

KIVONAT

NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA

Eljárás metoprololt tartalmazó mikrorészecskék előállítására

A találmány tárgyát metoprololt tartalmazó, homogén mikrorészecskék, fluidizált ágyban történő előállítási eljárásuk és ilyen mikrorészecskéket tartalmazó, kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények képezik. A mikrorészecskék méret eloszlása kisebb, mint 250 μm és legalább 80 tömeg % metoprololt tartalmaznak.

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás metoprololt tartalmazó mikrorészecskék előállítására

és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát metoprololt tartalmazó mikrorészecskék és ezek fluid ágyas granulálást alkalmazó előállítási eljárása képezi.

Egy adott gyógyszerkészítmény gyógyszerészeti formulázásának stratégiája különböző tényezőktől függ. Végére ezek a tényezők a következőkből erednek: 1) gyógyászati igények, 2) a hatóanyag fizikai és kémiai tulajdonságai, és 3) annak a biológiai környezetnek a hatása, ahol a formula kibocsátja a tartalmát. Így mind műszaki, mind biogyógyszerészeti megfontolások járulnak hozzá a sikeres terápiához.

A találmányban különleges fontossága van a metoprololt tartalmazó mikrorészecskék formulázásának. Egy ilyen formula a különálló eljuttatást végző egységek sokaságát tartalmazza, amelyek félig áteresztő vagy egyéb polimer filmmel, például szabályozott hatóanyag kibocsátást nyújtó bevonattal láthatók el. Számos előnyhöz lehet jutni az ilyen típusú formulázással, a hagyományos tablettákhoz viszonyítva. A mikrorészecskék kis mérete a gyomorból történő gyors és előre becsülhető kiürülést, és a felszívódott hatóanyag ellenőrizhető plazma szintjeit biztosítja. Műszaki szempontból a mikrorészecskék alkalmasabbak a bevonásra és a kezelésre, mivel egy műszaki hiba ezen eljárás folyamán végzetes lehet az egység-formuláknál, de kevésbé az a többszörös egységű, mikroszemcséket tartalmazó formuláknál. A mikrorészecskés formulák sokoldalúbban alkalmazhatók a különböző erősségű dózisoknál.

A 80-100 % metoprololt tartalmazó mikrorészecskék ideális előállítási eljárásának egyszerűnek, reprodukálhatónak és gyorsnak kell lennie. Számos különböző eljárás áll rendelkezésre a mikrorészecskék (<1 mm) előállítására, például a fluid ágyas granulálás, porlasztva szárítás, extrudálásos szferonizálás, porlasztva fagyasztás, emulziós oldószer bepárlás/extrahálás és egyébek között mellett non-preil gömbök bevonása. Conti és munkatársainak egy összefoglalója [STP Pharma Sci. 7, 331 (1997)] ismerteti a koacerválás, porlasztásos szárítás, emulziós oldószer extrahálás és az emulziós oldószer bepárlás műszaki szempontjait.

A létező eljárások azonban egy vagy több hátránytól szenvednek. Az extrudálásos szferonizálásnál és a nem egyforma részecskék bevonásánál nehéz olyan, elfogadható mikrorészecskéket nyerni az 50-400 μm -es mérettartományban, amelyeknek nagy a hatóanyagtartalma. Az ezekkel az eljárásokkal készült szemcsék jelentős mennyiségben tartalmaznak inert segédanyagokat.

Az emulziós oldószer bepárlásnál olyan emulziót kell készíteni, amely korlátozza a hatóanyag alkalmazását. Egy másik hátrány a szárítás után a mikrorészecskékben visszamaradó alkalmazott oldószer, rendszerint metilén-diklorid toxicitása.

A számos különböző megközelítés ellenére nincsen olyan közzétett eljárás, amely (i) mind metoprololt tartalmazó, 250 μm -nél kisebb mikrorészecskéket, (ii) mind egyformább méretű mikrorészecskéket nyújt. Az egyforma méretű kis részecskék javítják a különválást és a dózis variálást, a kapszulákká vagy tablettákká történő további feldolgozás során. Továbbá, a meglévő eljárások

nem építenek be egyetlen eljárásba számos, olyan kívánatos szempontot, mint a kis mérettartományba tartozó, gömb alakú mikrorészecskéket elkészítése, amelyek homogének, nagy a metoprolol tartalmuk, és elégséges a mechanikai szilárdságuk (például ellenállnak a bevonási eljárásoknak).

Fluid ágyas berendezések alkalmazásával számos ismert eljárás létezik szemcsés anyag előállítására. Az ilyen eljárások találhatók például Aulton: Gyógyszerek, az adagolási forma tervezésének tudománya (Churchill Livingstone, 1988) című munkájában. Alapvetően a fluidizálás az a művelet, amelynek révén szilárd anyagokat fluid-szerű állapotúvá alakítanak át, egy gázban végzett szuszpendáláson keresztül. Egy ilyen rendszerre gyakran mint fluid ágyra hivatkoznak. A fluidizált ágyakat gyakran használják egy bizonyos termék granulálására vagy bevonására. A granulálást jellemzően úgy végzik, hogy egy folyadék cseppecskéit szemcsékre permetezik, amelyeket fluidizált állapotban tartanak. A bepermetezett folyadék megnevesíti a szilárd részecskék felületét és ezután megszáradva vagy lehűlve megszilárdul. Ilyen módon a részecskék növekednek. A bevonást általában úgy végzik, hogy a bevonó szereket tartalmazó oldatot rápermetezik a részecskékre.

Az USP 4,946,654 számú szabadalmi iratban ismertetnek egy eljárást, amellyel fluidizált ágy alkalmazásával granulákat állítanak elő. Itt azonban nem közlik, hogyan állítanak elő olyan homogén mikrorészecskéket, amelyek legalább 80 tömeg % metoprololt tartalmaznak. A WO 99/58544 számú szabadalmi irat eljárást ír le granulák fluidizált ágyas eljárással történő előállításá-

ra. A granulákat úgy állítják elő, hogy egy cukor magot készítenek, és ezután a cukor magot a szóban forgó szerrel és egy bélben oldódó bevonattal vonják be. A granulák átlagos részecske átmérője 300 és 400 μm között van. Az alkalmazás elmulasztja közölni azt, hogyan készítenek homogén mikrorészecskéket, amelyek legalább 80 tömeg % metoprololt tartalmaznak.

Az USP 4,927,640 számú szabadalmi irat szabályozott hatóanyag kibocsátású gyógyszerkészítményt ismertet, amely egy gyógyszerészeti hatóanyaggal bevont, oldhatatlan részecskéket (magokat) tartalmaz. A magok mérete 0,1-2 mm, és ezek oldhatatlan anyagból, például szilícium-dioxidból, üvegből vagy műanyagból készülnek.

Az USP 4,957,745 számú szabadalmi irat szabályozott hatóanyag kibocsátású gyógyszerkészítményt ismertet, amely kicsi, tömör metoprolol részecskéket tartalmaz, protolizálható csoportok nélküli cellulóz-származékokat tartalmazó polimer membránnal bevonva. A metoprololt tartalmazó kicsi részecskék mérete 0,25-2 mm.

A találmány célja, hogy eljárást nyújtson metoprololból vagy sójából, vagy egyik enantiomeréből vagy sójából álló homogén mikrorészecske előállítására, amelynek méret eloszlása kisebb 250 μm -nél. A találmány másik célja, hogy eljárást nyújtson nagy mennyiségű metoprololt tartalmazó mikrorészecske előállítására, egy nagy kitermeléssel működő eljárásban, például homogén mikrorészecskéket nyújtva, amelyek legalább 80 tömeg %, például 85-100 tömeg %, 90-100 tömeg %, vagy 95-100 tömeg % metoprololt tartalmaznak. A találmány eljárást nyújt beépített metoprololt tartalmazó homogén mikrorészecske előállítására, amelynek kicsi a töré-

kenysége és elégséges a mechanikai szilárdsága úgy, hogy a mikrorészecske képes elviselni a bevonási és préselési eljárásokat.

Az itt használt értelemben a „metoprolol” jelenti a metoprololt vagy sóját, vagy egyik enantiomerét vagy sóját, vagy az enantiomerek vagy enantiomer sók keverékét.

Azt találtuk, hogy gömb alakú, szabadon folyó, legalább 80 tömeg % metoprololt tartalmazó homogén és kevésbé törékeny mikrorészecskék úgy nyerhetők, hogy metoprololt tartalmazó szuszpenziót/oldatot/emulziót permetezzünk egy fluidizált ágyba, ilyen módon megfelelő méretű mikrorészecskéket képezve — például 250 μm -nél kisebb, például 50 és 200 μm közötti méreteloszlású részecskéket — majd eltávolítva ezeket a mikrorészecskéket a fluidizált ágyból. Az itt leírt eljárással készített mikrorészecskék majdnem gömb alakúak, felületük sima és szűk a szemcse spektrumuk. Ezek a jellemzők biztosítják azt, hogy a mikrorészecskék könnyen bevonhatók legyenek.

Különösebben, a találmány szerinti eljárás abból áll, hogy egy metoprololt tartalmazó, granuláló folyékony közeg cseppecskéit bepermetezzük egy fluidizált ágyba. A folyékony közeg tartalmazhatja a metoprolol sóját, például metoprolol-szukcinátot vagy metoprolol-fumarátot, egy folyékony közegben például vízben oldva. Adott esetben, egy polimer és/vagy egy diszpergáló szer adható hozzá. A folyékony közeg szilárdanyag tartalma a 15 és 60 tömeg % közötti szakaszban lehet. A metoprolol tartalom a száraz mikrorészecskéknek legalább 80 tömeg %-át teszi ki. Előnyösen, a mikrorészecske tömege 80-100 % metoprololt tartalmaz. Például a mikrorészecskék 85-100 tömeg %, 90-100 tömeg % vagy 95-100 tömeg

% metoprololt tartalmazhatnak. Amennyiben egy polimert adunk hozzá, a polimer lehet vízben oldódó vagy nem oldódó. Előnyösen a polimer vízben oldódó polimer. A találmányban alkalmazott polimer és/vagy diszpergáló szer kötőanyagként és lágyítószerként fejtheti ki hatását, és lehet a szakterületen ismert, bármilyen polimer vagy diszpergálószer, például cellulóz-származék, így (hidroxi-propil)-metil-cellulóz (HPMC) poliszacharid, természetes polimer, szintetikus polimer, felületaktív anyag és keverékeik. A folyadék, amelyben a polimer oldódik, lehet víz, terc-butanol, ciklohexán, metilén-diklorid, metanol, etanol és elegyeik.

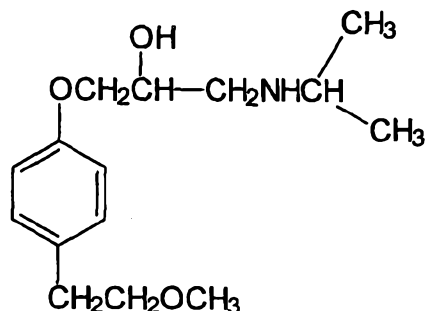
Meglepő módon azt találtuk, hogy előállíthatók 250 μm -nél kisebb, nagyon szűk méreteloszlású mikrorészecskék, és hogy ezek a mikrorészecskék képesek ellenállni a bevonási és préselési eljárásoknak. Az egyik megvalósításban a kiválasztott részecskék méreteloszlása 50 és 100 μm , 100 és 150 μm , 100 és 200 μm , vagy 150 és 240 μm között volt. Az itt leírt eljárással készített részecskék bevonhatók egy vagy több filmmel, például egy polimer réteggel, amely lehetővé teszi a metoprolol szabályozott kibocsátását.

Hacsak másképpen nem definiáljuk, az itt alkalmazott valamennyi műszaki és tudományos kifejezésnek ugyanaz a jelentése, és ezt a találmánnyal foglalkozó és a szakterületen járatos személyek könnyen megérthetik. Ellentmondás esetén a találmány, beleértve e definíciókat is, az irányadó.

Metoprolol

A metoprolol egy szelektív béta receptor blokkoló (lásd az USP 3,998,790 számú szabadalmi iratot).

A metoprolol szerkezeti képlete az alábbi:



A találmány tárgyát képezi a metoprolol vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, a metoprolol mikrorészecskéit tartalmazó gyógyszerkészítmény, az ilyen mikrorészecskék és a készítmények előállítási eljárásai, és a mikrorészecskék alkalmazási eljárásai a kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésénél. Az itt használt értelemben a „metoprolol” a metoprololt, sóját, egyik enantiomerét vagy sóját, vagy az enantiomerek vagy enantiomer sók keverékét jelenti, például az s-izomer alkalmazható. A metoprolol alkalmas, gyógyszerészetileg elfogadható sói közé tartozik a tartarát-, szukcinát-, fumarát- vagy benzoátsó, és különösen a szukcinátsó alkalmazható. A metoprolol s-enantiomere vagy sója, különösen a benzoátsó vagy szorbátsó is alkalmazható.

Polimerek és/vagy diszpergálószer.

A polimerek és diszpergálószer az alább felsorolt segédanyagok lehetnek, de nem csak ezekre korlátozódva:

— cellulóz-származékok, így etil-cellulóz, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz, (hidroxi-etil)-cellulóz, (hidroxi-propil)-cellulóz, etil-(hidroxi-etil)-cellulóz, (karboxi-metil)-cellulóz, cellulóz-acetát-butirát, cellulóz-acetát-ftalát, metil-cellulóz, stb.

— egyéb poliszacharidok, így alginát; xantán; carrageenan;

szkleroglukan; pullulan; dextrán; hialuronsav; kitin; kitozán; keményítő, atb.

— egyéb természetes polimerek, így proteinek (például albumin, zselatin, stb.); természetes gumi; arab mézga, stb.

— szintetikus polimerek, így akrilátok [például polimetakrilát, poli(hidroxi-etil)-metakrilát), poli(metil-metakrilát), poli(hidroxi-etil)-metakrilát-ko-metil-metakrilát), Carbo-pol® 934, stb.]; poliamidok (így poliakril-amid, poli(metilén-biszakrilamid) stb.); polianhidridek [így poli(bisz-karboxi-fenoxi)-metán, stb.]; PEO-PPO tömb-kopolimerek (így poloxamek, stb.); poli(vinil-klorid); poli(vinil-pirrolidon); poli(vinil-acetát); poli(vinil-alkohol); polietilén, polietilén-glikolok és kopolimereik; polietilén-oxidok és kopolimereik; polipropilén és kopolimerei; polisztirol; poliészterek [így politejsav, poliglikolsav), poli(kaprolakton), stb. és kopolimereik, és poli(ortoészterek és kopolimereik]; polikarbonát; cellofán; szilikonok [így poli(dimetil-sziloxán) stb.]; poliuretánok; szintetikus gumik (így sztirol-butadién-gumi, izopropén-gumi, stb.); stb.

— felületaktív anyagok, vagyis anionosak, így szulfatált zsíralkoholok (például nátrium-dodecilszulfát), szulfatált polioxi-etilezett alkoholok vagy szulfatált olajok, stb.; kationosak, így a kvaterner ammónium vagy piridínium-kationos felületaktív anyagok csoportjából az egyik, stb.; nem-ionosak, így poliszorbátok (például Tween), szorbitán-észterek (például Span) csoportjából az egyik, polioxi-etilezett, lineáris zsíralkoholok (például Brij), polioxi-etilezett ricinusolaj (például Cremophor),

polioxiatilezett sztearinsav (például Myrj), stb; stb.

— egyéb anyagok, így sellakok; viaszok (például karnaubaviasz, méhviasz, glycowax, ricinus viasz, stb.); nylon; sztearátok (így glicerín-palmito-sztearát, glicerín-monosztearát, glicerín-trisztearát, sztearil-alkohol, stb.); lipidek (így gliceridek, foszfolipidek, stb.); paraffin; ligno-szulfonátok; mono- vagy diszacharidok (például laktóz, stb.); cukor-alkoholok (például mannit, stb.); stb.

Ezen segédanyagok kombinációi is lehetségesek.

A fent említett segédanyagok nyújthatóbbá tehetők egy lágyítószer bevitelével. A lágyítószer az alábbi lehet, de nem korlátozódik ezekre:

— glicerín, polietilén-glikol, propilén-glikol, trietil-citrát, dietil-ftalát, dibutil-ftalát, dibutil-szebacát, szorbit, triacetin, stb.

Ezen lágyítószer kombinációi is lehetségesek.

Metoprololt tartalmazó, kis törékenyséű mikrorészecskék.

Általában az alábbi feltételeket alkalmazzuk, hogy kis törékenyséű mikrorészecskéket nyerjünk a találmány szerinti eljárással.

Ahhoz, hogy kis törékenyséű mikrorészecskéket nyerjünk a szuszpenzió/oldat/emulzió szilárdanyag tartalmának nagynak kell lennie, előnyösen a 10-60 tömeg %, előnyösebben a 20-60 tömeg % közötti szakaszban. Másképpen kifejezve, akkor nyerünk kis törékenyséű mikrorészecskéket, amelyek például képesek elviselni egy polimer filmmel végzett bevonást, amikor a szuszpenzió/oldat/emulzió szilárdanyag térfogat tartalma egyenlő vagy nagyobb,

mint 15 térf. %, előnyösen elérheti a 60 térf. %-ot. Olyan mikrorészecske nyerhető, amelynek metoprolol tartalma 80 tömeg %, például 85 tömeg %, 90 tömeg % vagy 100 tömeg % (a szilárdanyag tartalomra számítva). A kapott mikrorészecskék közepes pórus mérete előnyösen kisebb, mint 1,0 μm . A szilárdanyag tartalom és a szilárdanyag térfogat tartalom a száraz anyag tömeg %-át, illetve térfogat %-át jelenti a szuszpenzióban/oldatban/emulzióban [száraz/(száraz+folyadék)], ahol a száraz anyag a metoprolol (és adott esetben egy polimer és/vagy diszpergálószer is).

A metoprolol tartalom a száraz mikrorészecskék tömegére számítva 80 és 100 tömeg % között, például 85-99 tömeg %, 90-99 tömeg % vagy 95-99 tömeg % közötti szakaszban van.

A folyékony közeg szilárdanyag tartalmát úgy definiáljuk, mint a maradékot a 110 °C-on 2 órán át végzett szárítás után, osztva a szárítás előtti teljes mennyiséggel. A szilárdanyag tartalom kifejezhető vagy tömeg százalékban vagy előnyösen térfogat százalékban.

A találmány szerinti mikrorészecske metoprololt tartalmaz, adott esetben egy (vagy több) további hatóanyaggal vagy nem aktív anyaggal együtt, amelyek a mikrogömböcskékben vannak diszpergálva.

A mikrorészecskék előállítási eljárásai.

Az itt leírt gömb alakú, szabadon folyó, homogén mikrorészecskék elkészíthetők bármilyen ismert fluidizált ágyas granulálási eljárással, amilyent például az USP 4,946,654 számú szabadalmi iratban ismertetnek. A homogén mikrorészecskék kialakításának előnyös eljárásánál egy folyamatos, fluid ágyas granulá-

lási eljárást alkalmazunk, amelynek van egy integrált mikrorészezske elválasztó rendszere, amely elválasztja a kívánt méret eloszlású mikrorészezskekét, például amelyek méret eloszlása kisebb, mint 250 μm . Az ilyen folyamatos, fluid ágyas granulálási eljárásban létezik egy külső egyensúly a granuláló folyadék betáplálása és a mikrorészezskek kibocsátása között, valamint egy belső egyensúly a granulálás és a magképzési eljárás között. Mindkét egyensúlyi állapot közvetlen viszonyban áll egymással. A granulálási folyadék ellátási oldalán a granuláló folyadék optimális permetezése hozza létre a granulálás és magképzés végbememeteléséhez szükséges feltételt, a mikrorészezskek elválasztásának oldalán a megfontolt, folyamatos elválasztás biztosítja azt, hogy csak a kívánt szemcseméretű mikrorészezskekét távolítsuk el a műveletből.

Az eljárás alábbi általános lépéseit tovább szemléltetjük a kísérleti részben.

a) Nagy szilárdanyag tartalmú, granuláló folyadék közeg elkészítése a porlasztáshoz. A közeg a metoprolol szuszpenziója, oldata vagy emulziója. Előnyösen, a közeg a metoprolol túltelített oldata. Adott esetben hozzáadható egy polimer és/vagy egy diszpergálószer. A polimer kötőanyagként fejtheti ki hatását a mikrorészezskekben lévő finom hatóanyag szemcsék között, és lehet vízzoldható vagy vízben nem oldódó polimer.

b) A metoprolol tartalmú szuszpenzió/oldat/emulzió bepermetezése a fluidizált ágyba. A szuszpenziót/oldatot/emulziót egy perisztaltikus szivattyúval tápláljuk be, egy vagy több fúvókán, például egy pneumatikus fúvókán, ultrahangos fúvókén, forgó por-

lasztón, vagy egy nyomás alatt lévő fúvókán keresztül. Amennyiben két permetező fúvókát alkalmazunk, a folyékony közeg és a levegő a fúvókán kívül keverhető össze. A porlasztáshoz alkalmazott gáz lehet bármilyen gáz, amely inert a működési körülmények mellett. Általában a porlasztott cseppecske átmérőjének kívánt nagyságrendje 50 μm .

A fluid ágyas granulálási eljárásban az alulról felfelé áramló levegő vagy inert gáz fluidizálja a szilárd metoprolol részecskéket. A fluidizált állapotban a szilárd részecskék különválnak egymástól és köröskörül megnedvesíthetők a granuláló folyadékkal. Amennyiben egy permetezett cseppecske eltalál egy részecskét, a granuláló folyadék szétterjed a részecske felületén, és ideális esetben egy összefüggő folyadék filmet képez. A szilárd részecskék és a gázáram közötti intenzív hő- és anyagcsere meggyorsítja a száradást és segíti a folyadék film megszilárdulását a részecske egész felületén. A folyadék permetezés ismételt alkalmazása és megszilárdulása azt idézi elő, hogy a részecske rétegenként növekszik és mikrorészecskét alkot. A mikrorészecske tömör és közel gömb alakú is.

A fluidizált ágyban a részecskék növekedése a magokból indul meg. Így, a granulálási művelet megindításához a fluidizált ágyas berendezés már tartalmazhatja a kiindulási granulátumot, például a metoprolol kristályos részecskéit. Lehetséges azonban egy üres, fluidizált ágyas berendezésben is megindítani a granulálást. Ennél a megvalósításnál egy porlasztott cseppecske bepermetezhető egy üres, fluidizált ágyas berendezésbe. Amikor egyszer már megszárad, a cseppecske magként szolgálhat.

A magok állandóan képződhetnek a fluidizált ágyban. Például, azok a metoprololt tartalmazó porlasztott cseppecskék, amelyeknek nem sikerül eltalálniuk egy szilárd részecskét vagy elérniük egy olyan részecskét, amelynek fedőrétege már megszilárdult (porlasztásos szárítás) úgy, hogy a cseppecske ütközéskor nem tapad össze a részecskével, és így magként szolgálhat. Egy másik megvalósításban, a magok kialakíthatók a részecskék szemcse közötti ütköztetésével, dörzsölésével és roncsolásával. Például, a két szilárd részecske ütközését követően képződött por magként szolgálhat az új részecske növekedésénél.

c) Egy, a kívánt, például 250 μm -nél kisebb méret eloszlást elért, például 50, 100 vagy 200 μm körüli mikrorészecske elválasztása. A kívánt méretű mikrorészecskéket az ilyen műveletet elvégző bármilyen ismert eljárással elválaszthatjuk a fluidizált ágytól. Például a mikrorészecske egy ellenáramú gravitációs osztályozó alkalmazásával választható el. Az osztályozó egy osztályozó légáram segítségével a szemcseméret nagyon pontos ellenőrzését teszi lehetővé. A mikroszemcse az osztályozóba belépve, a gravitáció hatására lefelé mozdul el az osztályozó vezeték fenék falán. Az osztályozó vezeték minden egyes hajlatánál az anyagnak keresztül kell jutnia az osztályozó légáramon, hogy elérje a szemközti falat. Útja során a mikroszemcse lényegében függőleges irányban mozog az osztályozó légáramhoz képest. Ebből következően keresztáramú osztályozás jön létre a vezeték minden egyes hajlatánál. A finom mikroszemcse áram nagyobb része lassú lebegő sebességgel kikényszerül a granuláló áramból és felfelé halad. Az elválasztás teljessé tételére az elválasztási művelet a veze-



ték számos, egymást követő hajlatánál megismétlődik. A kibocsátott anyagból elkülönült részecskék felfelé haladnak és méretüktől függően a fúvókától kisebb vagy nagyobb távolságra ismét belépnek az ágyba. Ezért, a kisebb és könnyebb részecskék a fúvókától nagyobb távolságra lépnek be az ágyba. A művelet a nagyobb részecskéket gyakrabban osztályozza és porlasztja, amíg méretük lehetővé nem teszi azt, hogy lefelé elhagyják az osztályozót.

Adott esetben alkalmazott lépés:

d) Az itt leírt metoprolol mikrorészecskék bevonhatók egy polimer réteggel, például olyannal, amely lehetővé teszi a metopro-lol szabályozott kibocsátását. A szabályozott kibocsátást nyújtó polimer oldható vízben vagy szerves oldószerben, így etanolban, izopropil-alkoholban és/vagy metilén-dikloridban. A porlasztás elvégezhető egy bevonó edényben, de előnyösen fluidizált ágyban végezzük el. Etil-cellulóz vagy más, ismert, szabályozott kibocsátást nyújtó polimerek is felvihetők egy vizes diszperzióból (latex).

A mikrorészecskék mechanikai szilárdsága

A találmány szerint készült mikrorészecskéknek jó a mechanikai szilárdsága és képesek elviselni a bevonási és préselési műveleteket. Az egyik megvalósításban a száraz mikrorészecskéket szabályozott kibocsátást nyújtó bevonattal látjuk el és kapszulákba töltjük, vagy a szakterületen járatosak előtt ismert eljárásokkal tablettákba építjük be. Egy másik megvalósításban, a mikrorészecskéket tablettákká préseljük és ezeket bevonattal látjuk el.

A mikrorészecskék formulázása és beadása

Az itt leírt mikrorészecskék úgy formulázhatók gyógyszerké-

szítményekké, hogy ezeket gyógyszerészetileg elfogadható, nem toxikus segédanyagokkal és vivőanyagokkal keverjük össze. Ezek a gyógyszerkészítmények különböző beadási módokra állíthatók elő, de előnyösen orálisan kell beadni a készítményt. A mikrorészecskék feldolgozhatók folyékony és szilárd adagolási formákká.

A folyékony adagolási formák közé tartoznak a gyógyszerészetileg elfogadható emulziók, mikroemulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek. A folyékony adagolási formák tartalmazhatnak a szakterületen általában használt, inert hígító szereket, például vizet vagy egyéb oldószereket, oldódást elősegítő szereket és emulgeátorokat, így etanolt, izopropil-alkoholt, etil-karbonátot, etil-acetátot, benzil-alkoholt, benzil-benzoátot, propilén-glikolt, 1,3-butilén-glikolt, dimetil-formamidot, olajokat (különösen gyapotmag-, földimogyoró-, kukorica-, csíra-, olíva-, ricinus és szézámolajat), glicerint, tetrahidrofurfuril-alkoholt, polietilén-glikolokat és a szorbinsav zsírsavésztereit, valamint keverékeiket. Az inert hígító szerek mellett az orális készítmények tartalmazhatnak hatásfokozókat, így nedvesítő szereket, emulgátorokat és szuszpendáló szereket, édesítő szereket, ízesítő szereket és illatósító szereket is.

Az orális beadásra szolgáló szilárd adagolási formák közé tartoznak a kapszulák, tabletták, pirulák, pezsgőtabletták, porok és granulák. Az ilyen szilárd adagolási formákban az itt leírt mikrorészecskék összekeverhetők legalább egy, inert, gyógyszerészetileg elfogadható segédanyaggal vagy vivőanyaggal, így nátrium-citráttal vagy dikalcium-foszfáttal és/vagy a) töltőanyagokkal vagy lágyítószerekkel, így keményítőkkal, laktózzal,

szacharózzal, glükózzal, mannittal és metakovasavval; b) kötőanyagokkal, például (karboxi-metil)-cellulózzal, alginátokkal, zselatinnal, poli(vinil-pirrolidon)-nal, szacharózzal és akác-mézgával; c) nedvesítőszerekkel, így glicerinnel; d) szétesést elősegítő szerekkel, így agar-agarral, kalcium-karbonáttal, burgonya- vagy tápióka-keményítővel, alginsavval, bizonyos szilikáttal és nátrium-karbonáttal; e) oldódást késleltető szerekkel, így paraffinnal; f) felszívódást gyorsító szerekkel, így kvaterner ammónium-vegyületekkel; g) nedvesítő szerekkel, így például cetil-alkohollal és glicerín-monosztearáttal; h) abszorbensekkel, így kaolinnal és bentonit agyaggal; és i) siklatószerekkel, így talkummal, kalcium-sztearáttal, magnézium-sztearáttal, szilárd polietilén-glikolokkal, nátrium-lauril-szulfáttal és keverékekkel. Kapszulák, tabletták és pirulák esetében az adagolási forma puffereket is tartalmazhat. Hasonló típusú szilárd gyógyszerkészítmények is alkalmazhatók töltőanyagokként, lágy és kemény zselatin kapszulákban, olyan segédanyagokat alkalmazva, mint a laktóz vagy tejcukor, valamint nagy molekulatömegű polietilén-glikolok és hasonlóak.

Az egyik megvalósításban, az itt leírt mikrorészecskéket olyan tablettává dolgozzuk fel, amelynek a szájüregben gyorsak az oldódási/szétesési tulajdonságai, vagy amely az orális beadás előtt vízben gyorsan képes feloldódni/szétesni.

A metoprolollal végzett kezelés alatt előnyös, ha a vérben állandó metoprolol koncentrációt tartunk fenn. Így, kívánatos a hatóanyag hosszú időn át történő szabályozott kibocsátása. A mikrorészecskéket ezért előnyösen egy szabályozott kibocsátást

nyújtó polimer bevonattal látjuk el. Előnyösen, a mikrorészecskéket olyan, szabályozott kibocsátást nyújtó bevonattal látjuk el, amely a metoprololt olyan sebességgel bocsátja ki, amely gyakorlatilag 16-24 órán át független a pH értéktől.

A részecskék bevonhatók bármilyen, a szakterületen ismert, szabályozott kibocsátást nyújtó polimer bevonattal. Például a mikrorészecskék bevonhatók az USP 4,957,745 számú szabadalmi iratban ismertetett módon, protolizálható csoportok nélküli cellulóz-származékokat tartalmazó polimer membránnal. Az alkalmas polimer anyagok példái az etil-cellulóz vagy etil-cellulóz és (hidroxi-propil)-metil-cellulóz keveréke, (hidroxi-propil)-cellulóz, Eudragit RL vagy Eudragit RS.

Lágyítók és/vagy pigmentek is adagolhatók a polimer réteghez abból a célból, hogy javítsuk a réteg műszaki tulajdonságait vagy megváltoztassuk a bevonat permeabilitását. Az alkalmas lágyítók példái a citrát-észterek, acetilezett monogliceridek és glicerín-triacetát, különösen előnyös az acetil-tributil-citrát.

A metoprolol minden egyes, bevonattal ellátott mikrorészecskéje egy egyedi, szabályozott kibocsátást nyújtó egység, amely előre meghatározott mértékben bocsátja ki a hatóanyagot. Ezért, a bevonattal ellátott mikrorészecskék lehetővé teszik, hogy a gyógyszerkészítményt különböző adagolási formákban és erősségekben formulázzuk és adagoljuk. Ezek például kemény zselatin kapszulákba vagy tasakokba tölthetők be, vagy tablettákká préselhetők és így nyújtják a kívánt plazma koncentráció profilt és hatástartamot.

Amikor a metoprolol bevonattal ellátott mikrorészecskéit tab-



lettákká formulázzuk, ezeket adalék anyagokkal, például mikrokristályos cellulózzal keverjük össze, amelyek javítják a tabletázási tulajdonságokat és megkönnyítik a tablettá szétválasztását.

A metoprololt tartalmazó mikrorészecskék alkalmazásai

A metoprolol a kardiovaszkuláris rendellenességek megakadályozására vagy kezelésére alkalmazható. Például, a metoprolol alkalmazható az akut miokardiális infarktus, szívszélhűtés, kardiális aritmiák, így atriális, szupraventrikuláris és ventrikuláris rendellenességek, tachikardia, vibrálás vagy fibrilláció, ideértve a miokardiális iszkémiás sérülésből származó atriális, szupraventrikuláris és ventrikuláris aritmiák, magas vérnyomás, például különösen a mérsékelt magas vérnyomás és angina pectoris megelőzésére vagy kezelésére.

A metoprolol tartalmú mikrorészecskékből álló gyógyszerkészítmény jellemző napi dózisa különböző tényezőktől, így a beteg egyéni igényeitől függ. Általában a napi dózis az 1-400 mg metoprolol közötti szakaszban van.

Példák

Az alábbi példák szemléltetik a találmány különböző szempontjait, anélkül, hogy korlátoznánk annak oltalmi körét.

1. példa

A részecskék előállítása

A mikrorészecskéket egy folyamatos, fluidizált ágy rendszerben állítjuk elő (Glatt AGT 150, Weimar Németország) a metoprolol-szukcinát oldatából. Az oldat úgy készül, hogy 750 g metoprolol-szukcinátot oldunk 1250 g meleg (68 °C) vízben. A szuszpenzió szilárdanyag tartalma 37,5 tömeg/tömeg %. Az oldatot

(37,5 tömeg/tömeg % metoprolol-szukcinát) 68 °C-on tartjuk a további feldolgozás előtt.

Az oldatot 75 °C-ra melegítjük és beporlasztjuk egy Glatt AGT 150 fluidizált ágyba, 30 g/perc áramlási sebességgel. A fúvóka nyílása 0,5 mm. A bemenő levegőáram sebessége közelítőleg 110 m³/óra, a bemenő levegő hőmérséklete 110 °C, a porlasztó levegő nyomása 4×10^5 Pa (4 bar), a szitáló levegő nyomása $7,5-7,5 \times 10^3$ Pa (75-76 mbar) és a szitáló levegő áramlási sebessége 1,42 m³/óra volt. A bevonat nélküli részecskék közepes mérete 149 µm, 90 %-kal kisebb, mint 182 µm, és 10 %-kal kisebb, mint 113 µm, amikor azt lézeres diffraktometriával határoztuk meg. A pásztázó elektronmikroszkópos felvételekből becsülve a részecskék felületén lévő pórusok 1 µm-nél kisebbek voltak.

A részecskék bevonása

Ezeket a mikrorészecskéket (200 g) egy fluidizált ágyban láttuk el bevonattal. A bevonó oldat összetétele az alábbi volt:

Etil-cellulóz	187 g
(Hidroxi-propil)-cellulóz	33 g
Etanol	2224 g

Az agglomerátumokat (> 355 µm) a préselés előtt szitálással távolítottuk el.

A részecskék préselése

A bevonattal ellátott mikrorészecskéket 10 percen át mikrokristályos cellulózzal kevertettük egy Turbula keverőben (W.A. Bachofen, Svájc). Ezután egy szitán keresztül nátrium-sztearil-fumarátot adunk hozzá, és a végső elegyet 2 percen át kevertet-

jük. Az elegy összetétele az alábbi:

Bevonattal ellátott részecskék	50,00 %
Mikrokristályos cellulóz	49,85 %
Nátrium-sztearil-fumarát	0,15 %

591 mg mennyiségű keveréket, ez megfelel 95 mg hatóanyagnak, egy analitikai mérlegen egyenként kimérünk minden egyes tablettahoz, és manuálisan beletöltjük egy egybélyegzős présszerszámba (Krosch EK 0, Németország). Ezután elvégezzük a tömörítést 11,3 mm-es lapos bélyegzővel felszerelt, egyszerszámú prégépen, 8 és 16 kN közötti maximális nyomóerővel. A kapott keménység 70, illetve 140 N volt (Schleuniger, Svájc). A hatóanyag közelítőleg 6 %-a 20 óra múlva szabaddá vált (foszfátpuffer, pH 6,8, 37 °C), tekintet nélkül az alkalmazott tömörítési erőre.

2. példa

A részecskék előállítása

A mikrorészecskéket egy folyamatos, fluidizált ágy rendszerben állítjuk elő (Glatt AGT 150, Weimar Németország) metoprolol-szukcinát oldatából. Az oldat úgy készült, hogy 938 g metoprolol-szukcinátot oldunk 1562 g meleg (68 °C) vízben. A szuszpenzió szilárdanyag tartalma 37,5 tömeg/tömeg %. Az oldatot (37,5 tömeg/tömeg % metoprolol-szukcinát) 68 °C-on tartjuk a további feldolgozás előtt.

Az oldatot 75 °C-ra melegítjük és beporlasztjuk egy Glatt AGT 150 fluidizált ágyba, 30 g/perc áramlási sebességgel. A fúvóka nyílása 0,5 mm. A bemenő levegőáram sebessége közelítőleg 100 m³/óra, a bemenő levegő hőmérséklete 100 °C, a porlasztó levegő

nyomása $4,8 \times 10^5$ Pa (4,8 bar), és a szitáló levegő áramlási sebessége $1,49 \text{ m}^3/\text{óra}$ volt. A bevonat nélküli részecskék közepes mérete $118 \text{ }\mu\text{m}$, 90 %-kal kisebb, mint $147 \text{ }\mu\text{m}$, és 10 %-kal kisebb, mint $88 \text{ }\mu\text{m}$, amikor azt lézeres diffraktometriával határoztuk meg. A pásztázó elektronmikroszkópos felvételekből becsülve a részecskék felületén lévő pórusok $1 \text{ }\mu\text{m}$ -nél kisebbek voltak.

A részecskék bevonattal történő ellátása

Ezekezt a mikrorészecskéket (200 g) egy fluidizált ágyban láttuk el bevonattal. A bevonó oldat összetétele az alábbi volt:

Etil-cellulóz	68 g
(Hidroxi-propil)-cellulóz	12 g
Etanol	889 g

Az agglomerátumokat ($> 250 \text{ }\mu\text{m}$) a préselés előtt szitálással távolítottuk el.

A részecskék préselése

A bevonattal ellátott mikrorészecskéket 10 percen át mikrokristályos cellulózzal kevertettük egy Turbula keverőben (W.A. Bachofen, Svájc). Ezután egy szitán keresztül nátrium-sztearil-fumarátot adunk hozzá és a végső elegyet 2 percen át kevertetjük. Az elegy összetétele az alábbi:

Bevonattal ellátott részecskék	50,00 %
Mikrokristályos cellulóz	49,85 %
Nátrium-sztearil-fumarát	0,15 %

292 mg mennyiségű keveréket, ez megfelel 105 mg hatóanyagnak, egy analitikai mérlegen egyenként kimérünk minden egyes tablet-

tához, és manuálisan beletöltjük egy egybélyeges présszerszámba (Krosch EK 0, Németország). Ezután elvégezzük a tömörítést 10 mm-es sík és konvex alakú bélyegzőkkel felszerelt, egyszerszámos présgépen, 8 és 16 kN közötti maximális nyomóerővel. A kapott keménység 60, illetve 150 N volt (Schleuniger, Svájc). A hatóanyag közelítőleg 80 %-a szabaddá vált 20 óra múlva (foszfát-puffer, pH 6,8, 37 °C), tekintet nélkül az alkalmazott tömörítési erőre.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás metoprolol homogén mikrorészecskéinek előállítására, azzal jellemezve, hogy

szilárd metoprololt tartalmazó granuláló folyadékot készí-
tünk;

a granuláló folyadékot beporlasztjuk egy fluidizált ágyba; és
a 250 μm -nél kisebb méreteloszlású mikrorészecskét elkülönít-
ve száraz, homogén mikrorészecskét nyerünk, amely legalább 80
tömeg % metoprololt tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,
hogy a granuláló folyadék egy polimert és/vagy dispergálószer-
t is tartalmaz.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,
hogy a granuláló folyadék a továbbá tartalmaz:

egy polimert, amelyet vízzeloldható vagy vízben nem oldódó poli-
merek csoportjából választunk, ahol a polimer a szilárd tarta-
lomra számítva legalább 5 tömeg %-ban van jelen; és

egy folyadékot, amelyben a polimer oldódik.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy
a folyadékot, amelyben a polimer oldódik a víz, terc-butanol,
ciklohexán, metilén-diklorid, metanol, etanol vagy keverékeik
álló csoportból választjuk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal
jellemezve, hogy a metoprolol tömeg %-a a 90 és 100 közötti szá-
kaszban van.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal

jellemezve, hogy a mikrorészecskék kívánt méreteloszlása 50 és 200 μm között van.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mikrorészecskék kívánt méret eloszlása 100 és 200 μm között van.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a granuláló folyadék szilárdanyag tartalma 15 és 60 tömeg % között van.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a granuláló folyadék szilárdanyag tartalma 20 és 50 tömeg % között van.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a granuláló folyadék szuszpenzió.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a granuláló folyadék egy oldat.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a granuláló folyadék egy emulzió.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a metoprolol só formájában van jelen, és metoprolol-szukcinát és metoprolol-fumarát közül választható.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az elkülönített mikrorészecskéket továbbá egy szabályozott hatóanyag kibocsátást biztosító bevonattal látjuk el.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerint előállított mikrorészecskék.

16. Metoprololt tartalmazó homogén mikrorészecske, amely a mikrorészecske saját száraz tömegére számítva legalább 80 tömeg

% metoprololt, sóját, egyik enantiomerét vagy sóját tartalmazza.

17. A 16. igénypont szerinti homogén mikrorészecske, amely mikrorészecske 85-100 tömeg % metoprololt tartalmaz.

18. A 16. igénypont szerinti mikrorészecske, amelynek méreteloszlása az 50 és 100 μm közötti szakaszban van.

19. A 16. igénypont szerinti mikrorészecske, amelynek méreteloszlása a 100 és 200 μm közötti szakaszban van.

20. A 16. igénypont szerinti mikrorészecske, amely tartalmaz továbbá egy szabályozott hatóanyag kibocsátást biztosító bevonatot.

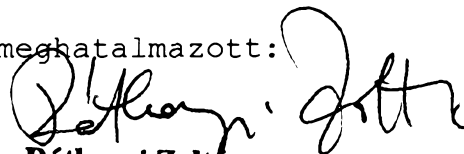
21. A 16. igénypont szerinti mikrorészecske, amelyben a metoprolol só formájában van jelen, és ez metoprolol-szukcinát és metoprolol-fumarát közül választható.

22. Gyógyszerkészítmény, amely egy 16. igénypont szerinti mikrorészecskét tartalmaz.

23. A 22. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény emlősen kardiovaszkuláris rendellenesség megelőzésére vagy kezelésére.

24. A 16. igénypont szerinti mikrorészecske alkalmazása kardiovaszkuláris rendellenesség megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

A meghatalmazott:



Ráthonyi Zoltán

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

nyelvi ellenőrzés

2003. 11. 04. JK