvéd

360/42

Savérzékeny hatóanyagot tartalmazó új gyógyszerforma

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GmbH, D-78467 Konstanz,
Byk-Gulden-Straße 2, Németország

Feltalálók:

LINDER Rudolf Lindauerstr. 40, D-78464 Konstanz
DIETRICH Rango Im Tiergarten 16, D-78465 Konstanz
Németország

Bejelentés napja: 1998. 12. 08.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP98/08036

A nemzetközi közzététel száma: WO 99/29320

Elsőbbségei:	1997. 12. 08.	197 54 324.3	DE
	1998. 05. 20.	198 22 549.0	DE

A találmány műszaki területe

Találmányunk a gyógyszertechnológia területére tartozik és valamely savérzékeny hatóanyagot - különösen valamely savérzékeny protonpumpa inhibitor - tartalmazó új adagolási formára vonatkozik. Az új adagolási forma orális adagolásra alkalmas. Találmányunk tárgya továbbá eljárás a fenti új adagolási forma előállítására. Találmányunk továbbá az új adagolási forma előállítására felhasználható kompozíciókra vonatkozik.

A technika ismert állása

Általánosan ismeretes, hogy valamely savérzékeny hatóanyagot tartalmazó orális adagolási formák (pl. tabletta vagy pellet) a gyomron történő áthaladás után a belek alkálikus közegében gyorsan oldódó enteroszolvens bevonattal láthatók el. Savérzékeny hatóanyagként pl. a savérzékeny protonpumpa inhibitorok (H^+/K^+ ATPáz inhibitorok) említhetők meg, különösen a piridin-2-il-metilszulfonil-1H-benzimidazolak, amelyek többek között a EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726 és EP-A-0 268 956 sz. európai közrebocsátási iratban kerültek ismertetésre. Ezek a hatóanyagok H^+/K^+ ATPáz-gátló hatásuk révén fokozott gyomorsavkiválasztás eredményeként létrejött betegségek gyógyításánál nagy jelentőségre tettek szert. A fenti típusba tartozó, a kereskedelemben beszerezhető hatóanyagok közül pl. az alábbiakat említjük meg: 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol (nemzetközi szabadnév: omeprazol), (5-difluor-metoxi)-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-

-metilszulfinil]-1H-benzimidazol (nemzetközi szabadnév: pantoprazole), 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-piridinil]-metilszulfinil]-1H-benzimidazol (nemzetközi szabadnév: lansoprazol) és 2-[[4-(3-metoxi-propoxi)-3-metil-piridin-2-il]-metilszulfinil]-1H-benzimidazol (nemzetközi szabadnév: rabeprazole).

Ezek a hatóanyagok semleges - különösen savas - környezetben bomlásra erősen hajlamosak és erősen elszíneződött bomlástermékek is képződnek. Ezért orális készítmények előállítása esetén a hatóanyagot savak és nedvesség hatásával, valamint a gyógyászati segédanyagokkal kialakuló nemkívánatos kölcsönhatások által okozott bomlással szemben meg kell védeni. Az erősen savérzékeny piridin-2-il-metilszulfinil-1H-benzimidazolak előállítása során a hatóanyagot a tablettamagba vagy pelletekbe alkálifémsók (pl. nátriumsók) alakjában vagy valamely alkálikus anyaggal együtt viszik be. Minthogy az enteroszolvens bevonatok készítésére felhasznált anyagok szabad karboxilcsoportokat tartalmaznak, azzal a problémával is szembe kell néznünk, hogy az enteroszolvens bevonat az alkálikus közeg miatt oldódni kezd, sőt belülről kifelé feloldódik és a szabad karboxilcsoportok a hatóanyag bomlását idézik elő. Ezért az enteroszolvens bevonat és az alkálikus tablettamag vagy pellet között közbeeső szigetelőrétegek (albevonatok) kialakítására van szükség. A EP-A-0 244 380 sz. európai közrebocsátási irat szerint a hatóanyag és valamely alkálikus vegyület keverékét vagy a hatóanyag alkálifémsóját tartalmazó magot az enteroszolvens réteg felvitele előtt vízben oldódó vagy vízben gyorsan széteső inert gyógyászatilag alkalmas

anyagot tartalmazó legalább egy réteggel vonják be. A közbenső réteg(ek) pH-pufferoló zónaként működ(nek), amelybe a kívülről bediffundáló hidrogén-ionok az alkális magból kidiffundáló hidroxil--ionokkal reakcióba léphetnek. A közbenső réteg puffer-kapacitásának növelése céljából ezekbe a közbenső réteg(ek)be puffer-anyagokat dolgoznak be. A fenti eljárással bizonyos mértékben stabil készítmények állíthatók elő. A már kismértékű bomláskor is fellépő nemkívánatos elszíneződések elkerülése céljából azonban viszonylag vastag közbenső rétegek alkalmazására van szükség. Ezenkívül a nedvesség nyomainak kiküszöbölése további jelentős erőfeszítéseket igényel.

Az EP-A-0 519 365 sz. európai közrebocsátási iratban hatóanyagként pantoprazolt tartalmazó, vízoldható közbenső réteggel és enteroszolvens bevonattal ellátott gyógyászati készítmény került ismertetésre. A fokozott stabilitást oly módon érik el, hogy az alkális magban kötőanyagként poli(vinil-pirrolidon)-t és/vagy hidroxipropil-metil-cellulózt alkalmaznak.

Az EP-A-0 342 522 sz. európai közrebocsátási iratban az alkális mag és az enteroszolvens bevonat között közbenső réteget tartalmazó gyógyászati készítményt írtak le. A közbenső réteg vízben csak kevésbé oldódó filmképző anyagot [pl. etil-cellulóz vagy poli(vinil-acetát)] és vízben kevésbé oldódó szuszpendált finomszemcseméretű szervetlen vagy szerves anyagot (pl. magnézium-oxid, szilícium-oxid vagy szacharóz-zsírsav-észterek) tartalmaz.

Az EP-A-0 277 741 sz. európai közrebocsátási iratban leírt gömbalakú szemcsék vagy granulák olyan magot tartalmaznak, amely alacsony helyettesítési fokú hidroxil-

propil-cellulózt és fekélyellenes hatású benzilimidazol-vegyületet tartalmazó ráporlasztott porral van bevonva. Ezeket a szemcséket enteroszolvens bevonóanyaggal látják el.

Az WO 96/01623, WO 96/01624 és WO 96/01625 sz. nemzetközi közrebocsátási iratokban savérzékeny H^+/K^+ ATPáz inhibitorok adagolási formája került ismertetésre. A hatóanyagot tartalmazó pelleteket tablettázási segédanyagokkal együtt tablettákká préselik. A pelletek a savérzékeny H^+/K^+ ATPáz-inhibitort és valamely alkálikus vegyületet vagy a hatóanyag alkálifémsóját tartalmazó magokból állnak. A pelletek magjait egy vagy több réteggel látják el, amelyek közül legalább az egyik réteg enteroszolvens tulajdonságokkal rendelkezik. Az enteroszolvens réteg mechanikai felépítése olyan kell hogy legyen, hogy a tabletták préselésekor a pelletek savval szemben mutatott ellenállóképessége ne károsodjék. Megemlítik, hogy a pelletmagok készítésénél porlasztvaszáritás alkalmazható.

A WO 97/25030 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban a fentemlített pelletek pezsgőtablettákká történő feldolgozása került ismertetésre.

A technika fenti ismert állásából kitűnik, hogy savérzékeny hatóanyagok orális adagolási formájának előállítása műszakilag bonyolult eljárásokat igényel.

A találmány leírása

Találmányunk tárgya savérzékeny hatóanyagok új orális adagolási formájának kifejlesztése, amelynél a savérzékeny hatóanyagot enteroszolvens bevonattal nem

kell megvédeni és amely jelentős műszaki ráfordítások nélkül előállítható.

A fenti célkitűzést a jelen találmány segítségével oldjuk meg.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a fenti célkitűzés sok egyedi hatóanyag-egységet tartalmazó adagolási forma segítségével oldható meg.

Találmányunk tárgya orális adagolási forma, amely valamely savérzékeny hatóanyagot és gyógyászati segédanyagokat tartalmaz, mimellett a segédanyagok enteroszolvens rétegek (enteroszolvens bevonatok) képzésére nem alkalmasak. Az orális adagolási formában a hatóanyag előnyösen sok egyedi hatóanyag-egység formájában van jelen.

Találmányunk további tárgyait a szabadalmi igénypontokban ismertetjük.

A „sok egyedi hatóanyag-egység” kifejezésen a jelen szabadalmi leírás értelmében az egyes egységek (többszörös egyedi egységek) olyan sokasága értendő, amelyben legalább egy hatóanyagrészecke van jelen. Az egyedi egységekben a hatóanyagot előnyösen legalább egy szterin és legalább egy polimer keveréke, legalább egy zsíralkohol, vagy legalább egy zsíralkohol és legalább egy polimer és/vagy legalább egy szterin keveréke veszi körül.

Találmányunk tárgya továbbá savérzékeny hatóanyagok orális adagolási formája, amely legalább egy gyógyászati segédanyagot és sok egyedi hatóanyag-egységet tartalmaz, mimellett az egyedi hatóanyag-egységekben a savérzékeny hatóanyagot legalább egy szterin és legalább egy polimer keveréke, legalább egy zsíralkohol, vagy legalább egy



zsíralkohol és legalább egy polimer és/vagy legalább egy szterin keveréke veszi körül.

Találmányunk előnyös kiviteli alakja savérzékeny hatóanyagok orális adagolási formája, amely legalább egy gyógyászati segédanyagot és sok egyedi hatóanyag-egységet tartalmaz, mimellett az egyedi hatóanyag-egységekben a savérzékeny hatóanyagot legalább egy szterin és legalább egy polimer keveréke veszi körül.

Találmányunk tárgya továbbá savérzékeny hatóanyagot tartalmazó hatóanyag-egység, amelyben a savérzékeny hatóanyagot legalább egy szterin és legalább egy polimer keveréke, legalább egy zsíralkohol, vagy legalább egy zsíralkohol és legalább egy polimer és/vagy legalább egy szterin keveréke veszi körül.

Az egyedi egységek részecskenagysága előnyösen 200 μm -nél kisebb, különösen előnyösen 100 μm alatti érték. A részecskenagyság tartomány előnyösen 2-50 μm , különösen előnyös 4-20 μm .

A jelen találmány értelmében savérzékeny hatóanyagként előnyösen savérzékeny protonpumpa inhibitorokat alkalmazhatunk.

A jelen találmány értelmében savérzékeny protonpumpa inhibitoroként (H^+/K^+ ATPáz inhibitorok) különösen előnyösen helyettesített piridin-2-il-metilszulfinit-1H-benzimidazolak alkalmazhatók, mint pl. az EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726, EP-A-0 184 322, EP-A-0 261 478 és EP-A-0 268 956 európai közrebocsátási iratokban leírt vegyületek. Ezek közül előnyösen az alábbi gyógyászati hatóanyagok alkalmazhatók: 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metilszulfinit]-1H-benz-

imidazol (nemzetközi szabadnév: omeprazole), 5-(difluor-metoxi)-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilszulfinitil]-1H-benzimidazol (nemzetközi szabadnév: pantoprazole), 2-[3-metil-4-(2,2,2-(trifluor-etoxi)-2-piridinil)-metilszulfinitil]-1H-benzimidazol (nemzetközi szabadnév: lansoprazole) és 2-[[4-(3-metoxi-propoxi)-3-metil-piridin-2-il]-metilszulfinitil]-1H-benzimidazol (nemzetközi szabadnév: rabeprazole).

További savérzékeny protonpumpa-inhibitoroként pl. helyettesített fenil-metilszulfinitil-1H-benzimidazolak, cikloheptapiridin-9-il-szulfinitil-1H-benzimidazolak vagy piridin-2-il-metilszulfinitil-tieno-imidazolak említhetők meg (pl. a DE-A-35 31 467 sz. német közrebocsátási iratban, az EP-A-0 434 999 vagy EP-A-0 234 485 sz. európai közrebocsátási iratban leírt vegyületek). Ezek közül példálódzó jelleggel a 2-[2-(N-izobutil-N-metilamino)-benzilszulfinitil]-benzimidazolt (nemzetközi szabadnév: leminoprazole) és a 2-(4-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciklohepta[b]piridin-9-il-szulfinitil)-1H-benzimidazolt (nemzetközi szabadnév: nepaprazole) említjük meg.

A savérzékeny protonpumpa inhibitorok királis vegyületek. A jelen szabadalmi leírás értelmében a „savérzékeny protonpumpa inhibitor” kifejezés a tiszta enantimomereket és bármely arányú keveréseiket (beleértve a racemátokat) is magában foglalja. Enantiomertiszta savérzékeny protonpumpa inhibitorokat pl. a WO 92/08716 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban ismertettek. Ezek közül példálódzó jelleggel az esomeprazolet említjük meg.

A savérzékeny protonpumpa inhibitorok önmagukban vagy előnyösen bázisokkal képezett sóik alakjában lehetnek jelen. A bázisokkal képezett sók közül pl. a nátrium-,

kálium-, magnézium- és kalcium-sókat említjük meg. A savérzékeny protonpumpa inhibitorok bázisokkal képezett sói kívánt esetben hidrát alakjában is jelen lehetnek. A savérzékeny protonpumpa inhibitorok sóinak hidrátjai pl. a WO 91/19710 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban kerültek ismertetésre.

Savérzékeny protonpumpa-inhibitorként különösen előnyösen pantoprazol-nátrium és pantoprazol-nátrium-sesquihidrát (pantoprazol-nátrium +1,5 H₂O) alkalmazható.

Szterinként előnyösen fitoszterinek vagy zooszterinek alkalmazhatók. A fitoszterinek közül példálódzó jelleggel az ergoszterint, stigmaszterint, sitoszterint, brassicaszterint és campeszterint említjük meg. Zooszterinként pl. koleszterin és lanoszterin alkalmazható. Kívánt esetben a szterinek keverékei is alkalmazhatók.

Polimerként előnyösen nemsavas csoportokat tartalmazó polimereket használhatunk. A polimerek közül példálódzó jelleggel az alábbiakat említjük meg: Polyvidone (pl. a BASF cég Kollidon 17, 30 és 90 terméke), vinil-pirrolidon/vinil-acetát kopolimerek és polivinil-acetát. Ezenkívül cellulóz-éterek is alkalmazhatók, pl. metil-cellulóz, etil-cellulóz (Ethocel) és hidroxipropil-metil-cellulóz. Továbbá cellulóz-észterek is alkalmazhatók (pl. cellulóz-acetát-ftalát). Kívánt esetben a polimerek keverékeit használhatjuk.

Zsíralkoholként előnyösen lineáris, telített vagy telítetlen, 10-30 szénatomot tartalmazó primer alkoholokat alkalmazhatunk. A zsíralkoholok közül példálódzó jelleggel a cetil-alkoholt, mirisztil-alkoholt és sztearil-



alkoholt említjük meg. Kívánt esetben a zsíralkoholok keverékeit is használhatjuk.

Az egyedi hatóanyag-egységek hatóanyagtartalma előnyösen 1-90 tömeg %. Legalább egy szterin és legalább egy polimer keverékével körülvett, legalább egy hatóanyag-részecskét tartalmazó egységekben a szterin és polimer mennyisége előnyösen 5-80 %. A hatóanyag mennyisége előnyösen 10-50 %, a szterin mennyisége előnyösen 10-40 % és a polimer mennyisége előnyösen 10-50 %.

Legalább egy zsíralkohollal körülvett, legalább egy hatóanyag-részecskét tartalmazó egységekben a hatóanyag mennyisége előnyösen 2-70 % és a zsíralkohol mennyisége előnyösen 30-98 %.

Legalább egy zsíralkohollal és legalább egy szterinnel körülvett, legalább egy hatóanyag-részecskét tartalmazó egységekben a hatóanyag mennyisége előnyösen 2-70 %, a zsíralkohol mennyisége előnyösen 20-90 % és a szterin mennyisége előnyösen 8-50 %.

Legalább egy zsíralkohollal és legalább egy polimerrel körülvett, legalább egy hatóanyag-részecskét tartalmazó egységekben a hatóanyag mennyisége előnyösen 10-60 %, a zsíralkohol mennyisége előnyösen 10-50 % és a polimer mennyisége előnyösen 10-40 %.

Legalább egy zsíralkohollal, legalább egy polimerrel és legalább egy szterinnel körülvett, legalább egy hatóanyag-részecskét tartalmazó egységekben a hatóanyag mennyisége előnyösen 2-70 %, a zsíralkohol mennyisége előnyösen 20-85 %, a polimer mennyisége előnyösen 2-25 tömeg % és a szterin mennyisége előnyösen 10-50 tömeg %.

A legalkalmasabb szterinek és a legalkalmasabb polimerek kiválasztása - a hatóanyagtól függően - a szakember kötelező tudásához tartozik.

Az egyedi hatóanyag-egységeket pl. porlasztva megszilárdításos vagy előnyösen porlasztvaszáritásos eljárással állíthatjuk elő. A porlasztva-száritásos eljárást előnyösen legalább egy szterin és legalább egy polimer keverékével körülvett hatóanyagot tartalmazó egyedi hatóanyag-egységek előállítására esetén alkalmazhatjuk. A porlasztvaszáritást megfelelő oldószerben végezzük el. E célra előnyösen olyan oldószereket alkalmazhatunk, amelyekben a szterin és a polimer oldódik, a hatóanyag azonban nem. Az oldószereket oldószer-elegyek formájában is alkalmazhatjuk.

Hatóanyagként savérzékeny protonpumpa-inhibitorokat - különösen piridil-2-il-metilszulfonil-1H-benzimidazolokat - tartalmazó készítmények előállítása esetén oldószerként pl. szénhidrogéneket, klórozott szénhidrogéneket vagy etil-acetátot alkalmazhatunk. Szénhidrogénként előnyösen egyenes- vagy elágazóláncú alkánok vagy cikloalkánok használhatók. Az egyenesláncú alkánok közül a pentánt, hexánt és heptánt említjük meg. Elágazóláncú alkánként pl. 2-metil-pentán és 3-metil-pentán, míg cikloalkánként pl. ciklohexán és ciklopentán alkalmazható. Kivánt esetben szénhidrogének elegyeit is alkalmazhatjuk (pl. petroléter). Klórozott szénhidrogénként kloroform és előnyösen diklór-metán használható.

Az adott hatóanyagtól függően a megfelelő szterinek, polimerek és oldószerek megválasztása a szakértő kötelező tudásához tartozik, amely a porlasztvaszáritás terén le-

írt ismeretek és szükség esetén szokásos tesztek segítségével minden további nélkül megállapítható.

A porlasztvaszáritást oly módon végezhetjük el, hogy a szterint és a polimert a megfelelő oldószerben oldjuk, és a hatóanyagot szuszpendáljuk. Kívánt esetben eljárhatunk oly módon, hogy előbb a hatóanyagot szuszpendáljuk, majd a szterint és a polimert a szuszpenzióban oldjuk. Az ily módon nyert szuszpenziót porlasztvaszáritó berendezés segítségével porlasztjuk.

A porlasztvaszáritást önmagában ismert módon véghez-
zük el. Az eljárások ismertetésének részletei az alábbi
irodalmi helyeken találhatók: K.Masters, Spray Drying
Handbook 5. kiadás (1991), és J.Broadhead, S.K. Edmond
Ronan, C.T. Rhodes, The Spray Drying of Pharmaceuticals,
Drug Dev.Ind.Pharm. 18, 1169 (1992). A porlasztvaszáritás
elve a következő: a száritandó terméket tartalmazó ol-
datot vagy szuszpenziót finom cseppecskékké alakítjuk és
forró gázáram segítségével száritjuk. Az oldószer elpáro-
logtatása után visszamaradó szilárd komponenseket a gáz-
áramtól ciklon és/vagy szűrőegység felhasználásával elvá-
lasztjuk és összegyűjtjük.

Száritógázként előnyösen levegőt és különösen elő-
nyösen nitrogént alkalmazhatunk. A gáz bemeneti hőmérsék-
lete az oldószertől függ.

Találmányunk tárgya továbbá valamely savérzékeny ha-
tóanyagot, legalább egy szterint és legalább egy polimert
tartalmazó kompozíció, amely oly módon állítható elő,
hogy a szterin és a polimer megfelelő oldószerrel képe-
zett oldatában szuszpendált savérzékeny hatóanyagot tar-
talmazó szuszpenziót porlasztvaszáritjuk.

A legalább egy zsíralkohollal vagy legalább egy zsíralkohol és legalább egy polimer és/vagy legalább egy szterin keverékével körülvett hatóanyagot tartalmazó egyedi hatóanyag-egységek előállítására előnyösen a porlasztva-megszilárdításos-eljárást alkalmazhatjuk.

A porlasztásos-megszilárdítást oly módon végezhetjük el, hogy a zsíralkoholt megolvasztjuk és kívánt esetben a polimert és/vagy a szterint feloldjuk: ily módon homogén oldatot nyerünk. A kapott oldatban ezután a hatóanyagot szuszpendáljuk. Az ily módon nyert szuszpenziót ezután porlasztvaszáritó berendezésben porlasztjuk.

A porlasztva-megszilárdításos eljárást önmagában ismert módon végezhetjük el. A módszer részletes leírása pl. az alábbi irodalmi helyen található: P.B.Dessy, Microencapsulation and Related Drug Process (1984).

Találmányunk tárgya továbbá valamely savérzékeny hatóanyagot, legalább egy zsíralkoholt vagy legalább egy zsíralkohol és/vagy legalább egy polimer és/vagy szterin keverékét tartalmazó kompozíció, amely oly módon állítható elő, hogy a kívánt esetben polimert és/vagy szterint tartalmazó és a szuszpendált savérzékeny hatóanyagot magábanfoglaló, a zsíralkohollal képezett szuszpenziót porlasztásos-megszilárdításnak vetjük alá.

A porlasztásos-száritásos vagy porlasztásos-megszilárdításos eljárásnál használt hatóanyag részecskénagysága előnyösen 100 μm -nél kisebb, különösen előnyösen 40 μm alatti érték. A részecskénagyság előnyös tartománya 1-20 μm , különösen előnyösen 3-15 μm . A hatóanyag fenti részecskénagysága pl. oly módon érhető el, hogy a hatóanyagot megfelelő őrlő berendezésben megőröljük.

Az egyedi hatóanyag-egységek (más néven: „kompozíció”) a találmány szerinti orális adagolásra szolgáló adagolási formák előállítására használható. A fenti kompozíciók felhasználásával előállított, találmány szerint orális adagolási formák közül az oldatokat, szuszpenziókat, emulziókat, géleket, tablettákat, pezsgőtablettákat, zacskóba csomagolt porokat, bevonatos tablettákat és kapszulákat említjük meg. A szakember a kívánt adagolási formát szakismeretei és a segédanyagokkal kapcsolatos tudása alapján minden további nélkül meg tudja választani. Az adagolási formákkal kapcsolatban meglepő módon azt találtuk, hogy az enteroszolvens bevonat elhagyható és orális adagolással a kívánt gyógyászati hatás elérhető.

A találmány szerinti orális adagolási formák a savérzékeny hatóanyagot az adott betegség kezelésére szokásos dózisokban tartalmazzaák. A találmány szerinti, savérzékeny protonpumpa inhibitorokat tartalmazó adagolási formák bármely olyan betegség kezelésére vagy megelőzésére felhasználhatók, amelyek piridin-2-il-metilszulfonil-1H-benzimidazolonak segítségével gyógyíthatók vagy megelőzhetők. A találmány szerinti orális adagolási formák különösen gyomorbetegségek kezelésére felhasználhatók. A találmány szerinti orális adagolási formák előnyösen 1-500 mg, különösen előnyösen 5-60 mg savérzékeny protonpumpa inhibitort tartalmazhatnak. Példaként 10, 20, 40 vagy 50 mg pantoprazol-nátrium-sesquihidrátot tartalmazó tablettákat vagy kapszulákat említjük meg. A napi dózist (pl. 40 mg hatóanyag) a találmány szerinti orális adagolási formák egyszeri vagy többszöri beadásával juttathatjuk a szervezetbe.

A találmány szerinti, savérzékeny hatóanyagokat tartalmazó orális adagolási formák rögzített vagy szabad kombinációk formájában további gyógyászati hatóanyagokat is tartalmazhatnak. Ebben az összefüggésben a „rögzített kombináció” kifejezés olyan adagolási formákra vonatkozik, amelyekben az összes hatóanyag egyetlen adagolási formában van jelen. A „szabad kombináció” kifejezés olyan adagolási formákra vonatkozik, amelyek a hatóanyagokat külön adagolási formákban tartalmazzák. A kombinációs készítmények közül különösen a savérzékeny protonpumpa inhibitorok és antimikróbás hatású vegyületek vagy nem-szteroid gyulladásgátlók kombinációit említjük meg. Különösen a *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) kezelésére felhasználható antimikróbás hatóanyagokat tartalmazó kombinációk kedvezőek.

A *Helicobacter pylori*val szemben hatékony antimikróbás vegyületeket az EP-A-282131 sz. európai közrebozsátási iratban sorolták fel. Ezek közül a hatóanyagok közül például az alábbiakat említjük meg: bizmutsók (bizmut-szubcitrát vagy bizmut-szalicilát), szulfonamidok, nitrofuránok (pl. nitrofurazone, nitrofurantoin vagy furazolidone), metronidazole, tinidazole, nimorazole vagy antibiotikumok. Az antibiotikumok közül pl. az alábbi hatóanyag-osztályokba sorolható vegyületeket említjük meg: aminoglikozidok, pl. gentamicin, neomycin, kanamycin, amikacin vagy streptomycin; makrolidok, pl. erythromycin, azithromycin, clarithromycin, clindamycin vagy rifampicin; penicillinek, pl. penicillin G, penicillin V, ampicillin, mezlocillin vagy amoxicillin; polipeptidek, pl. bacitracin vagy polymyxin; tetraciklinek, pl. tetraciklin, klórtetraciklin, oxitetraciklin, minociklin

vagy doxiciklin; karbapenémek, pl. imipenem, loracarbef, meropenem vagy panipenem,; cefalosporinok, pl. cefalexin, cefoxitin, cefuroxime axetil, cefotaxime, cefpodoxime proxetil, cefaclor, cefadroxil vagy cephalothin; giráz inhibitorok, pl. ciprofloxacín, norfloxacín, ofloxacín vagy pefloxacín; vagy más különböző antibiotikumok, pl. chloramphenicol. Több antimikróbás hatású hatóanyag kombinációi is előnyösen alkalmazhatók. Ezek közül pl. a bizmutsók és/vagy tetraciklin metronidazollal képezett kombinációit, vagy az amoxicillin vagy klaritromicin metronidazollal képezett kombinációit, valamint az amoxicillin klaritromicinnel képezett kombinációit említjük meg.

Ezzel kapcsolatban megemlítjük, hogy protonpumpa inhibitorok több antimikróbás hatóanyaggal együtt kombinálva alkalmazhatók. Ide tartoznak pl. a bizmutsók és/vagy tetraciklin metronidazollal képezett kombinációival, vagy az amoxicillin vagy klaritromicin metronidazollal képezett kombinációival kialakított készítmények.

A találmány szerinti adagolási formák előállítását az alábbi példákban részletesen bemutatjuk. A szabadalom oltalmi körét azonban semmiképpen sem korlátozzuk ezekre a példákra.

Példák

Kompozíciók előállítása porlasztvaszáritásos eljárással

1. példa

7,0 g koleszterint és 5,0 g Ethocelt 100 ml diklór-metánban oldunk. Az oldatban 5,0 g pantoprazol-nátrium-sesquihidrátot szuszpendálunk. A kapott szuszpenziót laboratóriumi porlasztvaszáritó berendezésben (Büchi Mini Spray Dryer B191) porlasztvaszáritjuk. Porlasztási körülmények: szárítógáz nitrogén; bemenő hőmérséklet 51 °C; szivattyú hatásfoka 10 %. Fehér szabadonfolyó port kapunk.

2. példa

5,0 g koleszterint és 5,0 g Kollidon-17-t 80 ml diklór-metánban oldunk. Az oldatban 5,0 g omeprazol-magnéziumot szuszpendálunk. A kapott szuszpenziót laboratóriumi porlasztvaszáritó berendezésben (Büchi Mini Spray Dryer B191) porlasztvaszáritjuk. Porlasztási körülmények: szárítógáz nitrogén; bemenő hőmérséklet 51 °C; szivattyú hatásfoka 10 %. Fehér szabadonfolyó port kapunk.

3. példa

5,0 g koleszterint és 8,0 g polyvidone 17 PF-t 60 ml diklór-metánban oldunk. Az oldatban 5,0 g pantoprazol-nátrium-sesquihidrátot szuszpendálunk. A kapott szuszpenziót laboratóriumi porlasztvaszáritó berendezésben (Büchi Mini Spray Dryer B191) porlasztvaszáritjuk. Porlasztási körülmények: szárítógáz nitrogén; bemenő hőmér-

séklet 52 °C; szivattyú hatásfoka 12 %. Fehér szabadonfolyó port kapunk.

4. példa

5,0 g koleszterint, 8,0 g polyvidone 17 PF-t és 2,0 etil-cellulózt 60 ml diklór-metánban oldunk. Az oldatban 5,0 g pantoprazol-nátrium-sesquihidrátot szuszpendálunk. A szuszpenziót laboratóriumi porlasztvaszáritó berendezésben (Büchi Mini Spray Dryer B191) porlasztvaszáritjuk. Porlasztási körülmények: száritógáz nitrogén; bemenő hőmérséklet 52 °C; szivattyú hatásfoka 12 %. Fehér szabadonfolyó port kapunk.

5. példa

5,0 g β -sitoszterint, 8,0 g polyvidone 17 PF-t és 1,0 g etil-cellulózt 60 ml diklór-metánban oldunk. Az oldatban 5,0 g pantoprazol-nátrium-sesquihidrátot szuszpendálunk. A kapott szuszpenziót laboratóriumi porlasztvaszáritó berendezésben (Büchi Mini Spray Dryer B191) porlasztvaszáritjuk. Porlasztási körülmények: száritógáz nitrogén; bemenő hőmérséklet 52 °C; szivattyú hatásfoka 12 %. Fehér szabadonfolyó port kapunk.

Az 1.-5. példa szerint előállított kompozíciók részecskenagyságtartománya 10-40 μm . A porlasztási körülmények változtatásával nagyobb vagy kisebb részecskenagyság érhető el.

Kompozíciók előállítása porlasztásos-megszilárdításos eljárással

6. példa

100 g cetil-alkoholt 65 °C-ra melegítünk, majd lassan 50 g pantoprazol-nátrium-sesquihidrátot adunk hozzá. A keveréket homogén szuszpenzió keletkezéséig keverjük, majd fúvókán keresztül porlasztvaszáritásos berendezésben porlasztjuk.

7. példa

80 g sztearil-alkoholt és 10 g etil-cellulózt 70 °C-ra melegítünk és átlátszó oldat képződéséig keverünk. Ezután 40 g pantoprazol-nátrium-sesquihidrátot adunk hozzá és keverjük. A kapott homogén szuszpenziót porlasztvaszáritó-berendezésben porlasztásos-megszilárdításos eljárásnak vetjük alá.

Adagolási formák előállítása

A-példa (granulák)

134,7 g mannitot, 30 g kollidon 30-t és 20 g xantánt szárazon összekeverünk. A keveréket fluidágyas granulálóberendezésben vízzel granuláljuk. A kapott, 0,8-1,5 mm részecskénagyságú granulátumot az 1. példa szerint előállított kompozícióval (15,3 g) összekeverjük. Az ily módon nyert keveréket zacskókba töltjük vagy tablettákká préseljük, kívánt esetben további tablettázási segédanyagokkal együtt. A fenti műveletet a szakember által ismert módon végezzük el.

B-példa

Az 5. példában leírt, 22,6 mg pantoprazol-nátrium-sesquihidrátnak megfelelő porkompozíciót megfelelő mennyiségű laktózzal összekeverjük. A kapott keveréket az egyéni ízlésnek megfelelően ízesítő anyagokkal összekeverjük és minicsomagokba (zacskókba) töltjük. Minden minizacskó egy egyedi dózist tartalmaz. Egy minizacskó tartalmát csapvízben szuszpendáljuk, keverés közben. A kapott szuszpenzió orális adagolásra alkalmas.

C-példa

45,2 mg pantoprazol-nátrium-sesquihidrátnak megfelelő mennyiségű, az 1. példában leírt por-kompozíciót megfelelő mennyiségű laktózzal összekeverünk. A keveréket citromsav és nátrium-karbonát keverékével egyesítjük. Ezután megfelelő sikosítóanyagot (pl. nátrium-sztearil-fumarát) adunk hozzá, megfelelő ízesítőanyaggal ízesítjük, és a keveréket közvetlenül (azaz további granulálás nélkül) pezsgő tablettákká préseljük. Egy tablettát egy pohár vízbe bedobva a tablettá szétesése után iható szuszpenziót nyerünk.

D-példa

45,2 g pantoprazol-nátrium-sesquihidrátnak megfelelő, a 4. példában leírt por-kompozíciót a szabadonfolyó tulajdonságok javítása céljából megfelelő mennyiségű (gyorsan folyó) laktózzal összekeverünk. A keveréket további hatóanyagokkal, pl. antibiotikumokkal (*Helicobacter*

pylori kezelése esetén amoxicillin) vagy nem-szteroid
gyulladásgátló hatóanyagokkal együtt megfelelő nagyságú
keményzselatinkapszulákba töltjük.

Szabadalmi igénypontok

1. Orális adagolási forma savérzékeny hatóanyagok számára, amely valamely savérzékeny hatóanyagot és gyógyászati segédanyagokat tartalmaz, mimellett a segédanyagok enteroszolvens bevonatok képzésére nem alkalmasak.

2. Az 1. igénypont szerinti orális adagolási forma, amelyben a hatóanyag sok egyedi hatóanyag-egység formájában van jelen, és az egységek részecskenagysága $200\text{ }\mu\text{m}$ -nál kisebb.

3. Az 1. igénypont szerinti orális adagolási forma, amelyben a hatóanyag sok egyedi hatóanyag-egység formájában van jelen, és az egységek részecskenagysága $100\text{ }\mu\text{m}$ -nál kisebb.

4. Az 1. igénypont szerinti orális adagolási forma, amelyben a hatóanyag sok egyedi hatóanyag-egység formájában van jelen, és az egységek részecskenagysága $4\text{--}20\text{ }\mu\text{m}$.

5. Orális adagolási forma savérzékeny hatóanyagok számára, amely gyógyászati segédanyagokat és sok egyedi hatóanyag-egységet tartalmaz, ahol az egyedi hatóanyag-egységekben a savérzékeny hatóanyagot legalább egy szterin és legalább egy polimer keveréke, vagy legalább egy zsíralkohol, vagy legalább egy zsíralkohol és legalább egy polimer és/vagy legalább egy szterin keveréke veszi körül.

6. Az 5. igénypont szerinti orális adagolási forma, ahol az egyedi hatóanyag-egységekben a savérzékeny hatóanyagot legalább egy szterin és legalább egy polimer keveréke veszi körül.

7. Az 1. és 5. igénypont szerinti adagolási forma, amely savérzékeny hatóanyagként valamely savérzékeny protonpumpa inhibitor tartalmaz.

8. Az 1. és 5. igénypont szerinti adagolási forma, amely savérzékeny protonpumpa inhibitorként pantoprazolet, omeprazole, esomeprazole, lansoprazolet vagy rabeprazole tartalmaz.

9. Az 1. és 5. igénypont szerinti adagolási forma, amely savérzékeny protonpumpa inhibitorként pantoprazol-nátrium-sesquihidráatot tartalmaz.

10. Az 5. igénypont szerinti adagolási forma, amely szterinként koleszterint, lanoszterint, ergoszterint, stigmaszterint, sitoszterint, brassicaszterint, campeszterint vagy ezek keverékeit tartalmazza.

11. Az 5. igénypont szerinti adagolási forma, amely polimerként polyvidonet, vinil-pirrolidon/vinil-acetát kopolimert, polivinil-acetátot, metil-cellulózt, etil-cellulózt, hidroxipropil-cellulózt, cellulóz-észtert vagy ezek keverékeit tartalmazza.

12. Az 5. igénypont szerinti adagolási forma, amely zsíralkoholként cetil-alkoholt, mirisztal-alkoholt, sztearyl-alkoholt vagy ezek keverékét tartalmazza.

13. Savérzékeny hatóanyagot tartalmazó hatóanyag-egység felhasználása orális adagolási formák előállítására, amely hatóanyag-egységben a savérzékeny hatóanyagot legalább egy szterin és legalább egy polimer keveréke, legalább egy zsíralkohol, vagy legalább egy zsíralkohol, és legalább egy polimer és/vagy legalább egy szterin keveréke veszi körül.

14. Eljárás az 1. és 5. igénypont szerinti orális adagolási forma előállítására,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy legalább egy szterin és legalább egy polimer keverékével, vagy legalább egy zsíralkohollal, vagy legalább egy zsíralkohol és legalább egy polimer és/vagy legalább egy szterin keverékével körülvelt savérzékeny hatóanyagot tartalmazó kompozíciót megfelelő gyógyászati segédanyagokkal összekeverünk.

Abre ninc.
Dr. Fede Lda

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

Dr. Totu-Uroan Laszlo
ügyvéd
1093 Budapest, Köztársaság u. 24. I. 11/a
Adószám: 41462056-2-43
OTP számlaszám: 11705008-20145419