

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

(13)

191 138B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
A 61 K 9/44

(21) (1927/84)

(22) A bejelentés napja: 84. 05. 18.

A bejelentés elsőbbsége:

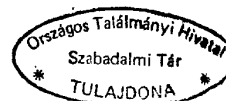
(33) US

(32) 83. 05. 19.

(31) (496 025)

(41) (42) Közzététel napja: 85. 03. 28.

(45) A leírás megjelent: 88. 10. 31.



Feltaláló(k): (72)

Shah Dhiren, Gilbert Deborah A., gyógyszerészek, Indianapolis, Cope and Robert D., gyógyszerész, Plainfield, Indiana, US

Szabadalmas: (73)

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, Ohio, US

(54)

ELJÁRÁS SZABÁLYOZOTT HATÓANYAGLEADÁSÚ TABLETTÁK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány kompresszió-grádiens nyújtott hatóanyagkioldódású tabletták új előállítási eljárására vonatkozik.

Az eljárás során ferde nyomófelület segítségével

kiváltott különböző kompressziós nyomás alkalmazásával eltérő vastagságú részekből álló tablettákat állítanak elő.

A találmány kompresszió-grádiens, szabályozott hatóanyagleadású tabletták új előállítási eljárására vonatkozik.

A gyógyszerkészítményekből történő szabályozott hatóanyagleadás hosszú ideje vizsgálatok tárgyát képezi, ahogyan az a 3 336 200 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból is kiderül.

A szabályozott hatóanyagleadású dózisforma a beteg számára általában kényelmesebb a nem szabályozott hatóanyagleadású dózisformáknál, mely utóbbiak a nappali rutin és az éjszakai alvási szokásokat megzavarják. Fentiekben túlmenően a szabályozott hatóanyagleadású dózisformák a terápiás tartományon belül jóval nyújtottabb hatóanyagleadást biztosítanak, mint a hagyományos, többször adott dózisformák. A szabályozott hatóanyagleadás különböző technikákkal érhető el, így bevonattal ellátott gyöngyök, többrétegű tabletták, lassú kioldódású magot tartalmazó tabletták, porózus inert vivőanyagokat vagy ioncserélő gyantát tartalmazó tabletták állíthatók elő.

Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a különböző nyomóerő, azaz ferde felületű prérsszerszám alkalmazásával előállított tablettáknál a hatóanyagleadás nagymértékben szabályozott. A találmány szerinti tabletták előállításánál alkalmazható prérsszerszámok nyomófelületének alsó vagy felső része, vagy mind az alsó, mind a felső prérssfelület ferdén van kiképezve (1b ábra). A ferde prérsszerszámokkal a 2., 3. és 4. ábra szerinti ferde felületűre kialakított tabletták állíthatók elő. Az ily módon előállított tablettáknál a vékonyabb oldal nagyobb kompressziós erővel van nyomva, mint a vastagabb oldal. A vékonyabb oldal keményebb, a dezintegrálódás és a kioldódás lassabb a vastagabb oldalánál. A különböző erővel nyomott tabletták lassabban oldódnak és a hatóanyagot lassabban adják le, mint a nem ferde tablettázó szerszámokkal, szokásos módon, hasonló kompressziós erővel nyomott tabletták.

Ábramagyarázat

Az 1. ábra tablettázó szerszámokat mutat, ahol az 1a hagyományos, horizontális tablettanyomó szerszám,

az 1b új tablettázó szerszám ferde tablettázó fejjel, a prérssfelület vízszintestől való eltérési szöge azonos a kapott tablettá felületének lejtésével.

A 2. ábra a találmány szerinti tablettá perspektivikus képe kapszula formájú perifériás oldallal, egy felső nyomott felülettel, egy vékonyabb oldalt tartalmaz (1), mely a vastagabb oldalnál nagyobb kompressziós erővel van nyomva (2), a hossza a lejtő vagy ferde felületnek (Y), és a lejtési szög (A), mely utóbbi a ferde felületnek a vízszintestől való eltérésének mértéke, és az alsó nyomott felület (3).

A 3. ábra egy olyan, a találmány szerinti tablettá perspektivikus képe, mely kapszula formájú oldalfallal, egy felső ferde felülettel, egy alsó, vízszintesre nyomott felülettel és szögletes szélel rendelkezik.

A 4. ábra egy olyan, a találmány szerinti tablettá perspektivikus képe, mely kapszula formájú oldalfallal, egy felső, ferdére nyomott felülettel, egy alsó,

vízszintesre nyomott felülettel és kerek szélel rendelkezik.

A találmány tehát olyan tabletták előállítására vonatkozik, melyeknél a hatóanyag nyújtott kioldódása biztosítható. A találmány szerinti eljárás során vízszintes nyomószerszám helyett ferde vagy lejtős felületű tablettaprést használunk. Az így előállított tablettá vékonyabb oldala keményebb és a hatóanyagot lassabban adja le, mint a puhább, vastagabb oldal.

A találmány szerinti eljárással előállított kompresszió-grádiens tablettákból a hatóanyag kioldódása jobban szabályozható, mint a szokásos tablettáknál a hatóanyag kioldódás.

A találmány szerinti tabletták hatóanyagleadási sebessége különböző tényezőktől, így a hatóanyagtól, a kötőanyagoktól, a kompresszió-grádiensről és az oldalfal alakjától függ. A találmány szerinti tablettákból a jobban oldódó hatóanyagok gyorsabban, a kevésbé oldható hatóanyagok lassabban oldódnak ki.

A találmány szerinti gyógyszer-tabletták egy vagy több hatóanyagot és különböző kötőanyagokat tartalmaznak. Bár számos gyógyszer szabályozott hatóanyagleadású formában adható, bizonyos hatóanyagok nyújtott kioldódású formában adva kevés előnyt, vagy előnyt egyáltalán nem mutatnak a szokásos adagolási módhoz képest. Így például a nyújtott hatású gyógyszerformában történő adagolás kontraindikált vagy káros értékű a) a hosszú biológiai felezési idejű gyógyszerek (a felezési idő 10 óránál nagyobb érték), így a klórpromazin és tioridazin, b) aktív transzporttal abszorbeálódó gyógyszerek, például kvaterner ammónium vegyületek, mint a propantelin-bromid, c) antibiotikumok, így a penicillinek és a cefalosporinok, d) máj metabolizmussal bomló gyógyszerek és/vagy a bélfal metabolizmusban bomló gyógyszerek, így a ritodrin, a szalicilamid vagy a lidokain; továbbá a természetes nyújtott kioldódású gyógyszerek, például a zsírszövetekben abszorbeálódó és onnan lassan a beteg vérébe oldódó anyagok, mint a klórpromazin és a tioridazin esetében. A találmány szerinti tablettákban minden olyan hatóanyag vagy hatóanyag-kombináció alkalmazható, amely szilárd dózisformába készíthető ki és amelyek esetében a nyújtott kioldódás kívánatos.

Alkalmas hatóanyagok és indikációk például az acetaminofen, mely antipiretikum, a simaizom relaxans aminofillin, az antidepresszáns amitriptilin HCl, a glukokortikoid betametazonfoszfát, az antihisztamin hatású brómfeniramin-maleát, a perifériás vasodilatator bufenin HCl, az antitussív karbetapentancitrát, a koronária vasodilatator karbókromén HCl, az antihisztamin klórfeniramin-maleát, a trankvilláns hatású klórpromazin HCl, az antihipertenzív klonidin HCl, az antitussív kodein-foszfát, az anorexiás hatású dietilpropion HCl, a cerebrális vasodilatator hatású dihidroergotamin-mezilát, az antitussív hatású dextrometorfán HBr, a brnchodilatator difillin, a vasoconstrictor hatású ergotamin-tartarát, az anorexiás hatású fenfluramin HCl, az antianemikus ferritin, a diuretikus antihipertenzív furoszemid, a kardiotonikus hatású heptaminol HCl, az antiaritmiás hatású hidrokinidin HCl, a gyulladásgátló ibuprofen, az antidepresszáns imipramin HCl, a gyulladásgátló indometacin, a vasodilatator isoxsuprin HCl, a koronária vasodilatator isosorbiddinitrát, a metformin HCl, mely

hipoglikémiás szer, a neuroleptikus hatású melperon, az antispazmotikus metilscopolamin-bromid, az antitussív nescopin HCl, az antitussív oxeladin-citrát, a simaizom relaxans papaverin HCl, mely cerebrális vasodilatator hatással is rendelkezik, az analgetikus pentazocin HCl, a szimpatomimetikus vasoconstrictor fenilefrin HCl, a szimpatomimetikus bronchodilatator fenilpropanolamin HCl, a hipokalémia kezelésére káliumforrásként a kálium-klorid, az antiarritmiás hatású prokainamid HCl, a béta receptor blokkoló propranolol HCl, mely antihipertenzív és antiarritmiás hatással is rendelkezik, a bronchodilatator és perifériás vasoconstrictor hatású pszeudoefedrin HCl, a simaizomrelaxans, bronchodilatator és miokardiális stimuláns teofilin, a bronchodilatator hatású terbutalin-szulfát, az antihisztamin terfenadin, és a trihexifenidil HCl, mely antiparkinson hatású szer. A találmány szerinti tablettákban a terbutalin, a pszeudoefedrin HCl, a terfenadin és a melperon előnyösen alkalmazható.

A találmány szerint eljárva a hatóanyag minden mennyiségben formázható. A találmány szerinti tabletták azonban a mérhető mértékek miatt célszerűen 500 mg-nál kevesebb hatóanyagot tartalmaznak. A szóban forgó tabletták hatóanyagtartalmának alsó határa nincs, előnyös azonban, ha legalább 0,1 mg és legelőnyösebb, ha 10–250 mg a hatóanyagmennyiség, azaz a tabletták súlyának %-ában kifejezve 5–25 tömeg%.

A találmány szerinti eljárással előállított tabletták a hatóanyagot túlmenően egy vagy több kötőanyagot is tartalmaznak. Bár nagyszámú tabletták kötőanyag használható fel a találmány szerinti eljárás során, kívánatos, hogy a kiválasztott kötőanyag a tabletták dezintegrációs sebességét legalább kismértékben nyújtsa, a kompressziós erő változásaival szemben érzékeny legyen és ily módon megfelelően szabályozott hatóanyagkioldódású tabletták állíthatóak elő. A találmány szerinti tablettákban felhasználható kötőanyagok egyebek között a hígítók, így a laktóz, a hidrogénezett növényi olajok, a dextróz, a mannitol, a szorbitol, a zselatin, az acacia, a dikalcium-foszfát, a trikálcium-foszfát vagy monokalcium-foszfát, kötőanyagok, így a szaccharóz, a polietilén-glikol, a polivinil-acetát-ftalát (PVAP), a hidroxipropil-metil-cellulóz, a karoya gumi, a metilcellulóz, az etilcellulóz, a nátriumalginát vagy a bentonit; lubrikáns anyagok, így a sztearinsav, a cink, a kalcium- vagy magnézium-sztearát vagy talkum, színezőanyagok és lakkok, továbbá aromaanyagok.

A találmány szerinti tabletták lényeges jellemzője a kompresszió-grádiens, mely a kompressziós erő változtatásával, a lejtés szögével és az Y (2. ábra) ferdére nyomott felület hosszával változtatható. Nagyobb kompressziós erővel keményebb tablettákat állítunk elő, melyek lassabban oldódnak és a hatóanyag szabályozottabb kioldódását eredményezik. A találmány szerinti eljárásnál a tabletták granulátumok szilárd formává történő összenyomására általában 150–3000 kg/cm², előnyösen 500–1700 kg/cm² nagyságú kompressziós erőt alkalmazunk.

A találmány szerinti tablettáknál a lejtés szöge az A szög, amely a vízszintes sík és a ferdére nyomott felület érintkezésénél képezhető; ez az A szög (2. áb-

ra), mely a ferdére nyomott felületnek a kompresszió axisára vonatkoztatott merőleges siktól való lejtés mértéke.

A találmány szerinti tablettáknál a lejtés (inklináció) szöge 0° és 30° közötti érték, előnyösen 2–25° közötti érték. A találmány szerinti előnyös megoldás szerint a tabletták lejtési szöge 10°, egy másik előnyös megvalósítás szerint 25°.

A találmány szerinti eljárással előállított tablettáknál a kompressziós felület és az oldalfal nem szükségszerűen síma, lapos felület, hanem adott esetben konvex, konkáv, vagy más módon gömbölyített lehet, és egyik vagy mindkét kompressziós felület ferde lehet. Abban az esetben, ha a tabletták felülete és oldala a vízszintestől eltérő, a lejtési szög az A szög mérésével meghatározható (2. ábra) a kompressziós felület és az oldalfal között. A találmány szerinti tabletták felülete különböző jelekkel látható el, anélkül, hogy a tabletták nyújtott hatóanyag leadása változna. A találmány szerinti tabletták élei nem szükségszerűen képeznek éles szöget, hanem adott esetben ferdén tompítottak vagy gömbölyítettek lehetnek (3. és 4. ábra).

A találmány szerinti eljárással előállított tabletták alakja különböző lehet, így pálcák alakú, kapszula, ovális, tojásalakú, kerek, négyszögletes, háromszögű és háromszög jellegű. Mivel kívánatos, hogy a ferdére nyomott felület hossza, az Y hosszúság (2. ábra) minél nagyobb legyen a tabletták vastag oldala (1) (2. ábra) és vékony oldala (2) között a maximális kompressziós erő különbség kialakítása céljából bizonyos perifériás oldal alakzatok előnyösek. Előnyös forma a pálcika és kapszula alakú hálózat. Ezek az alakzatok azért előnyösek, mert a ferdére nyomott tablettafelület nagysága és a kapott kompressziós grádiens egy adott tablettánál maximálható.

Jellegzetes kapszulaformájú, a hosszabb kapszulaformájú axis mentén lejtéssel Y hosszúságú maximalizált kompressziógrádienses tablettákat a 2., a 3. és a 4. ábra mutat. A találmány szerinti kapszulaformájú tablettáknál a ferde kompressziós felület hosszúsága (Y) (2. ábra) 5–20 mm közötti érték.

A szóban forgó kompresszió-grádienses tabletták a gyógyszeriparban szokásos, ismert módon állíthatók elő azzal az eltéréssel, hogy a szokásos préselt tabletták helyett a találmány szerinti tablettákat módosított tablettázó szerszámokkal préseljük. A tablettázó szerszámok, melyeket a találmány szerinti kompresszió-grádienses tabletták előállításánál használnak, ferdék vagy lejtőkre kialakítottak, ahogy azt az 1b ábra mutatja. A lejtés mértéke a ferde tablettázó szerszámnál a kapott kompresszió-grádienses tabletták lejtési szögével egyenlő. A tablettázó szerszámoknak vagy a felső, vagy az alsó része, vagy mindkét része módosított lehet. A módosított tablettázó szerszámokkal konvex, konkáv vagy gömbölyített, vagy domborított jellel ellátott tabletták állíthatók elő. A tablettázást szokásos tablettázógépeket alkalmazva végezzük, azzal az eltéréssel, hogy ferde felületű tablettázó szerszámot használunk.

A következő példákban a különböző erővel nyomott tabletták és a hatóanyag kioldódása közti összefüggést mutatjuk be. A hatóanyagkioldódást jelző számszerű adatok, több párhuzamos vizsgálat átlagértékei.

1. példa

500 mg-os, 440 kg/cm² kompressziós erővel nyomott hagyományos és kompresszió-grádienses tablettákat állítunk elő az alábbi összetételben:

d-pszeudoefedrin HCl	12 %
Methocel E4N [®]	
[valamely hidroxipropil-metil-cellulóz (Dow Chemical Company)]	30 %
Methocel K4M [®]	
[valamely hidroxipropil-metil-cellulóz (Dow Chemical Company)]	30 %
Lubritab [®]	
[hidrogénezett növényi olaj (Edward Mendell Company)]	12,5 %
Laktóz NF	15 %
Magnézium-sztearát	0,5 %

A szokásos tablettákra és a 10–25 arc° lejtési szögű kompresszió-grádienses tablettákra az amerikai gyógyszerkönyvben leírt kioldódási vizsgálatokat 0,1 N sósav jelenlétében 37 °C hőmérsékleten és 50 rpm-es keverés mellett végeztük. A T₅₀ és T₉₀ értékek a kompresszió-grádienses tabletták kioldódási hatékonyságát jelzik, továbbá azt mutatják, hogy a nagyobb lejtési szöggel rendelkező kompresszió-grádienses tablettákból a hatóanyag leadása nyújtottabb, mint a kisebb törési szögű kompresszió-grádienses tablettákból.

A T₅₀ azt az időt jelenti, amely a hatóanyag 50 %-ának a tablettából való kioldódásához szükséges. A T₉₀ érték azt az időt jelenti, amely a hatóanyag 90 %-ának a tablettából való kioldódásához szükséges.

Szokásos tabletta (perc)	A kompresszió-grádienses tabletták lejtési szöge	
	10° (perc)	25° (perc)
T ₅₀	214	122
T ₉₀	484	482

2. példa

600 mg-os, 440 kg/cm² kompressziós erővel nyomott hagyományos és kompresszió-grádienses tablettákat állítunk elő az előbbi összetételben:

d-pszeudoefedrin HCl	10,1 %
Laktóz (hydrous)	10,1 %
Ethocel	
[22 cps. viszkozitású alkoholos etil-cellulóz oldat (Dow Chemical Company)]	0,67 %
Emcompress	
[dikalcium-foszfát (Edward Mendell Company)]	77,1 %
Sta R × 1500 keményítő	1 %
Magnézium-sztearát	1 %

Az 1. példában leírt kioldódási tesztet alkalmazva az alábbi eredményeket kapjuk:

Szokásos tabletta (perc)	A kompresszió-grádienses tabletták lejtési szöge	
	10° (perc)	25° (perc)
T ₅₀	47,9	63,5
T ₉₀	152,0	363,0

3. példa

600 mg-os, 440 kg/cm² kompressziós erővel nyomott hagyományos és kompresszió-grádienses tablettákat állítunk elő az alábbi összetételben:

d-pszeudoefedrin HCl	10 %
Methocel K100M	
[hidroxipropil metil-cellulóz (Dow Chemical Company)]	10 %
Emcompress	
[dikalcium-foszfát (Edward mendell Company)]	79 %
Magnézium-sztearát	1 %

Az 1. példa szerinti kioldódási tesztet elvégezve az alábbi eredményeket kapjuk:

Szokásos tabletta (perc)	A kompresszió-grádienses tabletták lejtési szöge	
	10° (perc)	25° (perc)
T ₅₀	91,7	105
T ₉₀	391,7	480

4. példa

A 2. példa szerinti összetételű szokásos és kompresszió-grádienses tablettákat különböző nyomásokkal préseljük. Az alábbi táblázat a kapott tabletták vastagságát mutatja:

Kompressziós nyomás (kg/sq.-cm)	Tablettamagasság (mm)	
	Szabvány tabletta	Kompresszió-grádienses tabletta
		vastag vékony
186	5,62	5,91 4,78
582	5,09	5,43 4,32
1246	4,80	5,16 4,01
1676	4,76	5,05 3,90

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás szabályozott hatóanyagkioldódású, legalább egy ferde felülettel rendelkező, gyógyhatású tabletta előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a kompressziós nyomás gradiens és ennek következtében a szabályozott kioldódás biztosítására a tabletták előállításánál olyan prészszerzőmot használunk, melynek egy vagy mindkét présfelülete a vízszinteshez képest szöget zár be.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az eljárásnál olyan tablettázó szerzőmot használunk, melynél a présfelület dőlési szöge 5–25°.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az eljárásnál olyan tablettázó szerzőmot használunk, melynél a présfelület dőlési szöge 10°.

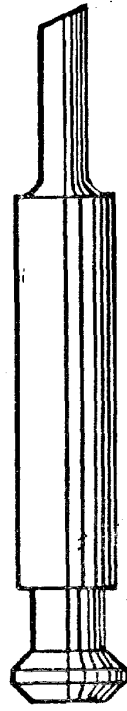
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az eljárásnál olyan tablettázó szerzőmot használunk, melynél a présfelület dőlési szöge 25°.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy adott esetben speciálisan kialakított oldalfalú kapszula, vagy pálcika formájú prészszerzőmot használunk.

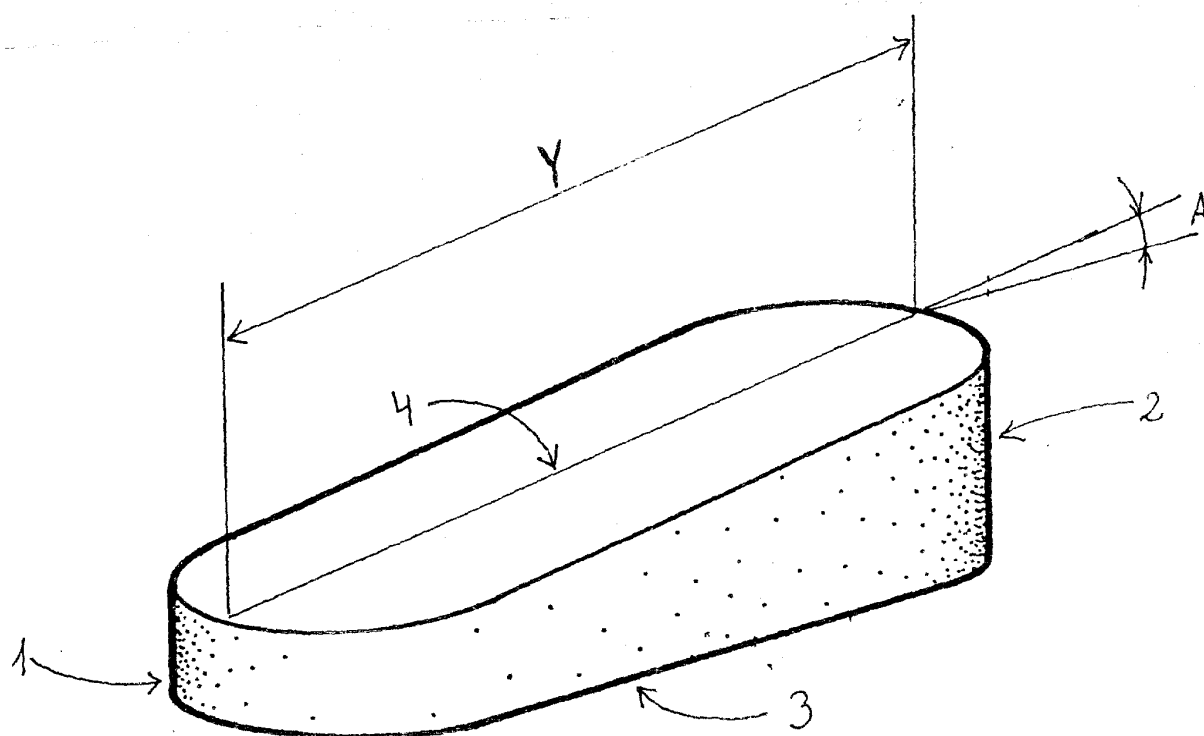
4 db rajz



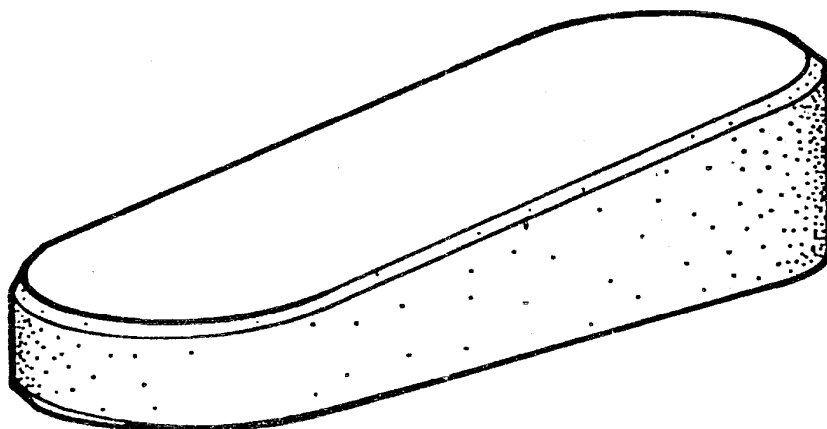
1a Ábra



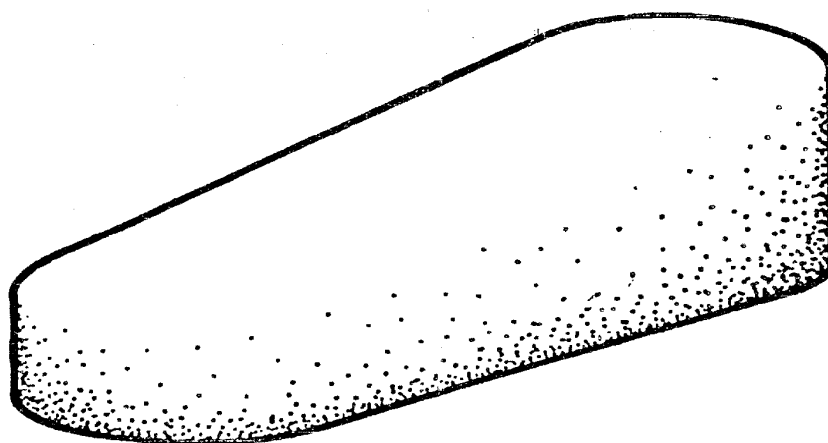
1b Ábra



2 Ábra



3 Ábra



4 Ábra

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Szaporító Kiszövetkezet