



HU000227397B1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **227 397**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 05 00976**(22) A bejelentés napja: **1996. 08. 21.**(40) A közzététel napja: **1999. 08. 30.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2011. 05. 30.**(51) Int. Cl.: **A61K 31/40** (2006.01)**A61K 9/16** (2006.01)**A61K 47/48** (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/EP 96/03719(87) A nemzetközi közzétételi szám:
WO 9709980

(30) Elsőbbségi adatok:

P9802339	1996. 08. 21.	HU
9518953.6	1995. 09. 15.	GB

(73) Jogosult(ak):

NOVARTIS AG, Basel (CH)

(72) Feltaláló(k):

Dolan, Thomas Francis, Sandwich, Kent (GB)
Humphrey, Michael John, Sandwich, Kent (GB)
Nichols, Donald John, Sandwich, Kent (GB)

(74) Képviselő:

Valyon Józsefné, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest(54) **Darifenacint tartalmazó gyógyászati készítmények**

(57) Kivonat

A találmány tárgya orális adagolásra szánt tabletták készítmény, amely darifenacin gyógyászatiilag elfogadható sóját nagy molekulatömegű (hidroxipropil)-metil-cellulóz mátrixban vízmentes kétszer bázisos kalcium-foszfáttal és magnézium-sztearáttal együtt tartalmaz.

DARIFENACINT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

NYOMDAPÉLDÁNY

A találmány darifenacint vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóit tartalmazó gyógyszeradagolási formákra vonatkozik.

A generikus nevén darifenacinnak nevezett (I) képletű hatóanyag kémiaiilag (S)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenezofuran-5-il)etil]-3-pirrolidinil]-2,2-difenilacetamid, amelyet az EP 0 388 054 számú európai szabadalmi leírás 1B. és 8. példáiában 3-(S)-(-)-(1-karbamoil-1,1-difenilmetil)-1-[2-(2,3-dihidrobenezofuran-5-il)etil]pirrolidin kémiai névvel közölnek. Javallata a vizeletvisszatartás elégtelenségének és a „túlérzékeny bél” tünetcsoportnak a kezelése.

Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a darifenacin fő metabolitja a (II) képletű 3'-hidroxi-származéka.

Úgy látszik, hogy ez a metabolit az M3 muszkarin-receptorok iránt az M1 muszkarin receptorokhoz képest hatszor kevésbé szelektív, mint maga a darifenacin; és jóval valószínűbb, hogy ez a metabolit, és nem a darifenacin idézi elő a darifenacin nem várt mellékhatásait, például a száj szárazságát, zavartságot és homályos látást.

Azt találtuk, hogy ha a darifenacint vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóit a gyomor-bélrendszer alsó szakaszában szabadítjuk fel (például hosszan tartó felszabadulást biztosító készítményből), akkor ennek eredményeként a szisztémás keringésben a darifenacin a metabolitjához képest nagyobb arányban van jelen. Ez növeli a darifenacin biológiai hasznosulását, s így a nemkívánatos mellékhatások valószínűleg minimálissá tehetők. Ez azért meglepő, mert lassúbb felszabadulás általában a májenzimekhez való lassúbb eljutáshoz vezet, és ennek következménye az adagolt gyógyszer metabolizmusának nagyobb mértéke.

Így a találmány szerint olyan gyógyszeradagolási forma válik lehetővé, amely egy beteg gyomor-bélrendszerébe adagolásra alkalmas és amely darifenacint vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját, valamint gyógyászati szempontból elfogadható adjuvánst, hígítószert vagy vivőanyagot tartalmaz. Az adagolási forma úgy van kialakítva (adaptálva), hogy a bevitt darifenacinnak vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának legalább 10 tömegét a beteg gyomor-bélrendszerének alsó szakaszába juttatja.

A találmány szerinti gyógyszeradagolási formák hosszan tartó (tartós) vagy késleltetett felszabadulást biztosító típusúak lehetnek, amelyek a darifenacint vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható só-

ját tartós időn át vagy hosszabb idő elteltével az adagolási forma beadását követően szabadítják fel a beteg gyomor-bélrendszerében.

„Gyomor-bélrendszer alsóbb szakaszá”-n a gyomor-bélrendszernek azt a részét értjük, amely a csipőbél-vakbél kapcsolata és a végbél között van.

„Beteg”-en elsősorban humán betegeket értünk, jóllehet a találmány szerinti készítmények nem-humán egyedek kezelésében is alkalmazhatók lehetnek.

A találmány szerinti adagolási formákat előnyösen úgy alakítjuk ki, hogy a darifenacinnak vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának legalább 25 tömeg%-át, még előnyösebben 50 tömeg%-át a gyomor-bélrendszer alsó szakaszába juttassák.

Előnyös, ha a darifenacinnak vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának legfeljebb 90 tömeg%-a az adagolás utáni 4 óra elteltével szabadul fel; még előnyösebb, ha a darifenacinnak vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának legfeljebb 90 tömeg%-a az adagolás utáni 8 óra elteltével szabadul fel; és legelőnyösebb, ha a darifenacinnak vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának legfeljebb 90 %-a az adagolás után 16 óra elteltével szabadul fel.

Valószínű, hogy a gyomor-bélrendszerben fennálló körülmények reprodukálhatók *in vitro* körülmények között, az Amerikai Egyesült Államok XXII Gyógyszerkönyvének 1578. oldalán leírt 1. berendezés alkalmazásával, amelynek 40 mesh nyílású (381 μ m nyílásméretű) kosarai vannak, fordulatszáma 100 rpm (100 fordulat/perc), és oldóközege 37 °C hőmérsékletű víz. Ennek alapján a találmány szerinti, hosszan tartó felszabadulást biztosító készítményeket alternatív módon úgy is definiálhatjuk, mint olyan gyógyszeradagolási formákat, amelyek egy beteg gyomor-bélrendszerébe történő adagolására vannak kialakítva (adaptálva), és amelyek darifenacint vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját, valamint gyógyászati szempontból elfogadható adjuvánst, hígítószert vagy vivőanyagot tartalmaznak. Az adagolási formát úgy alakítjuk ki, hogy a darifenacint vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját az USP XXII 1578. oldalán leírt 1. berendezésben - amelynek 40 mesh nyílású (381 μ m nyílásméretű) kosarai vannak, fordulatszáma 100 rpm, és oldóközege víz 37 °C-on - tartós időn át szabadítsa fel.

Közelebbről, az orális adagolási formák:

- (a) amelyekben a darifenacin vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sója mátrixba ágyazott, amelyből diffúzió vagy erózió útján szabadul fel;

- (b) amelyekben a darifenacin vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sója többszemcsés magban van jelen;
- (c) amelyekben impermeábilis bevonat van olyan nyílással, amelyen át a darifenacin vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója felszabadul;
- (d) amelyekben a bevonat vízdékonysága csekély;
- (e) amelyekben a bevonat féligáteresztő (szemipermeábilis);
- (f) amelyekben a darifenacin ioncserélő gyantával alkotott komplexként van jelen; és
- (g) pulzáló eszközök, amelyekből a darifenacin a gyomor-bélrendszer specifikus pontjain szabadul fel.

A területen jártas személy számára nyilvánvaló, hogy a tartós felszabadulás megvalósítására szolgáló, fenti formák kombinálhatók: így például hatóanyagot tartalmazó mátrix, többszemcsés és/vagy bevont formává alakítható impermeábilis, nyílással ellátott burkolattal.

A fenti kategóriákat az alábbiakban részletezzük.

(a) Mátrixrendszerekben - amelyek előnyösek - a hatásos vegyületet (hatóanyagot) valamilyen más anyag mátrixába ágyazzuk vagy abban diszpergáljuk, amely a hatóanyag vizes közegbe végbemenő felszabadulását késlelteti. Mátrixanyagokként alkalmazható például a (hidroxí-propil)-metil-cellulóz és a (hidroxí-propil)-cellulóz. A találmány szerinti készítmények előnyösen nagy molekulatömegű (azaz 85 000-95 000 tömeg-egységű) (hidroxí-propil)-metil-cellulózt tartalmaznak.

(b) Többszemcsés magvakban a hatóanyag számos szemcsében van jelen, amelyek adjuvánsokat, hígítószerkeket és vívőanyagokat is tartalmaznak. Megfelelő adjuvánsok, hígítószerkeket és vívőanyagok például: a mikrokristályos cellulóz (szemcsemérete előnyösen 50 μm) és laktóz [szemcsemérete előnyösen egyenértékű 137,5 μm nyílásmérettel (110 mesh)].

Az összekevert komponenseket nedves tömeggé alakítjuk, amelyet extrudálással szferonizálunk, s így gyöngyformát alakítunk ki, melyet azután szárítunk.

(c) Az impermeábilis bevonatokat a hatóanyagokat tartalmazó tablettákra visszük fel. „Impermeábilis” kifejezésen azt értjük, hogy a hatóanyag bevonaton keresztüli jelentős átjutása nem megy végbe a készítmény kivánt felszabadítása időtartama során. Megfelelő anyagok például a filmképző polimerek és viaszok [például a hőre lágyuló polimerek, így a poli(etilén-ko-vinil-acetát), poli(vinil-klorid), etil-cellulóz és cellulóz-acetát]; a bevonat vastagsága előnyösen 100 μm -nél nagyobb. A nyílás kialakítható fűrésszel, vagy - ha a bevont készítmény kúp alakú - a tetőrész levágásával.

(d) A csekély vízdékonyságú bevonatok közé tartoznak a polimerek. Az ilyen polimerek oldhatósága pH-függő lehet; például lehetnek lényegében oldhatatlanok 5-nél alacsonyabb pH-értéken (ebben az esetben a gyomorban nem következik be oldódás); és vízben oldhatók 5 feletti pH-értéken. A pH-val szemben érzékeny polimerek közé tartoznak: a sel-lak, ftalátszármazékok (például a cellulóz-acetát-ftalát, poli-vinil-acetát-ftalát), poliakrilsavszármazékok, valamint a vinil-acetát és krotonsav kopolimerjei.

(e) A szemi-permeábilis membránbevonatok lehetővé teszik a hatóanyag diffúzióját a membránon át vagy a membránban lévő, folyadékkal telt pórusokon át. Megfelelő bevonatanyagok ebben az esetben például polimerek, így a cellulóz-észterek vagy éterek, valamint akril-polimerek. Ezek közül előnyösek például az etil-cellulóz, cellulóz-acetát és cellulóz-acetát-butirát.

(f) A darifenacin-rezinátok úgy állíthatók elő, hogy gyöngyalakú, anionos ioncserélő gyantát [például poli(sztírol-szulfonát)-nátriumsót] a darifenacin valamilyen savaddíciós sójával kezelünk.

(g) A pulzáló eszközökkel lehetővé válik a hatóanyag felszabadítása a gyomor-bélrendszer különböző pontjain. Ezek függésben lehetnek azon ozmózispotenciáltól, amely megindítja a polimer anyag felszabadulását vagy erózióját a pH változása vagy mikrobiális lebomlás következtében (lásd a US 3 952 741 számú szabadalmi leírást). E célra megfelelő polimer anyagok: a pektin [Rubinstein és munkatársai: „A vastagbélben végbemenő adagolás céljára alkalmas pektinsó” Proceed. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. (1991)]; metakrilát-galaktomannán [Lehman és munkatársai: „Metakrilát-galaktomannán bevonat a vastagbélben végbemenő, specifikus hatóanyagfelszabadításra” ugyanott (1991)]; azo-kötéseket tartalmazó anyagok [Kopeckova és munkatársai: „Bioadhezív polimerek alkalmazása a vastagbélben specifikus hatóanyag-felszabadításra”, ugyanott (1991)]; kondroitin [Sintov és munkatársai: „Indometacin vastagbélben végbemenő adagolása módosított kondroitin alkalmazásával, kanulózott kutya modellen”, ugyanott (1991)]; dextrán-hidrogélek [Bronsted és munkatársai: „Új hidrogél rendszer szabályzott hatóanyag-felszabadulás céljára a vastagbélben”, ugyanott (1993)]; metakrilsav kopolimerek [Siefke és munkatársai: „ β -Ciklodextrin mátrixfilmek alkalmazása a vastagbélben végbemenő specifikus hatóanyagfelszabadításra”, ugyanott (1993)]; továbbá amilóz [Milojevik és munkatársai: „Amilózzal bevont pelletek kiértékelése *in vitro* és *in vivo* körülmények között a

vastagbélben végbemenő specifikus hatóanyagfelszabadítás szempontjából", ugyanott]. A gyomor-bélrendszer különböző specifikus pontjain végbemenő felszabadulás többretegű tablettákkal is megvalósítható [Gazzaniga és munkatársai: „Időtől függő, orális adagoló rendszer vastagbélben végbemenő specifikus felszabadítás céljára”, ugyanott (1993)]; vagy kapszulában elhelyezett hidrogél dugóformákkal [Binns és munkatársai: „pH-tól független, PEG alapú hidrogél alkalmazása pulzáló hatóanyageljuttatás elősegítésére”].

A találmány szerinti adagolási formákban a darifenacin előnyösen hidrobromidsója alakjában van.

Az előnyös orális készítmény olyan tablettá, amely lényegében (esszenciálisan) darifenacin-hidrobromidot nagy molekulatömegű (hidroxipropil)-metil-cellulóz mátrixban vízmentes, kétszer bázisos kalcium-foszfáttal (kalcium-hidrogén-foszfáttal) és magnézium-sztearáttal együtt tartalmazza. Ez a tablettá általános eljárások útján színes bevonattal látható el. Előnyösen a (hidroxipropil)-metil-cellulóz a tablettá 56-58 tömeg%-a, a magnézium-sztearát mennyisége a tablettában megközelítőleg 1 tömeg%, míg a megmaradó rész darifenacin-hidrobromid és vízmentes, kétszer bázisos kalcium-foszfát. A darifenacin-hidrobromid tartalom tablettánként 4 mg-tól 54 mg-ig terjed az eljuttatni kívánt dózistól függően. Ezek a tabletták alkalmasak naponta egyszeri adagolásra.

A találmány szerinti adagolási formákat orális adagolásra alakítjuk ki. A rektális végbélkúpok előállíthatók úgy, hogy a hatásos komponenst általánosan ismert módszerek alkalmazásával keményített olajokban vagy viaszokban diszpergáljuk.

A találmány egy másik megvalósítási módja lehetőséget nyújt eljárás kialakítására a „túlérzékeny bél” tünetcsoportjának vagy a vizeletvisszatartás elégtelenségének a kezelésére. Az eljárás során egy ilyen kezelésre szoruló betegnek alsó gyomor-bélrendszeri szakaszába darifenacint vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját juttatjuk. Az eljárást úgy foganatosíthatjuk, hogy egy találmány szerinti adagolási formát egy ilyen kezelésre szoruló beteg gyomor-bélrendszerébe adagolunk.

Találmányunkat az alábbi (nem korlátozó jellegű) példákkal szemléltetjük, melyekben a következő anyagokat alkalmazzuk:

Methocel^(R) K4M: nagy molekulatömegű (hidroxi-propil)-metil-cellulóz, amelynek számszerű átlagos molekulatömege 89 000, USP (Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve) szerinti osztályozása 2208, 2 %-os vizes oldatának névleges viszkozitása 4000 mPa-s (4000 cps). Metoxi-tartalma 19-24 %; hidroxipropoxi-tartalma 7-12 %;

Methocel^(R) E4M: nagy molekulatömegű (hidroxi-propil)-metil-cellulóz, amelynek számszerű átlagos molekulatömege 93 000, USP szerinti osztályozása 2910, 2 %-os vizes oldatának névleges viszkozitása 4000 mPa-s (4000 cps). Metoxitartalma 28-30 %; hidroxipropoxi-tartalma 7-12 %;

Methocel^(R) K100LV: kis molekulatömegű (hidroxi-propil)-metil-cellulóz, USP osztályozása 2208, 2 %-os vizes oldatának névleges viszkozitása 100 mPa-s (100 cps). Metoxitartalma 19-24 %; hidroxipropoxi-tartalma 7-12 %;

Klucel EF^(R): (hidroxi-propil)-cellulóz, amelynek számszerű átlagos molekulatömege 60 000;

Ethocel^(R): etil-cellulóz;

Avicel^(R) PH101: mikrokristályos cellulóz, amelynek átlagos szemcsemérete 50 µm;

Standard laktóz: laktóz, amelynek szemcsemérete 137,5 µm nyílásmérettel ekvivalens (110 mesh);

Lactose Fast Flo^(R): porlasztással szárított laktóz;

EmcomPress^(R): vízmentes, kétszer bázisos kalcium-foszfát; és

Aerosil 200: vízmentes, kolloid szilikagél.

1. példa (összehasonlításra)

Gyors felszabadulást biztosító mátrixos tabletta

Komponensek	Specifikálás	mg/egység (elméleti)	g/tétel (tényleges)
Darifenacin-hidrobromid	Pfizer	23,810	30,19
Methocel K4M	Európai Gyógyszerkönyv	12,000	15,00
Methocel K100 LV Premium	USP	28,000	35,00
Fast flo Lactose	Európai Gyógyszerkönyv	134,190	167,70
Magnézium-sztearát	Európai Gyógyszerkönyv	2,000	2,50
	Összesen	200,000 mg	

A Methocel K4M, K100LV premium terméket, darifenacint és Fast-flo Lactose-t Turbula keverőben 10 percreg kevertük. A keveréket 500 µm szitanyílású (30 mesh) szitán átszitáltuk, és további 10 percreg ismét kevertük. A magnézium-sztearátot 500 µm szitanyílású (30 mesh) szitán vittük át, és a keverékhez adtuk, s az így kapott elegyet 5 percreg to-

vább kevertük. Ezután a keveréket tablettázógépen 8 mm méretű kerek, normális, konvex eszközzel 1250 tablettává sajtoltuk.

2. példa

Közepes sebességű felszabadulást biztosító mátrixos tabletta

Komponensek	Specifikálás	mg/egység (elméleti)	g/tétel (tényleges)
Darifenacin-hidrobromid	Pfizer	23,810	30,19
Methocel K4M	Európai Gyógyszerkönyv	30,000	37,50
Methocel E4M	Európai Gyógyszerkönyv	30,000	37,50
Fast flo Lactose	Európai Gyógyszerkönyv	114,190	142,70
Magnézium-sztearát	Európai Gyógyszerkönyv	2,000	2,50
	Összesen	200,000 mg	

A Methocel K4M, E4M terméket, darifenacint és Fast-flo Lactose-t alkalmas keverőberendezésben 10 percig kevertük, majd a keveréket 500 µm szitanyílású (30 mesh) szitán szitáltuk, és további 10 percig kevertük. A magnézium-sztearátot 500 µm szitanyílású (30 mesh) szitán szitáltuk, és hozzáadtuk a keverékhez, majd további 5 percig kevertük. Az így kapott keveréket 8 mm méretű kerek, normális, konvex eszközzel 1250 tablettává sajtoltuk.

3. példa

Lassú felszabadulást biztosító mátrixos tabletta

Komponensek	Specifikálás	mg/egység (elméleti)	g/tétel (tényleges)
Darifenacin-hidrobromid	Pfizer	23,810	30,19
Vizmentes, kétszer bázisos kalcium-foszfát	USP	59,790	74,70
Methocel K4M	Európai Gyógyszerkönyv	114,400	143,00
Magnézium-sztearát	Európai Gyógyszerkönyv	2,000	2,50
	Összesen	200,000	

A Methocel K4M terméket, darifenacint és vizmentes, kétszer bázisos kalcium-foszfátot Turbula keverőben 10 percig kevertük, majd a keveréket 500 µm szitanyílású (30 mesh) szitán vezettük át, és ismét 10 percig kevertük. A magnézium-sztearátot 500 µm szitanyílású (30 mesh) szitán megszitáltuk, a keverékhez adtuk, majd az így kapott keveréket további 5 percig kevertük. A keveréket tablettázógépben 8 mm méretű kerek, normális, konvex eszközzel 1250 tablettává sajtoltuk.

4. példa (referenciapélda)

Bevont magvú, többszemcsés kapszulák

(a) A bevontat nélküli mag előállítás

Komponensek	Specifikálás	g/kg (elméleti)	g/tétel (tényleges)
Darifenacin-hidrobromid	Pfizer	119,048	119,76
Avicel PH101	Európai Gyógyszerkönyv	359,499	359,50
Lactose Regular	Európai Gyógyszerkönyv	359,499	359,50
Fumársav	NF*	161,954	161,95
Tisztított víz	Európai Gyógyszerkönyv	(500,000)	500,0
	Összesen	1000,000	1000,71

*NF: National Formulary = US Országos Formulagyűjtemény (szerinti minőség)

Az Avicel PH101, standard laktóz termékeket, darifenacint és fumársavat Apex 2L Y küpos keverőben 10 percre kevertük, majd a keveréket 500 µm szitanyílású (30 mesh) szitán vezettük át, és ismét 10 percre kevertük. Tisztított víz hozzáadásával extrúzióra alkalmas, nedves tömeget alakítottunk ki, amelyet Nica E 140 extruderrel (1 mm nyílású) alkalmazásával extrudáltunk, majd Caleva szferonizáló berendezéssel többszemcsés gyöngyöket formáltunk. A gyöngyöket 50 °C hőmérsékleten 1 órán át szárítottuk a fölösleges nedvességtartalom eltávolítására.

(b) A végleges készítmény előállítása

Komponensek	Specifikálás	mg/egység (elméleti)	g/tétel (tényleges)
Darifenacin (bevontat nélküli magvak)	Pfizer	200,000	150,30
Etil-cellulóz N-10	NF*	17,750	13,32
Klucel EF	NF*	7,250	5,44
Etil-acetát	NF*	237,500	178,2
Izopropanol	NF*	237,500	178,1
	Összesen	225,000	

*NF: National Formulary = US Országos Formulagyűjtemény (szerinti minőség)

A keveréket 2. méretű, fehér zselatinkapszulatokba töltöttük.

Az etil-acetátot és izopropanolt megfelelő edényben kevertük homogén állapotig, majd ehhez a keverékhez adtuk a Klucel EF és etil-cellulóz N-10 terméket, és az elegyet teljes oldódásig kevertük. A bevontat nélküli gyöngyöket a fluidágyas bevontó berendezésbe helyeztük, és a gyöngyöket 40 °C bemeneti hőmérséklettel a Klucel EF-et és etil-cellulóz N-10-et tartalmazó oldattal bevontuk. A bevontás befejezése

után a gyöngyöket 10 percig körülbelül 50 °C hőmérsékletű fluidágyban szárítottuk, majd a bevont gyöngyöket adagolás előtt kapszulatokokba töltöttük.

5. példa

Ioncserélő gyantát tartalmazó készítmény (referenciapélda)

Komponensek	g/tétel
Darifenacin-hidrobromid	60,39
Nátrium-poli(sztírol-szulfonát)	187,00
Dinátrium-edetát-dihidrát	1,53
Víz	2000,00

A dinátrium-edetátot és nátrium-poli(sztírol-szulfonát)-ot vízben szuszpendáltuk, és ezt a szuszpenziót keverés közben 50 °C-ra melegítettük, majd a darifenacin-hidrobromidot a szuszpenzióhoz adtuk, és az így kapott szuszpenziót további 2 órán át 50 °C hőmérsékleten kevertük. Ekkor a darifenacin-poli(sztírol-szulfonát)-ot leszűrtük, és bromid-ionmentességgig mostuk. Az így kapott darifenacin-rezinátot vákuumban 25 °C hőmérsékleten mintegy 16 órán át szárítottuk.

6. példa (összehasonlításra)

7,5 mg-os, azonnali felszabadulást biztosító kapszula (referenciapélda)

Komponensek	Specifikálás	mg/egység (elméleti)	g/tétel (tényleges)
Darifenacin-hidrobromid	Pfizer	8,929	547,46
Laktóz	Európai Gyógyszarkönyv	164,453	6267,20
Kukoricakeményítő	Európai Gyógyszerkönyv	34,818	2089,10
Aerosil 200	Európai Gyógyszerkönyv	0,366	18,00
Magnézium-sztearát	Európai Gyógyszerkönyv	1,500	84,98
	Összesen	150,000	

1467,2 g laktózt adtunk a darifenacin-hidrobromid teljes mennyiségéhez, és egy Apex 8L típusú kettőskúpos görgető-keverő berendezésben 20 percig kevertük, majd Fitzmill malomban (elől felszerelt kalapácsok, nagy sebességű berendezés) őröltük (1 mm szűrőnyílás), és a malmot a laktóz maradékával (4800,0 g) mostuk. Ezt a laktózt az Aerosil 200-zal és kukoricakeményítővel együtt a darifenacin-hidrobromid és laktóz előre elkészített keverékéhez adtuk, és 20 percig Gardner 28L kettőskúpos görgető keverőben kevertük. Az így kapott keveréket Fitzmill esaköz alkalmazásával (előre tartó kések, kis sebességgel) 1 mm szűrőnyíláson vezettük át, majd a keveréket további 20 percig 28L típusú keverőberen-

dezésben kevertük. Ekkor 88,88 g magnézium-sztearátot adtunk hozzá, és a keverést 28L típusú keverőben 5 percig folytattuk. Az így kapott, végleges keveréket 2. méretű keményzselatin-kapszulatokba töltöttük Zanaszi kapszulatöltő berendezés alkalmazásával.

7. példa

A felszabadulási sebességek mérése in vitro körülmények között

Oldási módszerek

Az 1-4. példákban leírt készítmények oldását forgókosaras berendezésben végeztük (USP XXII. 1578. old. szerinti 1. berendezés). A készítményeket kosarakba helyeztük, [381 μ m nyílásméretű (40 mesh)], 100 fordulat/perc fordulatszámmal alkalmaztunk 900 ml vízben $37 \pm 0,5$ °C hőmérsékleten. Az oldásra alkalmazott edényből - az oldószer felülete és a kosár csúcsa közötti távolság felezővonalának a környékéről - meghatározott időközökben 10 ml térfogatú alikvotokat vettünk ki, az edény falától legalább 1 cm távolságra. Az első 7 ml-t elvetettük, a maradék oldatot a későbbi elemzés céljára HPLC ampullába vittük át.

A darifenacinnak az 5. példa szerinti készítményből végbemenő felszabadulását az USP XXIII. 1794. oldalán szemléltetett 4. berendezésben határoztuk meg. A felszabadulás kiértékelésére 250 ml/óra áramlási sebességű oldatokat, $37 \pm 0,5$ °C hőmérsékleten és az alábbi pH-értékkel alkalmaztunk: 0-1 óra, pH 1,5; 1-2 óra, pH 2,5; 2-3,5 óra, pH 4,5; 3,5-5 óra, pH 6,9; 5-24 óra, pH 7,2.

A 6. példában leírt készítmény oldását egy, az USP XXII. 1578. oldalán szemléltetett 1. forgókosaras berendezés alkalmazásával végeztük. A készítményeket kosarakba helyeztük [381 μ m nyílásméretű (40 mesh)], és 100 fordulat/perc fordulatszámmal alkalmaztunk 900 ml vízben $37 \pm 0,5$ °C hőmérsékleten. Meghatározott időközökben az oldóközegből 20 ml térfogatú alikvotokat vettünk ki az oldóközeg felülete és a kosár tetőrésze közötti távolság felezővonaláról, az edény falától legalább 1 cm távolságra. Ezeket az alikvotokat szűrtük (0,45 μ m szűrőnyílás, Acrodisc), és a szűrlet első 5 ml részletét elvetettük. A megmaradó szűrlet 5 ml-ét 25 ml-re hígítottuk víz és metanol 1:1 térfogatarányú elegyével a HPLC elemzés előtt.

Az elemzés

Az 1-5. példákban leírt készítmények elemzésére nagy teljesítményű folyadékkromatográfiát (HPLC) alkalmaztunk BDS Hypersil C18 oszloppal. Mozgófázisként vizes 0,03 moláris kálium-dihidrogén-ortofoszfát-oldatot alkalmaztunk, 3,5 pH-értékkel, metanollal együtt (a vizes oldat és a metanol térfogataránya 1000:800), az áramlási sebesség 1,5 ml/perc

37 °C hőmérsékleten; a minta mérete 20 µl. A detektálást fluoreszcenciával végeztük; a gerjesztés hullámhossza 288 nm (réstávolság 18 nm), az emissziós hullámhossz 320 nm (réstávolság 18 nm).

A 6. példában leírt készítmény esetében a HPLC elemzést Novapack C18 oszloppal végeztük, mozgófázisként 0,2 térfogat/térfogat% trietil-amint tartalmazó vizes 0,01 moláris nátrium-acetát-oldattal, 6,0 pH-értéken, metanollal és acetonitrillel együtt (a vizes oldat, metanol és acetonitril térfogataránya 45:54:1), 1,0 ml/perc áramlási sebességgel; a minta mérete 50 µl. A detektálást ibolyántúli spektroszkópiával 230 nm hullámhosszon végeztük.

Eredmények

1. példa szerinti készítmény (összehasonlításra)	
Idő (óra)	Felszabadult mennyiség %-a (tartomány)
1	65 (52-81)
2	80 (72-92)
4	91 (87-96)
2. példa szerinti készítmény	
Idő (óra)	Felszabadult mennyiség %-a (tartomány)
1	41 (38-46)
4	77 (73-81)
8	95 (94-96)
3. példa szerinti készítmény	
Idő (óra)	Felszabadult mennyiség %-a (tartomány)
1	6 (5-7)
8	42 (36-44)
16	67 (59-70)
4. példa szerinti készítmény	
Idő (óra)	Felszabadult mennyiség %-a (tartomány)
1	11 (9-15)
4	58 (50-70)
8	98 (95-103)
5. példa szerinti készítmény	
Idő (óra)	Felszabadult mennyiség %-a (tartomány)
1	11 (10-12)
2	25 (24-27)
6	55 (51-59)
12	79 (77-82)
18	90 (89-91)
24	94 (93-95)

6. példa szerinti készítmény	
Idő (óra)	Fel szabadult mennyiség %-a (tartomány)
0,25	94
0,5	99
0,75	98

8. példa**Klinikai farmakokinetikai vizsgálatok**

Négyutas, többdózisú, keresztezett vizsgálatot végeztünk a darifenacin és 3'-hidroxí-metabolitja biológiai hasznosulásának tisztázására: ennek során egy tartós fel szabadulású készítményt azonnali fel szabadulású készítménnyel hasonlítottunk össze. Tizenhárom egészséges férfinak 6 napig adtuk az 1-3. példák szerinti készítményeket naponta egyszer, valamint a 6. példa szerinti készítményt naponta háromszor. A vizsgálat minden egyes periódusában, az utolsó adagolás napján 24 órán át plazmamintákat vettünk a hatóanyag és a metabolit meghatározása céljából. A farmakokinetikai paramétereket (a koncentráció-idő 24 órás görbéje alatti terület, AUC; legmagasabb koncentráció; az utolsó adagolás után 24 órával észlelt koncentráció) mind a hatóanyag, mind a metabolit esetére meghatároztuk. Az alábbi táblázat mutatja a darifenacin és a metabolit AUC értékeinek az arányát ($AUC_{darifenacin} : AUC_{metabolit}$) és a darifenacin viszonylagos biológiai hasznosulását ($F_{rel\ darifenacin}$), valamint a metabolit relatív biológiai hasznosulását ($F_{rel\ metabolit}$) a készítmények esetében egy közvetlen fel szabadulást biztosító kapszulával összehasonlításban.

A darifenacin:metabolit AUC aránya és a relatív biológiai hasznosulás (F_{rel}) egy azonnali fel szabadulást biztosító kapszulával összehasonlítva

Készítmény	6. példa (azonnali fel szabadulású)	1. példa	2. példa	3. példa
AUC_{dar}/AUC_{met} arány	0,66	0,58	0,82	1,03
$F_{rel\ darifenacin}$	na	0,88	1,10	1,17
$F_{rel\ metabolit}$	na	0,98	0,82	0,70

na = nem alkalmazható

Ezek az adatok azt mutatják, hogy a darifenacin relatív biológiai hasznosulása a metabolitjával szemben növekedik, ha a darifenacint a találmány szerinti, hosszan tartó fel szabadulást biztosító készítményben adagoljuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Orális adagolásra szánt tabletta készítmény, amely darifenacin gyógyszerileg elfogadható sóját nagy molekulatömegű (hidroxipropil)-metil-cellulóz mátrixban vízmentes kétszer bázisos kalcium-foszfáttal és magnézium-sztearáttal együtt tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a (hidroxipropil)-metil-cellulóz molekulatömege 85 000-95 000 tömegegység.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a (hidroxipropil)-metil-cellulóz a tabletta 56-58 tömeg%-a.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelyben a magnézium-sztearát a tabletta megközelítően 1 tömeg%-a.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelyben a darifenacin gyógyszerileg elfogadható sója darifenacin-hidrobromid és mennyisége tablettánként 4-54 mg.

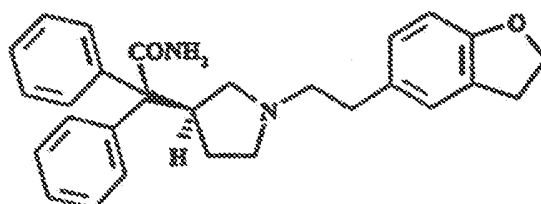
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely továbbá színes bevonattal ellátott.

A meghatalmazott:

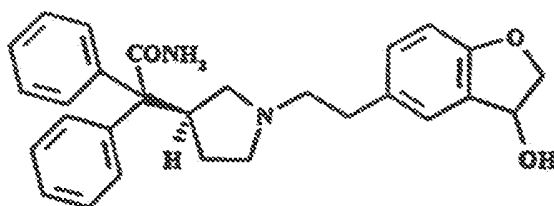

Dr. Valyon István
Orvosi Hivatal
Székesfehérvár

MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

NYOMDAPÉLDÁNY



(I)



(II)