

Paracetamol tartalmazó lenyelhető tabletta**KIVONAT****KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgya közvetlenül lenyelhető, így lenyelhető tabletta vagy kapszula készítmény, amely nem-pezső dózis forma és amely paracetamol terápiásan hatásos mennyiségét, gyógyszerészetileg elfogadható excipienst és 55 mg/egység dózis értékig terjedő mennyiségben savmegkötőszert tartalmaz, amely savmegkötőszer nátrium-hidrogén-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát vagy ezek keveréke, ~~azzal a megkötéssel, hogy a dózis forma nem tartalmaz 85:15 - 90:10 tömeg% arányú paracetamol és citromsav, nátrium-hidrogén-karbonát/ nátrium-karbonát és egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozótartalmú keveréket.~~

PK

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Paracetamolt tartalmazó lenyelhető tabletta

A találmány N-acetil-p-aminolfenolt - generikus nevén paracetamol, acetaminofen és APAP (a továbbiakban paracetamol) - tartalmazó gyógyszerkészítményre vonatkozik. A találmány szerinti készítmény különösen gyors hatású paracetamol készítmény, amely kis mennyiségű savmegkötőszert is tartalmaz és a készítmény lenyelhető tabletta, kapszula vagy más hasonló dózis forma.

A paracetamolt ismert módon analgetikumként és lázcsillapító hatású szerként használják sok országban több, mint 40 éve. A szerzett számos tapasztalat alapján világosan megállapítható, hogy az standard lázcsillapító és analgetikum (fájdalomcsillapító) enyhétől a közepesig terjedő fájdalmak esetén. Ismert azonban, hogy a paracetamol szilárd formában, így például tabletta vagy kapszula formában történő bevételét követően a hatóanyag abszorpciója és farmakológiai aktivitása betegről betegre változhat. Az utóbbi időben leírták, hogy a tabletta formájú paracetamol abszorpcióját nagy mértékben befolyásolja az elfogyasztott étel-miszer és hogy a paracetamol plazma koncentrációja nem mindig éri el a szükséges maximum értéket és ez befolyással lehet a fájdalomcsillapítás mértékére egyes betegeknél (Stillings M. és mtársai, Current Medical Research and Opinion 16(2):115-124, 2000).



Az utóbbi időben kísérleteket tettek a paracetamol abszorpciójának javítására, például oldható paracetamol tabletták alkalmazásával. Kimutatták, hogy az ilyen tabletták esetén gyorsabb az abszorpció (Rygnestad T. és mtársai, Eur. J. Clin. Pharmacol. 56:141-143, 2000) és gyorsabb a fájdalomcsillapító hatás kialakulása, viszonyítva a szokásos paracetamol tablettákhoz (Moeller PL. és mtársai, J. Clin. Pharmacol. 40:370-378, 2000). Azonban, az oldható tabletták nem mindig alkalmasak, mivel ezeket az adagolást megelőzően vízben oldani kell, továbbá a paracetamol tartalmú oldatok egyes betegeknek rosszízűek.

A GB 2 103 087 (Bristol-Myers) számú szabadalmi leírásban javított abszorpciójú készítményt ismertetnek, amelynél kb. 150-200 mg paracetamolt adagolnak együttesen kb. 60-120 mg savmegkötőszerezrel. A savmegkötőszer előnyös tartománya 400-1000 mg, az úgynevezett optimális tartomány 450-880 mg. A GB 2 103 087 számú iratban leírják, hogy ha a különböző példákban bemutatott készítményeket egészséges önkénteseknek adagolják éhgyomorra, az abszorpció tényleges növekedés 7-31%, viszonyítva a szokásos paracetamol tablettákhoz.

A WO 98/38983 (SmithKline Beecham) számú szabadalmi iratban tablettá vagy kapszula készítményt ismertetnek, amelynél paracetamolt nátrium-hidrogén-karbonáttal kombinálnak és a paracetamol mennyisége legalább 300 mg és a hidrogén-karbonát és paracetamol közötti tömegarány legalább 0,74-1 közötti érték, ezzel a készítménnyel statisztikusan szignifikáns javulást érnek el az abszorpció mértékében, viszonyítva a ná-



rium-hidrogén-karbonátot nem tartalmazó, kereskedelmi forgalomban beszerezhető paracetamol tablettához viszonyítva.

A Grattan és társai (Grattan T. és társai, Eur. J. Pharm. 43(3): 225-229, 2000) szerinti készítmény 400 mg vagy 600 mg nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmaz, ezzel növekszik a paracetamol abszorpciójának mértéke, viszonyítva a szokásos paracetamol tablettákhoz egészséges önkénteseknél éhgyomorra történő adagolásnál. A szerzők szerint a nátrium-hidrogén-karbonát paracetamol abszorpciójára kifejtett hatása dózisfüggő lehet.

A WO 02/36101 (Laboratorios Belmac S.A.) iratban galenikus készítményt ismertetnek, amely paracetamol és citromsav, egy enyhe alkália, így nátrium-hidrogén-karbonát/nátrium-karbonát, nátrium-citrát, önmagában vagy más gyenge szerves savak sóival keverékben és egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozó keverékét tartalmazza. A leírás szerint a készítmény mind diszpergálható, mind oldható vízben. Az alkália adagolásának célja a pH értékének növelése, ami egyébként túl alacsony lenne a jól diszpergálható tablettaként való felhasználáshoz. Nincs utalás arra, hogy hogyan javul a paracetamol abszorpciója a lenyelhető tablettának szánt paracetamol tartalmú szilárd dózis forma fogyasztását követően.

A WO 02/36101 számú irattól eltekintve a hivatkozott technika állása olyan paracetamol készítményekre vonatkozik, amelynél javul a szilárd formájú, így tablettá vagy kapszula készítmények elfogyasztása után a paracetamol abszorpciója. Azonban továbbra is szükség van más készítményekre, különösen mivel a technika állása szerinti megoldásoknál nagy meny-



nyiségű savmegkötőszert alkalmaznak, ami nagy méretű tablet-tát vagy kapszulát eredményez, amelyet nehéz lenyelni, legalábbis egyes betegek számára. Továbbá, a nagy mennyiségű savmegkötőszer eleve kizárja a paracetamol nagy dózisát a már egyébként is nem elfogadhatóan nagy méretű dózis forma miatt. Továbbá, számos savmegkötőszer a technika állása szerint alkalmazott mennyiségben nem megfelelő minden fájdalomcsillapító esetén, így például egyes felhasználóknál, akik nátrium- vagy káliumszegény diétán vannak, az ilyen paracetamol tablet-tákban lévő nagy mennyiségű nátrium vagy kálium rizikós az egészségi állapotra. Szükséges olyan paracetamol orális dózis kialakítása, amely univerzálisan biztonságos minden beteg számára. Továbbá, a paracetamol orális dózis formának egyesíteni kell a szokásos lenyelhető tabletták vagy kapszulák előnye-it, beleértve, hogy megfelelően könnyen lenyelhetők kell, hogy legyenek, továbbá gyorsan kell, hogy abszorbeálódjanak, függetlenül a beteg étrendjétől, minthogy az, mint a fentiekben említettük, befolyással lehet a hatóanyag plazma koncentrációjára. Szükséges továbbá a gyors hatás kialakítása, a nagy egységdózis biztosítása (1 g/egységdózis nagyságrendben) a paracetamol közvetlen adagolásánál. A találmányunk célja tehát ilyen követelményeket kielégítő dózis forma biztosítása.

A találmányunk tehát olyan dózis formára vonatkozik, amely közvetlenül lenyelhető, így tablettá vagy kapszula készítmény, és amely a paracetamol terápiásan hatásos mennyiségét gyógyszerészetileg elfogadható excipiens és egységdózis-ként max. 100 mg savmegkötőszert tartalmaz, amely nátri-



um-hidrogén-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát vagy ezek keveréke.

A tévedések elkerülése érdekében leszögezzük, hogy a találmány szerinti dózis forma szilárd formájú, lenyelhető készítmény, amely a korlátozás szándéka nélkül lehet lenyelhető tabletta, pirula, kapszula vagy bevonatos tabletta. Az alkalmas találmány szerinti dózis forma nem pezsgő formájú dózis. Nem tartoznak a találmány oltalmi körébe azok a dózis formák, amelyek a szájbán diszpergálódnak vagy amelyeket a bevételt megelőzően vízben oldani vagy szuszpendálni kell, például azon dózis formák, amelyek lényeges mennyiségű pezsgő, habzó anyagot tartalmaznak vagy azon dózis formák, amelyek ehető savat, például citromsavat vagy borkősavat tartalmaznak olyan mennyiségben, amely egy savmegkötőszerrel víz hatására létrejövő reakció során buborékot képeznek. Az ilyen dózis formákat a kezelés és a tárolás során nedvességtől védeni kell, ami viszont nem követelmény a találmány szerinti dózis formák esetén.

Találmányunk azon a felismerésen alapszik, hogy kis mennyiségű adott savmegkötőszer vagy savmegkötőszerek, nevezetesen nátrium-hidrogén-karbonát, kálium-hidrogén-karbonát vagy ezek keveréke növelik a paracetamol oldódásának mértékét, viszonyítva a nátrium-hidrogén-karbonátot és/vagy kálium-hidrogén-karbonátot nem tartalmazó készítményekhez. Ezen felismerés jelentősége, hogy a megnövekedett oldhatóság ismert módon jelzi a jobb in vivo abszorpcióképességet. Azt találtuk, hogy az oldódás mértéke nem növekszik vagy legalábbis nem ugyanolyan mértékben, mint a találmány



szerinti savmegkötőszerek esetén, ha más savmegkötőszert, nevezetesen nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot, kalcium-karbonátot, magnézium-hidroxidot vagy magnézium-karbonátot kombinálunk ugyanolyan mennyiségben paracetamollal a szilárd dózis formákban. Még meglepőbb, hogy az oldódás mértéke nem növekszik ugyanolyan mértékben, mint a találmány szerinti savmegkötőszereknél, ha a paracetamolt a szuperdezintegráló szerrel, a kroszkarmellóz-nátriummal kombináljuk azonos mennyiségben. Ennek megfelelően a találmány szerinti savmegkötőszerektől eltérő savmegkötőszerek, így nátrium-karbonát, kálium-karbonát, kalcium-karbonát, magnézium-hidroxid vagy magnézium-karbonát vagy ezek keveréke és/vagy a szuperdezintegrálószer, így kroszkarmellóz-nátrium alkalmazása a találmány szerinti dózis formákban teljes mértékben szabadon választható, opcionális.

A kioldódás mértékét meghatározhatjuk az USP lapátos berendezéssel (USP Paddle apparatus), ehhez 900 ml 0,05 M HCl-t alkalmazunk, a keverés sebessége 30 fordulat/perc. Azt találtuk, hogy ez a módszer, eltérően az USP Monograph-ban ismertetett USP módszertől, különösen hatásos, hogy különbséget tegyen a különböző paracetamol készítmények között. Továbbá, úgy gondoljuk, hogy az itt alkalmazott kioldási módszer pontosabban tükrözi a gyomor környezetben előforduló hidrodinamikai körülményeket és különösen tükrözi a paracetamol kioldódási folyamatát a gyomorban, különösen nem éhgyomri körülmények között. Így a találmány szerinti nem bevonatos dózis formák, például filmbevonat nélküli tabletták, esetén az ezzel a módszerrel meghatározott oldódás le-



galább 78% paracetamol 15 percen belül, előnyösen legalább 85% paracetamol 15 percen belül és különösen előnyösen 90% paracetamol 15 percen belül. A paracetamol kioldódása találmány szerinti bevonatos tablettákból, így például film bevonatos, cukor bevonatos vagy zselatin bevonatos tablettákból hosszabb felszabadulási időt eredményezhet, például 5 perccel hosszabb időt, viszonyítva az ekvivalens dózisú nem bevonatos tabletták formákhoz. Mindazonáltal azonban, a találmány szerinti bevonatos tabletták kioldódási értéke is jelentős mértékben jobb a kereskedelmi forgalomban kapható paracetamol tabletták kioldódásához viszonyítva. Tipikusan a találmány szerinti filmbevonatos tabletták kioldódása legalább 85% paracetamol 20 percen belül, előnyösen legalább 90% 20 percen belül.

A "terápiásan hatásos mennyiségű paracetamol" kifejezés azt a paracetamol mennyiséget jelenti, amely elegendő a terápiás hatás kifejtéséhez. Ez a mennyiség általában 250-1000 mg, például 250-600 mg, tipikusan 325 mg, 500 mg vagy 100 mg paracetamol egység dózisonként. Az "egység dózisonként" kifejezés tablettánkénti, kapszulánkénti vagy más dózis egységenkénti mennyiséget jelent.

A találmány szerinti dózis formában a savmegkötőszer mennyisége elegendő kell, hogy legyen annak biztosítására, hogy az alkalmazott kioldódási módszer felhasználásánál a paracetamol legalább 78%-a, legalábbis a nem bevonatos dózis formákból 15 percen belül felszabaduljon. Előnyösen a savmegkötőszer mennyisége egység dózisonként 100 mg, előnyösen 2-100 mg vagy 2-90 mg, még előnyösebben 2-75 mg vagy 3-55 mg, különösen előnyösen 4-30 mg, még előnyösebb-



ben 5-15 mg. Tipikusan, ha a paracetamol mennyisége 250-600mg egység dózisonként, a nátrium-hidrogén-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát mennyisége 4-30 mg, előnyösen 5-15 mg vagy 10-15 mg egység dózisonként. Tipikusan, ha a paracetamol mennyisége nagyobb, mint 600 mg, például 600-1000 mg, a nátrium-hidrogén-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát mennyisége 8-60 mg, előnyösen 10-30 mg vagy 20-30 mg egység dózisonként. Előnyösen a relatíve kis mennyiségű savmegkötő komponens alkalmazása lehetővé teszi a gyors hatású, kisebb méretű dózis formák kialakítását, mint ami eddig kialakítható volt.

Egy másik kiviteli formánál a találmány szerinti dózis forma a savmegkötőszerek a nátrium-hidrogén-karbonát és kálium-hidrogén-karbonát kombinációját vagy keverékét tartalmazza. Ha a savmegkötőszerek kombinációját vagy keverékét alkalmazzuk, a savmegkötőszer mennyiség nem haladhatja meg a 100 mg-ot egység dózisonként. Előnyösen a savmegkötőszer mennyisége 2-100 mg vagy 2-90 mg, még előnyösebben 2-75 mg vagy 3-55 mg, különösen előnyösen 4-30 mg, még előnyösebben 5-10 mg. Tipikusan, ha a paracetamol mennyisége 250-600 mg egység dózisonként, a savmegkötőszer mennyisége 4-30 mg, előnyösen 5-15 mg, vagy 10-15 mg egység dózisonként. Előnyösen a savmegkötőszer össz mennyisége egység dózisonként 10-30 mg, előnyösen 10-25 mg. Tipikusan, ha a paracetamol mennyisége nagyobb, mint 600 mg, így például 600-1000 mg, a savmegkötőszer mennyisége 8-60 mg, előnyösen 10-30 mg vagy 20-30 mg egység dózisonként. Előnyösen a



savmegkötőszer össz mennyisége egység dózisonként 20-60 mg, előnyösen 20-50 mg.

A találmány szerinti készítmények általában legalább egy, gyógyszerészetileg elfogadható, a szakterületen a szilárd dózis formákban szokásosan alkalmazott excipienst tartalmaz. Az alkalmazható excipiensek lehetnek a következők: csúsztatóanyagok, például magnézium-sztearát vagy sztearinsav; dezintegránsok, például cellulóz-származékok, keményítők, például módosított keményítők vagy cellulóz-származékok; glidánsok, például kolloidális szilícium-dioxid; sajtolási segédanyagok, például cellulóz-származékok; továbbá konzerválószer, szuszpendálószer, nedvesítőszer, ízanyag, tömeg növelők, kötőanyagok, színezőanyagok, édesítőszer, amelyek a kívánt formához megfelelőek. Előnyösen, ha a készítmény tabletta formájú, a készítmény tartalmazhat még filmbevonatot, ez lehet például HPMC. Az alkalmas filmbevonat transzparens, bár opak filmbevonat is alkalmazható, például ha a filmbevonatot opakizálószerrel vagy pigmentekkel, például titán-dioxiddal, lakkal vagy festékanyaggal keverjük el. Előnyösen azt találtuk, hogy az opak filmbevonat esetén minimalizálható a tabletta elszíneződése, ami előfordulhat a tabletta hosszú idejű tárolásánál. Az elszíneződés elkerülhető továbbá, ha a tablettába színezőanyagot keverünk. A tabletták lehetnek olyan filmbevonatosak is, amelyek esztétikai célokat szolgálnak és/vagy elősegítik a lenyelhetőséget.

A paracetamol és a savmegkötőszer, valamint a gyógyszerészetileg elfogadható excipiensek mellett a találmány szerinti dózis forma tartalmazhat még más gyógyszerészeti hatóanya-



got, ilyenek lehetnek például analgetikumok, gyulladásgátló, fájdalomcsillapító szerek, dekongesztánsok, diuretikumok, például pamabrom, nem-nyugtató és nyugtató antihisztaminok, például difendramin, doxilamin vagy mepiramin, gasztro-intesztinális szerek, például metroklopramid, izomlazítók, például metokarbamol, köhögéscsillapító szerek, stb. A készítmények tartalmazhatnak továbbá gyógyszerészetileg elfogadható analgetikus adjuvánsokat, például koffeint.

A találmány vonatkozik továbbá a találmány szerinti dózis formák, például tabletták vagy kapszulák előállítására is, amely során paracetamolt, nátrium-hidrogén-karbonátot vagy kálium-hidrogén-karbonátot vagy ezek keverékét (ezt a továbbiakban "hidrokarbonát(ok)"-ként említjük) elkeverünk bármilyen gyógyszerészetileg elfogadható excipienssel, további gyógyszerészeti hatóanyaggal vagy adjuvánssal. Így a paracetamol és a hidrokarbonát(ok)-at elkeverhetjük egy vagy több kötőanyaggal és vízzel granuláljuk. A kapott granulátumot szárítjuk, átszítaljuk, elkeverjük további excipienssel, így például csúsztatóanyaggal és dezintegránssal, majd tablettákká sajtoljuk. Más módszernél a hidrokarbonát(ok)-at kihagyhatjuk a granulálási lépésből és ezeket a többi excipienssel együtt adagoljuk.

Egy másik eljárásnál a tablettákat előállíthatjuk a paracetamol közvetlen sajtolásához is, amelyhez felhasználjuk a kereskedelmi forgalomban beszerezhető formát, ez nyilvánvalóan szükségessé teszi a granulálási lépést. A tablettákat előállíthatjuk más ismert módszerrel is, így például extrudált keverék formázásával. A kapszulák előállításánál a paracetamol és a hidrogén-karbonát(ok)-at elkeverjük, granuláljuk a tablettá

előállításához hasonló módon, majd megfelelő méretű kapszulákba töltjük a kívánt töltési mennyiségben.

Az 1., 5., 8. és 11-14. példákban a találmány szerinti megoldást mutatjuk be közelebbről. A 6., 7., 9. és 10. példák összehasonlító példák, ezek az oltalmi körön kívül vannak, de alkalmasak a találmány előnyeinek bemutatására.

1. példa

Tablettákat állítunk elő a következő összetétel szerint:

	Összetevők	mg/tabletta
1	Paracetamol BP/Ph. Eur. Fine	500,00
2	Kukoricakeményítő, Ph. Eur.	11,40
3	Előgélesített keményítő NF.	50,00
4	Povidon Ph. Eur. K25	2,00
5	Kálium-szorbát BP/Ph. Eur.	0,60
6	Kukoricakeményítő Ph Eur	10,00
7	Sztearinsav	5,00
8	Talkum	15,00
9	Nátrium-hidrogén-karbonát	50,00

1. Az 1-5. pontok szerinti összetevőket vízzel granuláljuk, szárítjuk, átszítáljuk, így egy finom, fehér granulátumot nyerünk.

2. A 6. pont szerinti összetevőt elkeverjük az 1. lépés szerinti granulátummal, majd hozzáadjuk a 7-8. pont szerinti összetevőket.

3. A 9. pont szerinti összetevőt elkeverjük a 2. lépés szerint kapott keverékkel.

4. A 3. lépésnél kapott keveréket alkalmas tablettá sajtolóval sajtoljuk, így tablettákat nyerünk, amely 500 mg

paracetamolt, 50 mg nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmaz és a keménysége 7 kp (10 scu).

2. példa

Tablettákat állítunk elő a következő összetétel szerint:

	Összetevők	mg/tabletta
1	Paracetamol BP/Ph. Eur. Fine	500,00
2	Kukoricakeményítő, Ph. Eur.	11,40
3	Előgélesített keményítő NF.	50,00
4	Povidon Ph. Eur. K25	2,00
5	Kálium-szorbát BP/Ph. Eur.	0,60
6	Avicel PH105 Ph. Eur	89,00
7	Magnézium-sztearát Ph. Eur	6,00
8	Kálium-hidrogén-karbonát	12,00
9	Nátrium-hidrogén-karbonát	10,00

1. Az 1-5. pont szerinti összetevőket vízzel granuláljuk, szárítjuk, átszitáljuk, így egy finom, fehér granulátumot nyerünk.

2. A 6. pont szerinti összetevőt elkeverjük az 1. lépés szerinti granulátummal, majd hozzáadjuk a 7. pont szerinti összetevőket.

3. A 8. és 9. pontok szerinti összetevőt elkeverjük a 2. lépés szerint kapott keverékkel.

4. A 3. lépésnél kapott keveréket tablettákká sajtoljuk, így fehér tablettákat nyerünk, amely 500 mg paracetamolt, 10 mg nátrium-hidrogén-karbonátot és 12 mg kálium-hidrogén-karbonátot tartalmaz, a keménysége 7 kp (10 scu).

3. példa

További tablettákat állítunk elő az 1. példában leírtak szerint, de az 50 mg/tabletta nátrium-hidrogén-karbonátot a következőkkel helyettesítjük:

Példa száma	Összetevők	mg/tabletta
3A	Nátrium-hidrogén-karbonát	10
3B	Nátrium-hidrogén-karbonát	5
3C	Kálium-hidrogén-karbonát	10
3D	Kálium-hidrogén-karbonát	5
3E	Nátrium-hidrogén-karbonát	2
3F	Kálium-hidrogén-karbonát	50
3G	Kálium-hidrogén-karbonát	12

Transzparens filmbevonattal ellátott tablettákat állítunk elő a következő összetétel szerint:

	Összetevők	mg/tabletta
1	1. példa szerinti tabletta	644,0
2	Hidroxipropilmetil-cellulóz	4,17
3	Triacetin	0,73

Megfelelő mennyiségű összetevőt mérünk be 5 kg tabletta előállításához. Az 2. és 3. pontok szerinti keveréket megfelelő térfogatú vízzel homogén keverékké alakítjuk, majd a keveréket az 1. pont szerinti tablettákra permetezzük, így fehér filmbevonatos tablettákat nyerünk, amely 500 mg paracetamolt és 50 mg nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmaz tablettánként.

5. példa



Opak filmbevonatú tablettákat állítunk elő a következő összetétel szerint:

	Összetevők	mg/tabletta
1	1. példa szerinti tabletta	644,0
2	Hidroxipropilmetil-cellulóz	4,17
3	Tracetin	0,73
4	Titán-dioxid por	0,17

Megfelelő mennyiségű összetevőt mérünk be 5 kg tabletta előállításához. A 2. és 3. pontok szerinti anyagokat elkeverjük vízzel, majd a kapott oldatban a 4. pont szerinti anyagot szuszpendáljuk. A keveréket az 1. pont szerinti tablettákra permetezzük, így fehér filmbevonatos tablettákat nyerünk, amely 500 mg paracetamolt és 50 mg nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmaz tablettánként.

6. példa

További tablettákat állítunk elő az 1. példában leírtak szerint, de az 50 mg/tabletta nátrium-hidrogén-karbonátot az alábbi összetevőkkel helyettesítjük:

Példa száma	Összetevők	mg/tabletta
6A	Nátrium-karbonát	50
6B	Kálium-karbonát	50
6C	Kalcium-karbonát	50
6D	Magnézium-hidroxid	50
6F	Kroszkarmellóz-nátrium	50



7. példa

További tablettákat állítunk elő a 2. példában leírtak szerint, de a 10 mg/tabletta kálium-hidrogén-karbonátot és nátrium-hidrogén-karbonátot az alábbi összetevőkkel helyettesítjük:

Példa száma	Összetevők	mg/tabletta
7A	nincs adalék	-
7B	Nátrium-szeszkvikarbonát	50

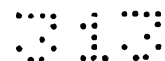
8. példa

Kioldódási vizsgálatok

Kioldódási vizsgálatot végeztünk az 1., 2. és 3. példa szerinti tablettákkal a USP lapátos berendezéssel 1 liter 0,05 M HCl felhasználásával, a lapát sebesség 30 fordulat/perc. A 15 perc után kioldódott paracetamol mennyiséget a következő 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Példa száma	Összetevők	mg/tabletta	% kioldódott mennyiség 15 percnél
1	Nátrium-hidrogén-karbonát	50	98,5
2	Kálium-hidrogén-karbonát	12	98,0
	Nátrium-hidrogén-karbonát	10	98,3
3A	Nátrium-hidrogén-karbonát	10	98,0
3B	Nátrium-hidrogén-karbonát	5	81,2
3C	Kálium-hidrogén-karbonát	10	97,9
3D	Kálium-hidrogén-karbonát	5	95,4



3E	Nátrium-hidrogén-karbonát	2	78,5
3F	Kálium-hidrogén-karbonát	50	99,2
3G	Kálium-hidrogén-karbonát	12	98,1

9. példa

További kioldódási vizsgálatot végeztünk a 6. és 7. példák szerinti tablettákkal USP lapátos berendezéssel 900 ml 0,05 M HCl felhasználásával, lapát forgási sebesség 30 fordulat/perc. A 15 perc után kioldódott paracetamol mennyiségeket a következő 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat

Példa száma	Összetevők	mg/tabletta	% kioldódott mennyiség 15 percnél
6A	Nátrium-karbonát	50	45,9
6B	Kálium-karbonát	50	74,7
6C	Kalcium-karbonát	50	40,3
6D	Magnézium-hidroxid	50	34,0
6E	Magnézium-karbonát	50	33,7
6F	Kroszkarmellóz-nátrium	50	76,7
7A	nincs adalék	-	43,2
7B	Nátrium-szeszkvikarbonát	50	71,8

10. példa

További kioldódási vizsgálatot végeztünk különböző kereskedelmi forgalomban beszerezhető paracetamol tablettákkal az USP lapátos berendezésben 1 liter 0,05 M HCl alkalmazásá-

val, lapát forgási sebesség 30 fordulat/perc. A 15 perc után kioldódott paracetamol mennyiségeket a következő 3. táblázatban foglaljuk össze.

3. táblázat

Kereskedelmi termék	% kioldódott mennyiség 15 percnél
A	43,7
B	38,1
C	40,5
D	61,0
E	31,5
F	63,8
G	64,1
H	27,3
I	50,3
J	45,2
K	47,4
L	64,0
M	44,6
N	28,7
O	31,1
P	57,3

A kapott eredményekből kitűnik, hogy a kereskedelmi termékek esetében jelentősen kisebb mértékű a kioldódás, mint a találmány szerinti dózis formáknál.

11. példa

Tabletta készítmény állítunk elő a következő összetétel szerint:

		A adag	B adag
	Összetevők	mg/tabletta	mg/tabletta
1	Paracetamol BP/Ph. Eur. Fine	500,00	500,00
2	Előgélesített keményítő NF.	75,00	75,00



3	Povidon Ph. Eur K25	2,50	2,50
4	Kálium-szorbát BP/Ph. Eur.	0,60	0,60
5	Krospovidon (Kollidon CL)	5,70	5,70
6	Nátrium-hidrogén-karbonát	75,00	100,00
7	Magnézium-sztearát	3,00	3,00

A kioldódási vizsgálatot a 8. példa szerint végeztük. 15 perc elteltével a paracetamol 94,7%-a oldódik ki az A összetétel esetén és 94,5% a B összetétel esetén.

12. példa

Tablettákat állítunk elő a 2. példában leírtak szerint a következő összetételben:

	Összetevők	mg/tabletta
1	Paracetamol BP/Ph. Eur. Fine	500,00
2	Kukoricakeményítő	11,40
3	Előgélesített keményítő NF	50,00
4	Povidon Ph. Eur. K25	2,00
5	Kálium-szorbát BP/Ph. Eur.	0,60
6	Avicel PH105 Ph. Eur	89,00
7	Magnézium-sztearát Ph. Eur.	6,00
8	Kálium-hidrogén-karbonát	11,5
9	Nátrium-hidrogén-karbonát	10,00

A kioldódási vizsgálatot a 8. példában leírtak szerint végeztük. A kioldódott paracetamol mennyisége 15 perc elteltével nagyobb, mint 99%.

13. példa

Biológiai vizsgálatok

Egy-központos, nyitott, egy dózisos, négy-utas crossover humán farmakológiai vizsgálatot (I. fázis) végeztünk. A vizsgálatokban 28 egyén vett részt, hogy a teszt végén 24 értékelhető eredmény legyen. Négy vizsgálati szakaszt végeztünk, mindegyik 12 órás vér mintavétellel a dózis adagolás után, az egyes vizsgálati szakaszok között legalább 3 napos kiürülési periódust tartottunk az adagolás és a vizsgálati szakaszok között. Mindegyik vizsgálati szakaszban az egyének a négy vizsgálati sorozat egyikét szedték be véletlenszerű eloszlásban.

Az egyik kezelés (A) 2 11. példa szerinti tablettából, a másik kezelés (B) 2 kereskedelmi tablettából állt, amely 500 mg paracetamolt tartalmazott és nem tartalmazott nátrium- vagy kálium-hidrogén-karbonátot.

A vizsgálat kezdetekor az egyéneknek beadagoltuk a vizsgálati készítmények egyikét (2 tablettát) reggel 8 és 9 óra között. Mind a 4 vizsgálati szakaszban az önkéntesek éjszaka nem ettek, az A és B csoportban egyaránt reggelire főtt ételt ettek 30 perccel a dózisok bevétele előtt. A dózis adagolás előtt 15 percen belül 3 ml vérmintát vettünk, majd meghatározott időpontokban szintén, a dózis után 12 órán belül. A vizsgálatot kb. 4 héten át végeztük és ez magában foglalt 4 teszt előtti szűrést, 4 vizsgálati szakaszt (mindegyik kb. 20 óra) és 3 legalább 3 napos kiürülési periódust.

A plazma mintákat paracetamolra analizáltuk HPLC-UV módszerrel. Az átlagos plazma koncentrációt az idő függvényében a dózist követő első 4 órában az 1. ábrán mutatjuk be.

Az elvégzett farmakokinetikai analízis (4. táblázat) adataiból kitűnik, hogy a plazma koncentráció - idő függvényében felvett görbe alatti területek az első 20 percen (AUC_{0-20}), 60 perc elteltével (AUC_{0-60}) és 90 perc elteltével (AUC_{0-90}) szignifikáns mértékben nagyobbak voltak az A kezelésnél, mint a B kezelésnél. Továbbá, az átlagos idő a feltételezett minimális terápiás plazma koncentráció (4 mcg/ml) eléréséig szignifikáns mértékben gyorsabb volt az A kezelésnél (25 perc), mint a B kezelésnél (45,5 perc), jelezve, hogy a fájdalom enyhülése kb. 20 perccel gyorsabban biztosítható az A kezelés esetén, mint a B kezelés esetén.

4. táblázat

	AUC_{0-20} ($\mu\text{g.perc/ml}$)	AUC_{0-60} ($\mu\text{g.perc/ml}$)	AUC_{0-90} ($\mu\text{g.perc/ml}$)
A kezelés	17*	300*	559*
B kezelés	5*	155*	352*
Átlagos különbség	9	70	85
90% CI**	[5, 53]	[45,5, 241]	[37, 276]
95% CI**	[3,5, 57]	[31,5, 256]	[17, 294,5]
P érték	0,0030	0,0027	0,0088

* átlag

** a közepes értéktől való eltérés (alsó, felső)

14. példa

12. példa szerinti bevonat nélküli tablettákra permetezéssel a következőket tartalmazó vizes oldatot vittünk fel: titán-dioxid, polidextróz, HPMC, triacetin és polietilén-glikol, így filmbevonatos tablettákat állítottuk elő, ahol a filmbevonat kb. 2,5 t%. A tablettákat a 8. példában leírtak szerint vizsgáltuk. A 15 perc után kioldódott paracetamol mennyisége 88,2%. A 20 perc után kioldódott paracetamol mennyisége 90,9%-é.



Szabadalmi igénypontok

1. Nem-pezsgó dózis formájú, közvetlenül lenyelhető, így lenyelhető tabletta vagy kapszula készítmény, amely paracetamol terápiásan hatásos mennyiségét, gyógyszerészetileg elfogadható excipienst és 55 mg/egység dózis értékig terjedő mennyiségben savmegkötőszert tartalmaz, amely savmegkötőszer nátrium-hidrogén-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát vagy ezek keveréke, azzal a megkötéssel, hogy a dózis forma nem tartalmaz 85:15 - 90:10 tömeg% arányú paracetamol és citromsav, nátrium-hidrogén-karbonát/nátrium-karbonát és egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozó tartalmú keveréket.

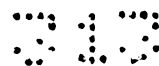
2. Lenyelhető tabletta vagy kapszula formájú, nem-pezsgó dózis forma, amely paracetamol terápiásan hatásos mennyiségét és 55 mg értékig terjedő mennyiségű savmegkötőszert tartalmaz és a savmegkötőszer nátrium-hidrogén-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát vagy ezek keveréke.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti dózis forma, amelyben a paracetamol mennyisége 325 mg.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti dózis forma, amelyben a paracetamol mennyisége 500 mg.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti dózis forma, amelyben a paracetamol mennyisége 1000 mg.

6. Az 1. vagy 5. igénypontok bármelyike szerinti dózis forma, amelyben a savmegkötőszer nátrium-hidrogén-karbonát és a mennyisége 4-30 mg.



7. Az 1. vagy 5. igénypontok bármelyike szerinti dózis forma, amelyben a savmegkötőszer kálium-hidrogén-karbonát és a mennyisége 4-30 mg.

8. Az 1. vagy 5. igénypontok bármelyike szerinti dózis forma, amelyben a savmegkötőszer nátrium- és kálium-hidrogén-karbonát és mindegyik hidrogén-karbonát mennyisége 4-30 mg.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti dózis forma, amely nem-bevonatos tabletta.

10. A 9. igénypont szerinti dózis forma, amelyből a paracetamol mennyiségének legalább 90%-a 15 percen belül felszabadul az USP lapátos berendezésben végzett kioldódási vizsgálattal meghatározva 900 ml 0,05 M HCl és 30 fordulat/perc keverő sebesség alkalmazásával.

11. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti dózis forma bevonatos tabletta formájában.

12. A 11. igénypont szerinti dózis forma, amelynél a bevonatos tabletta opak filmbevonatot tartalmaz.

13. A 11. igénypont szerinti dózis forma, amelynél a tabletta átlátszó filmbevonatot tartalmaz.

14. A 11-13. igénypontok bármelyike szerinti dózis forma, amelyből a paracetamol mennyiségének legalább 85%-a 20 percen belül felszabadul az USP lapátos berendezésben végzett kioldódási vizsgálattal meghatározva 900 ml 0,05 M HCl és 30 fordulat/perc keverő sebesség alkalmazásával.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti dózis forma, amely még tartalmaz egy gyógyszerészeti hatóanyagot és/vagy

egy gyógyszerészetileg elfogadható analgetikus hatású adjuvánst.

16. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti dózis forma, amely paracetamolt, nátrium- vagy kálium-hidrogén-karbonátot vagy ezek keverékét tartalmazza bármilyen gyógyszerészetileg elfogadható excipienssel és további gyógyszerészetileg elfogadható hatóanyaggal vagy adjuvánssal együtt.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

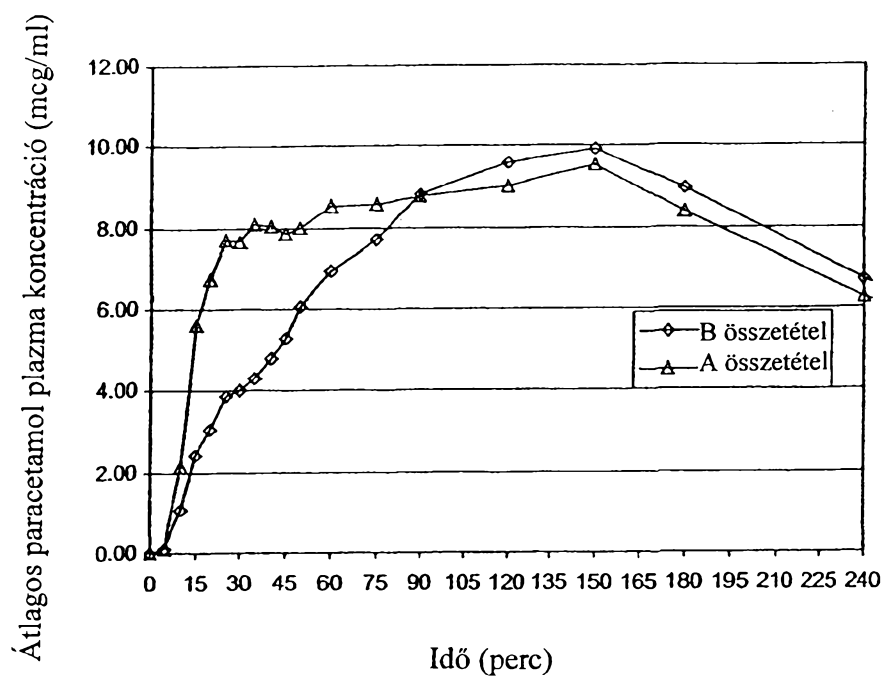

Olchváry Gézané
szabadalmi ügyvivő

Adóca Ripzsal

2004. 04. 21.

PR

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. ábra