

2981/94

30470

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

70870

59.663/SM

K I V O N A T

Amino-guanidin tartalmú, közvetlenül préselt tabletták

~~Eljárás amino-guanidinek porlasztásos szárítására~~
és eljárás az előállítására

Marion Merrell Dow Inc., KANSAS CITY, Missouri,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés napja: 1993. 03. 24.

Elsőbbsége: 1992. 04. 15. (869,558)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/02714

~~A nemzetközi közzététel száma: WO 93/20808~~

A találmány hatóanyagként amino-guanidint tartalmazó, orálisan adagolandó gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyeket porlasztásos szárítással, majd közvetlen préseléssel állítanak elő. Az oldatból porlasztva szárítással előállított hatóanyag ^{jól} lényegesen ~~jól~~ jobban tablettázható ~~a kristályosított termékénél~~, és ^{jó} lényegesen ~~jó~~ jobb a gördülékenysége is. A hatóanyaghoz részben az oldat formában, részben szárítás után adagolnak tablettázási segédanyagokat, ~~ezek mennyisége azonban lényegesen kisebb mint az ismert készítményekben, ennek ellenére lényegesen jobbak a tabletták tulajdonságai.~~ A találmány szerinti készítményeket a beteg könnyebben beveheti.

Hall.

2981/94

30470

59.663/SM

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
1040 Budapest, Dózsa György u. 10.
Tel: 153-3300, 153-3664
Fax: 153-3300
Budapesti Ügyvédi Iroda

A KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Amino-guanidin tartalmú, közvetlenül préselt
tabletták és eljárás azok előállítására

~~Eljárás amino-guanidinek porlasztásos szárítására~~

Marion Merrell Dow Inc., KANSAS CITY, Missouri,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: PAGE Philip Eugene,

LEE'S SUMMIT, Missouri,

BERMAN Jonathan,

LENEXA, Kansas,

PENCE Janet Marie,

BELTON, Missouri,

MINISH Sharon Kay,

INDEPENDENCE, Missouri,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés napja: 1993. 03. 24.

Elsőbbsége: 1992. 04. 15. (869,558)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/02714

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/20808

A találmány általában hatóanyagként amino-guanidint tartalmazó, orális adagolásra szánt gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyeket porlasztásos szárítással, majd közvetlen préseléssel állítunk elő.

A porlasztásos szárítási műveletet már alkalmazták gyógyszerkészítmények előállítására, erre vonatkozóan példaképpen a következő dokumentumokat ismertetjük. A szakirodalomban nem számoltak be azonban amino-guanidin készítményekkel összefüggésben porlasztásos szárítás alkalmazásáról.

A 4,605,666 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás vitaminporok készítését ismerteti, a terméket úgy állították elő, hogy vitamint, kötőanyagot, magnézium-sztearátot és SiO_2 -t tartalmazó zagyot porlasztva szárítottak.

A 4,710,519 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás acetaminofen por előállítását ismerteti, amelyet úgy készítettek, hogy acetaminofen és kötőanyag zagyát porlasztva szárították, majd magnézium-sztearátot és SiO_2 -t adtak hozzá.

A 4,892,889 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás vitaminporok készítését ismerteti, a terméket úgy állították elő, hogy vitamin, zselatin, szénhidrát, zsírsav-monoglicerid, SiO_2 és víz elegyét porlasztva szárították.

A 4,519,916 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás oxidációra érzékeny anyagokból gördülékeny (free-flowing) porok (granulák) előállítását ismerteti, továbbá egy vagy több szacharid szubsztancia kolloid szuszpenziójának előállítását. Ebben az esetben kovasavat és nagy szénatomszámú zsírsav fémsóját használták porlasztó adjuvánsként.

A 4,916,163 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás glyburide tartalmú antidiabetikus készítményt és porlasztva szárított laktózt ismertet. További segédanyag az SiO_2 és a magnézium-sztearát.

A 03206034 számú japán szabadalmi leírás olyan készítményt ismertet, amely amino-guanidin származékot és mannitolt tartalmaz, és amely tablettá formában lehet.

Az 1172920 számú szovjet szabadalmi leírás porlasztásos szárítással előállított gördülékeny (free-flowing) kolin-klorid por készítményt ismertet.

A 4,533,674 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás C-vitamin por előállítását ismerteti, a terméket a vitamin, kötőanyag és SO₂ tartalmú zagy porlasztásos szárításával állították elő.

Az 50157517 számú japán szabadalmi leírás triglicerid tabletták előállítását mutatja be, a terméket úgy készítik, hogy a vegyületeknek kazeinnel, keményítővel és dextrinnel alkotott szuszpenzióját porlasztva szárítják.

A 436373 számú európai szabadalmi leírás naproxen tabletták előállítását ismerteti, ennek során a vegyületet vagy sóját, valamint kötőanyagokat tartalmazó zagyot porlasztva szárítanak.

Az amino-guanidinra vonatkozó szabadalmi bejelentések és szabadalmi leírások a következők: JP 75001255, JP 71016967, EP 339496, JP 01083059, JP 01056614, DE 2736064, NL 7317772, US 3,659,016, US 3,714,363, BE 748407 és US 3,621,056.

A találmány tárgya eljárás közvetlenül préselt tabletták előállítására, amely eljárás a gyógyszeriparban alkalmazható, ahol a tablettá a tömegére szárítva körülbelül 50 tömeg% - körülbelül 99 tömeg% mennyiségben tartalmaz amino-guanidint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját, azzal jellemezve, hogy elegendő mennyiségű amino-guanidint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, egy vizes oldat elegendő mennyiségét, amely

- 3a -

képes lényegében feloldani az amino-guanidint vagy gyógyszerészeti-
szetileg elfogadható sóját, továbbá elegendő mennyiségű, megfelelően kompatibilis kötőanyagot elegyítünk, és így amino-guanidin oldatot állítunk elő; az amino-guanidin oldatot porlasztva szárítjuk egy szárítókamrában olyan körülmények között, amelyek kielégítőek ahhoz, hogy közvetlen tablettapréselésre alkalmas porlasztva szárított port nyerjünk; és elegendően préseljük a porlasztva szárított port a betegnek orálisan beadható préselt tablettákká.

Az 1. ábra a tabletták keménységét ábrázolja a kompressziós erő függvényében, amino-guanidinból (AMG) Acivel^R-ből (AV) (mikrokristályos cellulóz) és 0,25% magnézium-sztearátból készített különféle formulák esetén. A kör 80% AMG/20% AV arányú tablettát jelöl, ahol a tabletták össztömege 750 mg; a rombusz 70% AMG/30% AV arányú tablettát jelöl, ahol a tabletták össztömege 857 mg; a négyzet 60% AMG/40% AV arányú tablettát jelöl, ahol a tabletták

össztömege 1000 mg; és a háromszög 50% AMG/50% AV arányú tablet-tát jelöl, ahol a tablettá össztömege 1200 mg. A fekete négyzet körülbelül 96%-os amino-guanidin-HCl tablettát jelöl, melyet az 1. példa szerint porlasztásos szárítással állítottunk elő.

A gyógyszerkészítmények fejlesztése gyakran nehéz feladat. Ha azonban a hatóanyagnak gyenge a komprimálhatósága, tömöríthetősége és gördülékenysége, ipari léptékű, gazdasági szempontból is hatékony eljárást alapos kutatással fejleszthetünk ki.

Ha ezen felül a hatóanyag nem kompatibilis a gyógyszerkészítményekben általánosan használt kötőanyagokkal, a gyógyszerkészítmény kifejlesztése széles körű kísérleti munkát igényel. A feladatot még tovább bonyolíthatja a tablettá korlátozott mérete, hogy könnyen lenyelhesse a páciens, az oldódási sebességi korlátok, a biológiai hasznosulás szempontjából és a tartóssági követelmények, hogy a tablettá sikeresen túlélje a bevonási eljárást és más kezelési eljárásokat. Ezeket a problémákat vettük tekintetbe és oldottuk meg az amino-guanidin gyógyszerkészítményé alakítása során.

Az amino-guanidin felhasználható a fehérje öregedés kezelésében, amint azt a 4,758,583 és a 4,665,192 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások - amelyek e leírás tekintetében referenciaként szerepelnek - ismertetik, valamint más ismert alkalmazásban. Az amino-guanidin kereskedelmi forgalomban kapható vagy könnyen előállítható számos gyógyszerészetiileg elfogadható só formájában, úgymint amino-guanidin-hidroklorid, -bikarbonát, -hemiszulfát, -nitrát, -szulfát, -hidrogén-karbonát vagy -dihidroklorid formájában. A só forma előnyös a szabad bázissal szemben és a hidroklorid só forma

előnyös a különféle só formák között. A leírásban az "amino-guanidin" a szabad bázist vagy a különféle gyógyszerészetileg elfogadható só formákat jelenti, hacsak másként nem jelöljük. A "gyógyszerészetileg elfogadható só" forma jelentése bármely olyan só, amely nem toxikus és lehetővé teszi olyan készítmény előállítását, amely az elfogadható gyógyszerészeti gyakorlattal összhangban a kívánt mennyiségű hatóanyag bevitelét teszi lehetővé.

Az amino-guanidinnak gyenge a komprimálhatósága és a tömöríthetősége, kristályos formában van, melynek gyenge a gördülékenység (flow properties), és keserű az íze. A komprimálhatóság egy pornak azon képességét jelenti, hogy térfogata nyomás alatt csökken, míg a tömöríthetőség egy pornak azon képességét jelenti, hogy bizonyos szilárdságú vagy keménységű tablettává préselhető. Egy vegyület gördülékenység (áramlási tulajdonságai) teszi a vegyületet alkalmassá az ipari léptékű előállításra. Ha a vegyületnek gyenge az áramlási tulajdonsága, segédanyagokat adhatunk hozzá, hogy megnöveljük a por képességét arra, hogy a tablettá formulák előállításához szükséges tablettázó gépek tölcserébe, tartályokba és más tárolókba és/vagy vezetékekbe áramoljon. Ezen segédanyagok hozzáadása azonban drága, időigényes, a kívánnál nagyobb tablettá előállítását eredményezi, és befolyásolhatja a stabilitást.

A találmány tárgya olyan gyógyszerkészítmény előállítása, amely amino-guanidint tartalmaz orális adagolásra, és amely készítmény 50%-nál kisebb mennyiségű segédanyag felhasználását igényli. Az 50%-os vagy annál nagyobb segédanyag tartalom számos okból nem volt kívánatos, például olyan mértékben növelte meg a

tabletta méretét, hogy az amino-guanidin nagy dózisa olyan tablettát eredményeztek, amely túl nagy volt ahhoz, hogy a páciens kényelmesen lenyelje. A kívánt amino-guanidin készítménynek kellemes ízűnek kell lennie és alkalmasnak kell lennie arra, hogy körülbelül 50 mg és körülbelül 1200 mg közötti dózist tartalmazzon egy-egy-darab készítmény. Az előnyös készítményt meghatározó több faktor a gyártás időtartama és költségei, a stabilitás és a biológiai hasznosulás.

A leírásban szereplő egyes kifejezések jelentése a következő:

(a) "Segédanyag" (excipiens) egy olyan anyag, amelyet a hatóanyaggal elegyítve alkalmazunk gyógyszerkészítmény előállítására. A segédanyagokra példák a kötőanyagok, antiadhéziós (lubrikáns) anyagok, a szétesést elősegítő anyagok, a hígítószerrek, színező anyagok, ízanyagok, gördülékenységet fokozó anyagok (glidánsok), felületaktív anyagok, abszorbensek és az édesítőszerrek. A felhasználandó segédanyagok mennyisége és a segédanyagnak a hatóanyaggal való elegyítése a szakember számára ismert. A leírásban a "segédanyag" jelenthet egy segédanyagot vagy segédanyagok elegyét.

(b) "Kötőanyag" egy olyan szer, amely kohéziós tulajdonságokat kölcsönöz a porított anyagnak. Tipikus esetben kötőanyagokként használt anyagok a cellulóz vízoldható származékai, a keményítők, zselatinok, cukrok, természetes és szintetikus gumik, a poli(etilén-glikol)-etil-cellulóz, viaszok, víz és alkohol.

(c) "Antiadhéziós anyagok" (lubrikánsok) az olyan szerrek, amelyek megakadályozzák a tablettanyag tapadását a matricák és a bélyegzők felületéhez, csökkentik a részecskék közötti súrló-

dást, elősegítik a tabletták kidobását a matricaüregből, és javíthatják a talbeta granulátum áramlási sebességét. Szokásosan alkalmazott lubrikáns a talkum-sztearát, sztearinsav, viaszok, hidrogénezett növényi olajok és a poli(etilén-glikol), és a leggyakrabban 1%-nál kisebb mennyiségben nyernek alkalmazást.

(d) A "síkosító anyagok" (glidánsok) javítják egy porkeverék áramlási (gördülékenységi) tulajdonságait, ezeket száraz állapotban adagoljuk, préselés előtt. Szokásosan alkalmazott síkosító anyag a kolloidállapotú szilícium-dioxid (Cab-O-Sil a Cabot cégtől), a Quso (Phia Quartz), a kukoricakeményítő és a talkum (azbesztmentes).

(e) A "szétesést elősegítő anyagokat" (dezintegránsokat) azért adagoljuk a tablettá alapanyagokhoz, hogy elősegítsük a tablettá szétesését annak bevétele után. A szokásosan alkalmazott szétesést elősegítő anyagok körébe tartoznak a keményítők, agyagok, cellulózok, alginátok, gumik és térhálósított polimerek.

(f) A "megfelelően kompatibilis segédanyag" olyan segédanyagot (excipienst) jelent, amely inert az amino-guanidinnal szemben, úgyhogy az amino-guanidin aktív marad, és így kiváltja a kívánt terápiás hatást. A leírásban szereplő példák néhány megfelelően kompatibilis kötőanyagot, lubrikánst, stb. mutatnak be, amelyek alkalmazhatók a találmány szerint. Megfelelően kompatibilis segédanyagok előnyösen a következők: mikrokristályos cellulóz, kalcium-sztearát, hidroxipropil-cellulóz, kolloidális szilícium-dioxid, sztearinsav és bármely más excipiens, amely kompatibilis az amino-guanidinnal.

(g) A "gyógyszeripari felhasználásra alkalmas" megjelölés azt jelenti, hogy ipari léptékben alkalmazhatjuk a termék

előállítására szolgáló eljárásokat, amely termék elég tartós ahhoz, hogy kibírja az utolsó előállítási lépés utáni kezelési eljárásokat vagy az előállítási eljárás közbeni lépéseiben, úgymint a bevonást megelőzően végzett kezelési eljárásokat. Ha egy szer alkalmas gyógyszeripari felhasználásra, akkor az azt jelenti, hogy elhanyagolható a termék letöredezése és összetörése. A töredekezést, illetve összetörődést standard törékenységi (friabilitási) teszttel mérjük, ahol a megfelelő termék törékenységi értéke 1%-nál kisebb és a termék lényeges mennyisége oldódhat fel egy specifikus időtartam alatt, úgymint a termék 70-90%-a oldódik fel 30 percen belül standard oldódási teszt szerint.

(h) A "tabletta tömege" a leírásban a tablettamag tömegét, vagyis a bevonatlan tablettamag tömegét jelenti eltérő utalás hiányában.

Az amino-guanidin gyenge tömöríthetőségét és komprimálhatóságát az 1. ábra szemlélteti, amely a tablettamag keménységét ábrázolja a kompressziós erő függvényében az amino-guanidin különféle közvetlen préselésű formulái esetén. Ezeket a formulákat közvetlen tablettázási eljárással préseltük egy munkahelyes Korschtm Model EK-O tablettázóprésszel. A formulák körülbelül 0,25% (wt/wt) lubrikánst (magnézium-sztearát NF) és 600 mg amino-guanidin hatóanyagot tartalmaztak. Ezekben a kísérletekben mikrokristályos cellulózt (Microcrystalline Cellulose NF, Avicel^R PH-102, az FMC Corporation of Philadelphia, PA gyártmánya) adagoltunk préselési segédanyagként (kötőanyagként). Az eredményeket a következő amino-guanidin/Avicel^R elegyekkel kaptuk: 80%/20%, 70%/30%, 60%/40% és 50%/50%, amelyek rendre a következő

teljes tablettatömeget eredményezték: 0,75 g, 0,85 g, 1,00 g és 1,20 g. Ezenfelül bemutatunk egy, az 1. példa szerinti porlasztva szárított készítményt is, amely körülbelül 96% amino-guanidint tartalmaz.

Ezek az adatok azt mutatják, hogy nagy mennyiségű segédanyag (körülbelül 50% Avicel^R) volt szükséges ahhoz, hogy olyan közvetlenül préselt tablettát állítsunk elő, amelynek a préselési (kompressziós) profilja hasonló a találmány szerinti porlasztva szárított termékből nyert tablettáéhoz, amely viszont körülbelül 4% segédanyagot tartalmazott. (Meg kell jegyeznünk, hogy az Avicel^R ugyancsak gyenge áramlási (gördülékenységi) tulajdonságokkal rendelkezik, amely nem vihető át ipari léptékre). Az 50% amino-guanidin/50% Avicel^R arány esetén az 1,2 g tömegű tabletták, amelyek 600 mg hatóanyagot tartalmaznak, emberi fogyasztásra nemkívánatosan nagynak minősíthetők.

További probléma merült fel, ha nagy mennyiségű és/vagy nagy számú segédanyagot adtunk az amino-guanidinhoz abból a célból, hogy kiküszöböljük a gyártás szempontjából hátrányos tulajdonságait. Számos segédanyag (excipiens) ugyanis nem volt kompatibilis ezzel a gyógyszerformával. Az olyan módszerek alkalmazásával mint amilyen a differenciál scanning kalorimetria, nagy teljesítményű folyadékkromatográfia, valamint a bomlástermékek, úgymint a hidrazin analízise, meghatározhatjuk a megfelelően kompatibilis segédanyagokat.

A találmány szerinti porlasztásos szárítási eljárásokat alkalmazunk arra a célra, hogy kellőképpen megváltoztassuk az amino-guanidin jellemzőit, ezáltal javítsuk annak gyárthatóságát és csökkentsük a szükséges segédanyagok mennyiségét. Nem volt

várható, hogy a porlasztásos szárítás a szükséges segédanyagok (excipiensek) szükséges mennyiségének ilyen drámai csökkenését eredményezi. Ipari léptékben előállított termék így 50%-99% amino-guanidint tartalmazhat. A gyógyszerformák előnyösen 80%-90% és még előnyösebben 95-97% amino-guanidint tartalmaznak.

A porlasztásos szárítás a leírás értelmében bármely olyan eljárást jelent, amely szerint bármely formában lévő amino-guanidint lényegében feloldunk egy olyan oldószerben, amelyet ezt követően porlasztásos szárítással eltávolíthatunk. Az oldószer előnyösen egy vizes oldat, és még előnyösebben tisztított víz. Az amino-guanidin oldat tartalmazhat segédanyagokat, amelyek olyan termékek előállításához szükségesek, amelyek alkalmasak megfelelő közvetlenül préselt, a páciensnek szájon át beadható tabletták előállítására. A "páciens" ebben az esetben bármely emlőst - így embert - jelent.

Porlasztásos szárítást bármely porlasztva szárító berendezéssel végezhetünk, így a Niro HT, Niro Utility (UT) Model I vagy Model II porlasztásos szárítókkal és a "Niro P6.3 Production" porlasztásos szárítóval, ezek a Niro Atomizer, Inc., Columbia, Maryland termékei. A porlasztásos szárítási műveletben tipikus esetben alkalmazunk egy betápláló tartályt, amelyből a hatóanyagot szivattyúval egy rotációs (kerék) vagy fúrókás porlasztóra tápláljuk vagy más olyan eszközre, amely apró cseppekre bontja a vizes oldatot. Az apró cseppeket bepermetezzük egy fűtött szárítókamrába, ahol az apró cseppekből a hatóanyag károsodása nélkül párologtatjuk el a vizet, és a keletkezett port egy gyűjtő rendszerben gyűjtjük össze. A nedvesség elpárologtatása a cseppekből és a száraz részecskék kialakulása szabályozott hőmérsékleten és

levegőáramlási viszonyok között megy végbe. Az eljárást optimalizálhatjuk és a kísérleti adatok felhasználásával szabályozhatjuk. Amino-guanidin esetén fizikai változás megy végbe, azaz a porlasztva szárított por gömbhéjakká alakul, amit pásztázó elektronmikroszkópos felvételek igazolnak, ezáltal az anyag áramlási (gördülékenységi) tulajdonságai javulnak.

A találmány értelmében az amino-guanidin oldatnak a szárítókamrába való "permetezése" azt jelenti, hogy az amino-guanidint bármely olyan módon tápláljuk be, amellyel közvetlen préselési eljárásra alkalmas port állíthatunk elő. A "szárítókamra" bármely olyan tér lehet, amely elegendő az oldószer elpárologtatására a kívánt por előállítása céljából.

A találmány szerint az amino-guanidin oldat amino-guanidint tartalmaz, előnyösen só formában, előnyösebben hidroklorid só formában lévő amino-guanidint, az oldat tömegére számítva körülbelül 10 tömeg% - körülbelül 75 tömeg%-ban, továbbá megfelelően kompatibilis segédanyagot, előnyösen kötőanyagot az oldat tömegére számítva körülbelül 0,1 tömeg% - körülbelül 20 tömeg%-ban, és elegendő mennyiségű vizes oldatot ahhoz, hogy az amino-guanidint lényegében feloldjuk. A vizes oldószer tipikus esetben tisztított víz, és az amino-guanidin oldat tömegének körülbelül 25 tömeg% - körülbelül 90 tömeg% mennyiségét teszi ki.

Az amino-guanidin mennyisége előnyösen az amino-guanidin oldat tömegére számítva körülbelül 30 tömeg% - körülbelül 50 tömeg% és előnyösebben az amino-guanidin oldat tömegére számítva körülbelül 38 tömeg% - körülbelül 42 tömeg%.

A megfelelően kompatibilis kötőanyag mennyisége az amino-guanidin oldat tömegére vonatkoztatva előnyösen körülbelül 0,2

tömeg% - körülbelül 3,0 tömeg% és előnyösebben az amino-guanidin oldat tömegére vonatkoztatva körülbelül 1,0 tömeg% - körülbelül 2,0 tömeg%.

A vizes oldat mennyisége az amino-guanidin oldat tömegére vonatkoztatva előnyösen körülbelül 45 tömeg% - körülbelül 70 tömeg% és előnyösebben az amino-guanidin oldat tömegére vonatkoztatva körülbelül 55 tömeg% - körülbelül 60 tömeg%.

Az amino-guanidin oldatot bármely módszerrel előállíthatjuk, amely lehetővé teszi, hogy lényegében feloldjuk az amino-guanidint és előnyösen a kötőanyagot is, úgymint úgy, hogy az összetevőket egy éjjelen át összekeverve tároljuk, vagy felmelegítjük az oldatot körülbelül 30°C-ra és körülbelül 30 percig tartjuk ezen a hőmérsékleten. Az összetevők elegyítésének sorrendje előnyösen víz, amino-guanidin és segédanyagok. "Lényegében oldva" azt jelenti, hogy az amino-guanidin elegendő mértékben fel van oldva az oldatban ahhoz, hogy olyan formulákat készítsünk az oldatból, amelyek egyenletes mennyiségű amino-guanidint tartalmaznak mindegyik formulában, és rendelkeznek a kívánt felszívódási tulajdonságokkal a gyógyszeripar számára elfogadható irányelvekkel összhangban.

Miután az amino-guanidin oldatot szabályozott hőmérsékleten és levegőáramlásnál betápláltuk a porlasztva szárító berendezésbe, a keletkezett port közvetlen préselési eljárásokkal tablettázzuk. Előnyösen más adalékanyagokat, úgymint síkosító anyagokat (glidánsokat) és antiadhéziós anyagokat (lubrikánsokat) keverünk a porba ismert módon annak érdekében, hogy javítsuk a közvetlen préseléses tablettázási eljárás kivitelezhetőségét. Például adagolhatunk kolloidális szilícium-dioxidot (NF) és/vagy

kalcium-sztearátot, mindegyiket körülbelül 0,1 - körülbelül 1,5 tömeg%-ban.

A keletkezett por több mint 50 tömeg%-ban tartalmaz amino-guanidint. Tipikus esetben a porlasztásos szárítás után összegyűjtött por körülbelül 80 tömeg% - körülbelül 99,8 tömeg% és előnyösen körülbelül 90 tömeg% - körülbelül 99 tömeg% és előnyösebben körülbelül 95 tömeg% - körülbelül 97 tömeg% mennyiségben tartalmaz amino-guanidint, előnyösen egy amino-guanidinsót, úgymint hidroklorid sót; és körülbelül 0,2 tömeg% - körülbelül 20 tömeg% és előnyösen körülbelül 1,0 tömeg% - körülbelül 10 tömeg%, és előnyösebben körülbelül 2 tömeg% - körülbelül 4,75 tömeg% mennyiségben tartalmaz megfelelően kompatibilis segédanyagot, úgymint kötőanyagot. A kapott préselt tablettának azonos vagy lényegében azonos százalékos tömegarányai vannak mint a pornak attól függően, hogy adtunk-e hozzá más segédanyagot.

A dózisformák formulázásának közvetlen préseléssel végzett tablettázási eljárása a költségeket igen hatékonyan hasznosító terméket eredményez. Tipikus esetben ez az eljárás abban áll, hogy a hatóanyagot - szokásos módon segédanyagok jelenlétében - olyan tablettákká préseljük, amelyek elegendő keménységűek ahhoz, hogy képesek legyenek ellenállni a letöredezésnek és a széttörésnek és/vagy a préselést követő eljárásoknak, úgymint bevonási eljárásoknak. A préselést a szakember számára ismert berendezésekkel végezzük, és a tabletták keménységét ismert módszerekkel ellenőrizzük, amely módszereket például a Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadása (Mack Publishing Company 1990) ismert, amely referenciaként szerepel a jelen leírás szempontjából.

Minthogy az amino-guanidin keserű ízű, kívánatos, hogy az amino-guanidint tartalmazó tablettát bevonjuk ízének az elfedése céljából. Ipari bevonási eljárásokra ismertet példákat a "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd ed." Lachman, Lieberman, Kanig, pp. 359-373 könyvrészlet, amely a leírás tekintetében referenciaként szerepel.

A tablettának elég keménynek kell lennie ahhoz, hogy letöredezés vagy széttörés nélkül ellenálljon a bevonási eljárásnak. A találmánnyal összhangban előállított tabletták keménységét bármely standard módszerrel mérhetjük, úgymint a Schleuniger tablettakeményesség vizsgálóval, amint azt a "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd ed.", pp. 297-298 a leírás tekintetében referenciaként szereplő könyvrészlet ismerteti. A tablettá tartósságának másik mérése a törékenységi (kopási) vizsgálata, lásd Lachman, Lieberman és Kanig "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". A felületi kopással szembeni ellenállóképességet olyan vizsgálatokkal jellemezhetjük, amelyekben a tabletták tömegveszteségét mérjük a tablettáknak standard eljárásokkal végzett mozgatása során, úgymint a Roche Friabilator berendezéssel, ahol a W_0 kezdeti tömegű tablettákat egy forgó dobban 100 alkalommal 150 mm-en szabadon ejtjük, majd megmérjük a tömegüket (W). A kopási szilárdságot vagy törékenységet (f , friabilitás) a következő képlettel számítjuk:

$$f = 100 \times \left(1 - \frac{W}{W_0}\right).$$

A 0,8-1,0% értékeket tekinthetjük az elfogadhatóság felső határának. Tipikus esetben előnyös a 0,5%-nál kisebb érték.

Bevonattal vagy anélkül, a leírásban ismertetett módon készített tablettának azonnal oldódó készítménynek kell lennie. Az azonnal oldódó készítmény azt jelenti, hogy a tablettának egy lényeges része, például 70%-90%-a 30 percen belül feloldódik standard oldási (szétesési) tesztben, úgymint az USP oldási teszt szerint.

A következő kísérletek ismertetésének az a célja, hogy a szakember számára bemutassa a találmányt anélkül azonban, hogy a példák ismertetése az oltalmi kört korlátozná. Eltérő utalás hiányában minden mértéket tömeg/tömeg százalékban, minden hőmérséklet értéket °C-ban adunk meg, és a nyomás atmoszférikus vagy ahhoz közeli.

1. példa

Amino-guanidin HCl (Dow Chemical Co.)	62,2 kg
HPC (Hidroxipropil-cellulóz, LF) Aqualon	1,9 kg
Ionmentesített víz	91,3 kg

Berendezés

NiroTM Utility porlasztó szárító, melynek kamrája 1,22 m átmérőjű, 0,79 m hengermagasságú, és 120 mm mély szárnyas kerékkel van ellátva. Szárító gázként környezeti levegőt használunk, amit elektromosan fűtünk. A szárítógáz egy tetőelosztón keresztül lép be a kamrába. A gáz és a vele sodort por elhagyja a kamrát, és egy ciklon szeparátoron át halad. A terméket a ciklonnál fogjuk fel. A betápláló tank keverővel és fűtőköpennyel van ellátva. Egy Moynotm szivattyú szállítja a betáplálendő anyagot a rotációs porlasztóba, amely a kamra tetején van, és lefelé porlaszt. A

levegőhőmérsékleteket kapilláris gömb termoelemekkel mérjük. A kónuszos oldalakon lévő nyílások az anyag manuális lazítását teszik lehetővé a laza lerakódások eltávolítása céljából.

Az amino-guanidin HCl-t feloldjuk a vízben, majd hozzáadjuk a HPC-t. A szarzsot egy éjjelen át keverjük, így állítjuk elő az amino-guanidin oldatot. A szarzsok a porlasztásos szárítást megelőző felülvizsgálata azt mutatja, hogy feloldatlan kristályok ülepedtek le a tartály alján. Az amino-guanidin oldatnak körülbelül 36%-38% szilárdanyag tartalma van.

A következő kísérletekben minden esetben 24000 rpm a porlasztó fordulatszáma, és a szárítólevegő betáplálási sebessége 365 kg/h:

1.A. Az amino-guanidin oldatot porlasztva szárítjuk úgy, hogy a betáplálás 39,6 kg/h, a bemeneti hőmérséklet 300°C és a kimeneti hőmérséklet 90°C, így olyan terméket kapunk, melynek 90%-a 174 μm -nél kisebb, 50%-a 85 μm -nél kisebb és 10%-a 33 μm -nél kisebb szemcseméretű.

1.B. Az amino-guanidin oldatot porlasztva szárítjuk úgy, hogy a betáplálás 24,2 kg/h, a bemeneti hőmérséklet 200°C és a kimeneti hőmérséklet 80°C, így olyan terméket kapunk, melynek 90%-a 137 μm -nél kisebb, 50%-a 59 μm -nél kisebb és 10%-a 23 μm -nél kisebb szemcseméretű.

1.C. Az amino-guanidin oldatot porlasztva szárítjuk úgy, hogy a betáplálás 27,6 kg/h, a bemeneti hőmérséklet 200°C és a kimeneti hőmérséklet 70°C, így olyan terméket kapunk, melynek 90%-a 141 μm -nél kisebb, 50%-a 62 μm -nél kisebb és 10%-a 22 μm -nél kisebb szemcseméretű.

A porlasztással szárított végtermék nedvességtartalma 0,1%-nál kisebb, térfogatsűrűsége körülbelül $0,36 \text{ g/cm}^3$, átlagos szemcsemérete az 59-85 μm tartományban van. Könnyen préselhető, így jó törékenységi (friabilitási) tulajdonságú tablettát préselhetünk belőle, melynek szétesési ideje körülbelül 5 perc.

Az 1.A pont szerinti porlasztásos szárítással előállított port olyan tablettákká préseljük, melyek tömege 623,44 mg, és 600 mg amino-guanidin HCl-t, 18,76 mg hidroxipropil-cellulóz LF,NF-et, 3,12 mg Cab-O-Siltm-et és 1,56 mg kalcium-sztearátot tartalmaz.

2. példa

Amino-guanidin HCl	40%
HPC	1,25%
Ionmentesített víz	58,75%

Az 1. példával analóg eljárást alkalmazunk, a fenti alkotórészeket elegyítjük, így egy amino-guanidin oldatot készítünk, amelyet egy Nirotm model HT porlasztva szárítóba táplálunk be úgy, hogy a bemeneti hőmérséklet 230°C , a porlasztási nyomás 5 Bar psi, betáplálás 70-77 g/min. Három sarzsot állítunk elő.

Mindhárom sarzs hozama körülbelül 95% oly módon, hogy körülbelül a hozam mintegy 90%-át a kamrában gyűjtjük össze, és a hozam mintegy 10%-át a ciklonban. A terméket pásztázó elektronmikroszkóppal analizáljuk. Ha összehasonlítjuk a kezeletlen amino-guanidin HCl-t (amely kristályos formában van) a porlasztásos szárítással nyert termékkel, azt látjuk, hogy az utóbbi üreges gömbökből áll, és ezáltal csökken a por sűrűsége és javulnak az áramlási tulajdonságai (növekszik a gördülékenysége).

3. példa

Az 1. példában leírttal analóg eljárást használunk, és az 1. táblázat szerinti amino-guanidin oldatot készítjük el, majd porlasztva szárítjuk, így egy port kapunk, melyhez kalcium-sztearátot és kolloidális szilícium-dioxidot adunk. Tablettákat préselünk standard tablettá préselési eljárásokkal.

A kapott tablettákat bevonjuk. A bevonást ionmentesített vízzel készített 20%-os OPADRY IITM (Colorcon, Inc. Westport, PA, terméke) oldattal 3%-os elméleti tömegnövekedésig végezzük.

1. táblázat: A 3. példa szerinti anyagösszetétel

Alkotórész	AM. oldat % W/W	Tabletta % W/W	Tabletta mg
Amino-guanidin HCl	40,0	96,24	300
Hidroxi-propil-cellulóz, LF,NF	1,25	3,01	9,38
Ionmentesített víz	58,75	-	-
Kolloidális szilícium-dioxid, NF (Cab-O-Sil tm)	-	0,50	1,56
Kalcium-sztearát, NF	-	0,25	0,78
Összesen	100	100	311,72

4. példa

Annak érdekében, hogy meghatározzuk azon megfelelően kompatibilis segédanyagok körét, amelyeket amino-guanidinnel elegyíthetünk, az amino-guanidint számos segédanyaggal együtt standard

vizsgálatokkal tanulmányozhatjuk a következők szerint.

Differenciál Scanning Kalorimetria (DSC):

Ez a termikus analitikai eljárás alkalmas a szilárd fázisú kölcsönhatások vizsgálatára. Az előzetes vizsgálatokban meghatározzuk az egyes komponensek változását kísérő endoterm vagy exoterm hőfolyamatokat, majd elvégezzük a hatóanyag és a segédanyag elegyének termikus analízisét. A lehetséges kölcsönhatásokat egy vagy több új csúcs megjelenése vagy egyes csúcsok eltűnése jelzi (endoterm vagy exoterm folyamatokat jelző csúcsok). Ha nem lép fel kölcsönhatás, a tiszta anyagokra (segédanyagokra és hatóanyagokra) jellemző endoterm és exoterm csúcsok jelennek meg az elegy felvételein (bár kis hőmérsékleteltolódások szokásosak és ezek gyakran összefüggenek a hatóanyagnak a segédanyagra vonatkoztatott arányával). Ezen termikus analitikai adatok értékelését előnyösen további meghatározási adatokkal, úgymint HPLC-vel támasztjuk alá. A felvételeket 30-200°C hőmérséklettartományban 10°C/perc felfűtési sebességgel készítjük.

Nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (HPLC):

HPLC vizsgálatot a segédanyag és a hatóanyag elegyével végzünk mindegyik időpontban, annak érdekében, hogy mennyiségileg meghatározzuk a hatóanyag veszteséget (kihozatal %). Minden időpontban mintákat vehetünk nyomás alatti körülmények közül, és megfelelő térfogatra hígíthatjuk ionmentesített vízzel, desztillált vízzel (a még erősebben hidrofób minták kivételével, amelyekhez meghatározott térfogatot adunk). Ezeket a mintákat tovább hígíthatjuk a HPLC meghatározásra alkalmas koncentrációig.

A hidrazin meghatározása:

Az amino-guanidinnal hidrazinná történő esetleges bomlását HPLC-vel követhetjük impulzus üzemű elektrokémiai detektálással.

Megfigyelések:

A mennyiségi meghatározásokon felül megemlíthetők a megfigyelések, úgymint a szín és a fizikai állapot (szétfolyás).

5. példa

Berendezés: NiroTM egyedi tervezésű porlasztva szárító, melynek 3,05 m az átmérője és 3,05 m magas a hengeres része, amely egy 60 fokos hengeres kúp tetején helyezkedik el. Ez egy 24 Hi lapátos NiroTM porlasztóval van ellátva, melynek 120 mm az átmérője.

A bemeneti hőmérséklet 230°C, a kimeneti hőmérséklet 90°C, az oldat betáplálási sebessége 185 kg/óra, a levegő áramlási sebessége 2300 kg csontszáraz levegő/óra. (Ezek a paraméterek némileg változhatnak. A porlasztó 20000 rpm-en forog és a porlasztva szárítót egy pneumatikus gyűjtőrendszerrel szereljük fel. Az 1. példában leírtakkal analóg eljárásokat alkalmazunk. Amino-guanidin HCl-t és hidroxipropil-cellulózt lényegében feloldunk tisztított vízben, majd az elegyet porlasztva szárítjuk. Így olyan port kapunk, amelyből préseléssel a 2. táblázatban összefoglalt összetételű préselt tablettákat nyerhetjük, amelyek 200 mg és 400 mg amino-guanidint tartalmaznak.

2. táblázat: Az 5. példa szerinti anyagösszetétel

Alkotórész tablettánként

Amino-guanidin HCl	200 mg	400 mg
Hidroxi-propil-cellulóz LF,NF	6,25 mg	12,51 mg
Kolloidális szilícium-dioxid		
NF (Cab-O-Sil™)	1,04 mg	2,08 mg
Kalcium-sztearát, NF	0,52 mg	1,04 mg
Összes tömeg	207,81 mg	415,63 mg

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás közvetlenül préselt tabletták előállítására, amely eljárás a gyógyszeriparban alkalmazható, ahol a tabletták a tömegére szárítva körülbelül 50 tömeg% - körülbelül 99 tömeg% mennyiségben tartalmaz amino-guanidint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját, azzal j e l l e m e z v e, hogy

elegendő mennyiségű amino-guanidint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, egy vizes oldat elegendő mennyiségét, amely képes lényegében feloldani az amino-guanidint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, továbbá elegendő mennyiségű, megfelelően kompatibilis kötőanyagot elegyítünk, és így amino-guanidin oldatot állítunk elő;

az amino-guanidin oldatot porlasztva szárítjuk egy szárítókamrában olyan körülmények között, amelyek kielégítőek ahhoz, hogy közvetlen tablettapréselésre alkalmas porlasztva szárított port nyerjünk; és

elegendően préseljük a porlasztva szárított port a betegnek orálisan beadható préselt tablettákká.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy amino-guanidin sóként amino-guanidin-hidrokloridot alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az amino-guanidin mennyisége a tabletták tömegére vonatkoztatva körülbelül 80 tömeg% - körülbelül 99 tömeg%.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az amino-guanidin mennyisége a tablettá tömegére vonatkoztatva körülbelül 95 tömeg% - körülbelül 97 tömeg%.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti alkotórészekben felül megfelelően kompatibilis segédanyag(ok) hatékony mennyiségét adjuk a porlasztva szárított porhoz.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a segédanyag(oka)t a mikrokristályos cellulóz, kalcium-sztearát, hidroxipropil-cellulóz, kolloidális szilícium-dioxid és sztearinsav közül választjuk meg.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az amino-guanidint amino-guanidin-hidroklorid formában alkalmazzuk, körülbelül 95 tömeg% - körülbelül 97 tömeg% mennyiségben, kötőanyagként hidroxipropil-cellulózt és segédanyagokként kolloidális szilícium-dioxidot és kalcium-sztearátot használunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kötőanyagként vízzeloldható cellulózt használunk.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kötőanyagként hidroxipropil-cellulózt használunk.

10. Közvetlen préseléssel előállított tabletták, amelyek körülbelül 50 tömeg% - körülbelül 99 tömeg% mennyiségben tartalmaznak amino-guanidint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját gyógyászati adagolásra, és amelyeket úgy állítunk elő, hogy elegendő mennyiségű amino-guanidint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, egy vizes oldat elegendő mennyiségét, amely képes lényegében feloldani az amino-guanidint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, továbbá elegendő mennyiségű, megfe-

lelően kompatibilis kötőanyagot elegyítünk, és így amino-guanidin oldatot állítunk elő;

az amino-guanidin oldatot porlasztva szárítjuk egy szárító-kamrában olyan körülmények között, amelyek kielégítőek ahhoz, hogy közvetlen tablettapréselésre alkalmas porlasztva szárított port nyerjünk; és

elegendően préseljük a porlasztva szárított port a betegnek orálisan beadható préselt tablettákká

ahol a közvetlenül préselt tabletták körülbelül 50 tömeg% - körülbelül 90 tömeg% mennyiségben tartalmaz amino-guanidint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját.

11. A 10. igénypont szerinti közvetlenül préselt tabletták, melyekben a só forma amino-guanidin hidroklorid.

12. A 10. igénypont szerinti közvetlenül préselt tabletták, melyekben az amino-guanidin mennyisége körülbelül 80 tömeg% - körülbelül 99 tömeg%.

13. A 10. igénypont szerinti közvetlenül préselt tabletták, melyekben az amino-guanidin mennyisége körülbelül 95 tömeg% - körülbelül 97 tömeg%.

14. A 10. igénypont szerinti közvetlenül préselt tabletták, amelyeket úgy állítunk elő, hogy a 10. igénypont szerinti alkotórészekben felül megfelelően kompatibilis segédanyag(ok) elegendő mennyiségét adjuk a porlasztva szárított porhoz.

15. A 14. igénypont szerinti közvetlenül préselt tabletták, melyekben a segédanyago(ka)t a mikrokristályos cellulóz, kalcium-sztearát, kolloidális szilícium-dioxid és sztearinsav közül választjuk meg.

16. A 14. igénypont szerinti közvetlenül préselt tabletták, melyekben az amino-guanidin amino-guanidin-hidroklorid formában, körülbelül 95 tömeg% - körülbelül 97 tömeg% mennyiségben van jelen, a kötőanyag hidroxipropil-cellulóz és a segédanyagok kolloidális szilícium-dioxid és kalcium-sztearát.

17. A 10. igénypont szerinti közvetlenül préselt tabletták, ahol a tabletták koptatási (friabilitási) értéke 1%-nál kisebb.

18. A 10. igénypont szerinti közvetlenül préselt tabletták, melyekben a kötőanyag vízoldható cellulóz.

19. A 10. igénypont szerinti közvetlenül préselt tabletták, melyekben a kötőanyag hidroxipropil-cellulóz.

— 1 lap 12/2 —

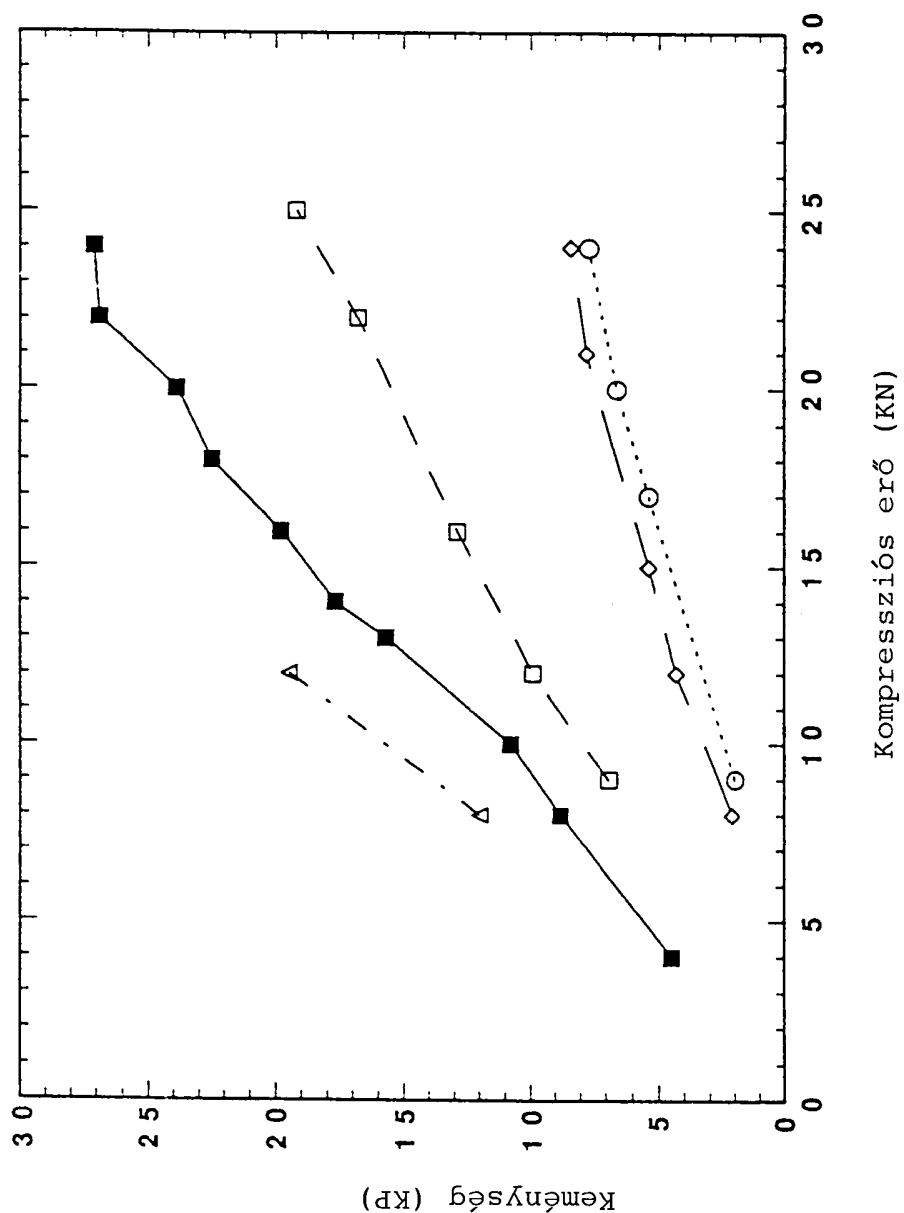
Helt

A meghatalmazott


Somlai Mária

szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapest Nemzetközi
Szabadalmiroda tagja
H-1061 Budapest, Nagyzsóz u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. ÁBRA