



CSÍPŐBÉLI EPESAV-TRANSPORTOT GÁTLÓ HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ,
ORÁLISAN ADAGOLHATÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY

~~ASTRAZENECA AB, S-151 85 Södertälje, Svédország~~

~~A bejelentés napja: 2000. 04. 19.~~

~~Elsőbbsége: 1999. 04. 19. (9901387-2; SE)~~

~~A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE00/00755~~

~~A nemzetközi közzététel száma: WO 00/62810~~

K i v o n a t

A találmány orálisan adagolható gyógyászati készítményre vonatkozik, amely a csípőbéli epesav-transportot gátló vegyületet (IBAT-inhibitor vegyületet) és gyógyászatilag alkalmazható hordozóanyagot tartalmaz. A találmány szerinti készítmény az IBAT-inhibitor vegyületet a csípőbélbe szállítóan van kialakítva; a készítményből az IBAT-inhibitor vegyület célszerűen a távoli éhbélszakaszban és/vagy a közeli csípőbélszakaszban és/vagy közvetlenül a csípőbélben szabadul fel.

PK

P02 00 793



Képviselő: Dr.Jalsovszky Györgyné ügyvéd

172

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

158/1189

CSÍPŐBÉLI EPESAV-TRANSPORTOT GÁTLÓ HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ,
ORÁLISAN ADAGOLHATÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY

ASTRAZENECA AB, S-151 85 Södertälje, Svédország

Feltalálók:

ABRAHAMSSON Bertil,

LINDQVIST Ann-Margret,

UNGELL Anna-Lena,

AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Svédország

A bejelentés napja: 2000. 04. 19.

Elsőbbsége: 1999. 04. 19. (9901387-2; SE)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE00/00755

A nemzetközi közzététel száma: WO 00/62810

A találmány a csípőbéli epesav-transport (IBAT) rendszer működését gátló hatású anyagot tartalmazó, orálisan adagolható gyógyászati készítményre vonatkozik. A találmány szerinti gyógyászati készítmény a vér túlzott koleszterinszintjének (hiperkoleszterolémia) kezelésében hasznosítható. A találmány tárgyát



képezi a készítmény előállítására és gyógyászatban való felhasználására is. A találmány tárgyát képezi még az IBAT-gátló hatású anyagok és epesav-megkötő szerek kombinált alkalmazása (azaz a kétféle hatóanyag egyszerre, külön-külön vagy váltakozva való beadagolása), és az említett anyagok felhasználása ilyen gyógyszerkészítmények gyártásában.

Jól ismert, hogy a vér összkoleszterin-szintjének és kis sűrűségű lipoprotein koleszterin-szintjének megnövekedésével járó hiperlipidémiás állapotok komoly kockázati tényezőt jelentenek a koszorúér-betegségek (különösen az érelmeszesedés) kialakulásában. A tapasztalatok szerint a hasüregi szervekben lezajló epesav-keringés megakadályozása csökkenti a koleszterin-szintet. A koleszterin-szint csökkentésére alkalmazott, jól bevált kezelésmódok közé tartozik például a HMG-CoA reduktáz inhibitorokkal, előnyösen sztatinokkal (így szimvasztatinnal és fluvasztatinnal) végzett kezelés, vagy az epesav-megkötő anyagokkal, például gyantákkal végzett kezelés. A sűrűn használt epesav-megkötő anyagok közé tartozik például a kolesztiramin és a kolesztipol. A közelmúltban javasolt kezelésmódok egyike a csípőbéli (ileális) epesav-transzport rendszer működését gátló anyagokkal való kezelés.

Az epesav gyomor- és bélrendszerből való reabszorpciója normális élettani folyamat, ami elsősorban a csípőbélben (ileumban) megy végbe a csípőbéli epesav-transzportnak (IBAT) nevezett aktív transzport-mechanizmus révén. Az IBAT-inhibitorok felhasználhatók a hiperkoleszterolémia kezelésére [lásd például: "Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolemic properties", *Biochimica et Biophysica Acta* 1210, 255-287 (1994)]. Ennek alapján az IBAT-



-inhibítor hatással rendelkező vegyületek a hiperlipidémiás állapotok kezelésére is alkalmasak.

Eddig már igen sokféle IBAT-inhibítor hatással rendelkező vegyületet ismertettek. Ilyenek például a WO 93/16055 és WO 96/16051 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett hipolipidémiás hatású benzotiazepin-származékok, a WO 94/18183 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett kondenzált 1,4-tiazepin-vegyületek, a WO 94/18184 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett különféle heterociklusos vegyületek, és a WO 96/05188 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett 1,4-benzotiazepin-1,1-dioxidok.

A találmány szerinti célokra különösen alkalmas vegyületek továbbá a WO 96/08484 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett IBAT-gátló hatású benzotiazepin-származékok, és a WO 97/33882, WO 98/07449 és WO 98/03818 sz. nemzetközi közzétételi iratban és az EPA-0864582, EP-A-0498423, EPA-0549967, EP-A-0573848, EP-A-0624594, EP-A-0624595 és EP-A-0624596 sz. európai közzétételi iratban ismertetett epesav-reszorpciót gátló anyagok. További értékes vegyületeket ismertet a WO 99/32478, WO 99/64409 és WO 00/01687 sz. nemzetközi közzétételi irat.

A jelenlegi javaslatok szerint ezek a vegyülettípusok a szokásos gyógyszerkészítmények bármelyike formájában beadhatók a kezelést igénylő betegeknek. A gyógyászati készítmények például napi dózisformák (azaz naponta egyszer vagy több részletben beveendő készítmények) vagy nyújtott hatóanyag-leadású dózisformák lehetnek. A gyógyszerkészítmények előnyös képviselői az orálisan adagolható kompozíciók.

Megjegyezzük, hogy nem minden benzotiazepin-vegyület rendelkezik IBAT-inhibítor hatással. Így például a dilitazem néven



ismert 1,5-benzotiazepin-származék kalciumcsatorna-blokkoló szer, és koszorúér-tágító hatással rendelkezik [The Merck Index, Merck & Co., Inc., 12. kiadás, 541. oldal (1996)], és IBAT-gátlás szempontjából hatástalan.

A gyógyhatású vegyületek rendszerint a vékonybél felső szakaszában abszorbeálódnak, így ha ezeket a vegyületeket a szokásos orális gyógyszerkészítmények formájában adjuk be, csak igen csekély hányaduk éri el a csípőbelet. A hatóanyagnak (például az IBAT-inhibítornak) azonban a beadagolására szolgáló gyógyszerformára való tekintet nélkül el kell jutnia arra a helyre vagy szervbe (például a csípőbélbe), ahol kifejtheti hatását. A korábban idézett közlemények olyan gyógyszerformákat ismertetnek, amelyek általánosságban alkalmasak az IBAT-inhibitor vegyületek élő szervezetbe juttatására. Egyik idézett közlemény sem ismertet olyan speciális megoldást, amivel elérhető, hogy a hatóanyag közvetlenül a hatáskifejtés helyén vagy ahhoz közel szabaduljon fel.

A hatóanyag és a hatáskifejtés helye közötti érintkezés többféle módon biztosítható. A találmány olyan új gyógyszerformára vonatkozik, ami minimumra szorítja az IBAT-inhibitor hasüregi szervekben való abszorpcióját, metabolizmusát és felhígulását, mielőtt a hatóanyag elérné a hatáskifejtés helyét.

Korábban már beszámoltak arról, hogy az IBAT-inhibitorok a gyomor- és bél-nyálkahártyán való abszorpció után kölcsönhatásba léphetnek az IBAT-hoz hasonló transzport-rendszerekkel, például a máj megfelelő transzport-rendszerével (LBAT), vagy más nemspecifikus szisztémás hatásokat idézhetnek elő, amelyek nemkívánt farmakológiai (sőt akár toxikológiai) hatások fellépéséhez vezethetnek. Ez a jelenség súlyosan korlátozható.



-inhibitorok klinikai felhasználhatóságát, elsősorban a hiperkoleszterolémia (azaz az összkoleszterin-szint és kis sűrűségű lipoprotein koleszterin-szint megnövekedésével kapcsolatos állapotok) kezelésének területén.

Ha egy hatásos IBAT-inhibitor meggátolja az epesavak vékonybélből való reabszorpcióját, ez azzal járhat, hogy a gyomor- és bélrendszer alsóbb részeiben (a vastagbélben) megnövekszik az epesavak szintje. A bélrendszer távolabbi részeiben fellépő epesavszint-növekedés hasmenést és kellemetlen közérzetet eredményezhet. A találmány új lehetőséget nyújt a szabad epesavak koncentrációjának csökkentésére a vastagbélben, csökkentve ezáltal az epesav-megkötő szerek és IBAT-inhibitorok együttadagolásával járó kedvezőtlen események fellépésének kockázatát. Az új IBAT-inhibitor vegyületekre vonatkozó, korábban idézett szabadalmi bejelentésekben már javasolták az IBAT-inhibitorok és epesav-megkötő szerek kombinált használatát. Az ilyen korábban ismertetett kombinált kezelések célja azonban a kezeléssel elérhető koleszterinszint-csökkentő hatás fokozása volt, és a szakirodalomban semmiféle utalás nem található arról, hogy ez a kombinált kezelés alkalmas lenne az IBAT-inhibitor terápiával járó hasmenés kockázatának csökkentésére.

A találmány célja tehát az IBAT-inhibitor vegyületek nemkívánt mellékhatásaival kapcsolatos nehézségek csökkentése olyan új gyógyszerkészítmény kialakításával, ami csökkenti a szisztémás úton szabaddá válható hatóanyagmennyiséget, ugyanakkor azonban fenntartja vagy fokozza a hatóanyag koleszterin-szint csökkentő hatását. A nemkívánt szisztémás hatások megterhelik a kezelt szervezet egyéb szerveit, például a májat és a vesét. A találmány szerinti gyógyszerforma az IBAT-inhibitoro-



kat specifikusan a hatáskifejtés helyére irányítja, ezáltal minimumra szorítja az IBAT-inhibitorok hasüregi szervekben való abszorpcióját, metabolizmusát és felhígulását. Azáltal, hogy a hatóanyag specifikusan a hatáskifejtés helyén szabadul fel, csökkenthető, sőt akár ki is küszöbölhető a toxikológiai mellékhatások. A találmány szerinti gyógyászati készítmény orálisan adagolható, amiből a vékonybél felső részén, a távoli éhbélszakasz vagy a közeli csípőbélszakasz elérése előtt csak minimális mennyiségű IBAT-inhibitor szabadul fel.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény tehát a dózis túlnyomó részét a hatáskifejtés helyére, azaz a távoli éhbélszakaszba, a közeli csípőbélszakaszba vagy a távoli csípőbélszakaszba szállítja. Ezáltal a bélrendszer közelebbi szakaszaiban, a nyombélben és az éhbélben (ahol egyébként a leghatékonyabb a gyógyszerfelszívódás) csak minimális mennyiségű hatóanyag szabadul fel. A hatóanyag felszabadulása előnyösen csak a távoli éhbélszakaszban vagy a közeli csípőbélszakaszban indul meg, vagy - célszerűen - a teljes dózis közvetlenül a csípőbélbe jut.

A készítmény előnyösen orálisan adagolható gyógyszerforma, például késleltetett hatóanyag-felszabadulású kompozíció lehet, amiből a hatóanyag főtömege a távoli éhbélszakaszban vagy a közeli csípőbélszakaszban kezd felszabadulni. Adott esetben a hatóanyag bélben oldódó bevonattal védhető a gyomor savas környezetének károsító hatásaitól. A bélben oldódó bevonat egyúttal a gyomor nyálkahártyáját is védi a hatóanyagtól, minimumra szorítva ezáltal az agresszív hatóanyag-felszabadulás révén esetleg bekövetkező nyálkahártya-irritációt vagy -sérülést.



Egy további szempont szerint a találmány IBAT-inhibítort és epesav-megkötő szert tartalmazó, egyszerre, külön-külön vagy váltakozva adagolható gyógyszerkombinációra vonatkozik. Az ilyen gyógyszerkombináció hatékony védelmet nyújt a betegnek a vastagbélben túlzott mennyiségben felhalmozódó epesavak okozta esetleges mellékhatások, például hasmenés ellen. Ha az epesavak transzportját IBAT-inhibítorral gátoljuk, lehetőség nyílik arra, hogy az epesavak a vastagbélben rakódjanak le, és ott irritációt vagy gyulladást keltve az IBAT-inhibítorral való kezelés nemkivánt mellékhatásaként szekréciós hasmenést okozzanak.

Egy további szempont szerint a kombinációs kezeléshez előnyösen olyan epesav-megkötő hatóanyagot (például egy gyantát, így kolesztiramint vagy kolesztipolt) tartalmazó készítményt használunk, amiből a hatóanyag a vastagbélben szabadul fel. A hatóanyagot a vastagbélben leadó készítmény a bélrendszer közelebbi szakaszaiban (ahol nagy az epesavak koncentrációja) megvédi a hatóanyagot a hasüregi szervekben lévő anyagoktól. Ez a készítményforma tehát megakadályozza, hogy az epesavak az epesav-megkötő szerhez kötődjenek, mielőtt a készítmény a vastagbélbe jut. Ezáltal a vastagbélben maximális epesav-megkötő kapacitás tartható fenn, és az összes lehetséges gyomor- és bélrendszeri mellékhatás (például a hasmenés) kiküszöbölhető. A vastagbélhez szállított és elsődlegesen ott felszabaduló epesav-megkötő szer megköti az IBAT-inhibítorral végzett kezelés hatására a vastagbélben felhalmozódó epesavakat, kiküszöbölve ezáltal a lehetséges mellékhatások (például hasmenés) fellépését.

A találmány szerinti készítmények IBAT-inhibitor hatóanyagként az IBAT-inhibitor hatásra végzett szűrővizsgálatban

Egy további szempont szerint tehát a találmány az IBAT-inhibitor vegyületet késleltetetten leadó, szabályozott késésidejű gyógyászati készítményre vonatkozik. A készítmény főtömege úgy halad át a nyombélen és az éhbélen, hogy eközben a hatóanyag csak minimális mértékben szabadul fel, ezáltal nő a csípőbélben a hatáskifejtés helyéhez kötődésre rendelkezésre álló hatóanyag-mennyiség, következésképpen fokozódik a csípőbéli epesav-transzport rendszer gátlása. A késésidő a gyomorból való kiürüléstől számítva előnyösen körülbelül 0,5-2 óra lehet, és a késésidőt követő mintegy 0,5-2 órán belül a bevitt hatóanyag 70 %-nál nagyobb hányadának kell felszabadulnia. Célszerűen a bevitt hatóanyag a késésidőt követő 1 órán belül szabadul fel.

A szabályozott késésidejű dózisformák többféle módon alakíthatók ki. Az alkalmas megoldásokra a következő példákat közöljük.

A késésidő szabályozására például a gyomor- és bélrendszeri pH-változásokat, redoxpotenciál-különbségeket vagy hasüregi metabolikus változásokat hasznosíthatjuk az Aliment. Pharmacol. Ther. 11(3), 109-115 (1997) közleményben leírtak szerint. A késésidő szabályozása végett például programozhatjuk a készítménynek a gyomor- és bélrendszeri környezetben lezajló erózió és oldódás hatására bekövetkező szétesését, vagy a készítmény komponenseit a gyomor- és bélrendszeri környezettel való kölcsönhatásoknak megfelelően választhatjuk meg. A dózisformából előnyösen az éhbél és a csípőbél közötti pH-változás hatására indulhat meg a hatóanyag felszabadulása.

Más megoldás szerint a dózisformából való hatóanyag-felszabadulást kronografikusan szabályozhatjuk a fent közölt idő-

határok elérése végett; erre alkalmas megoldást ismertet például az EP-A-0384642 sz. európai közzétételi irat.

Amikor a készítmény eléri a távoli éhbélszakaszt vagy a csípőbelet, akár azonnal, akár időben elnyújtva, akár a két megoldás kombinációjával meg kell indulnia a hatóanyag felszabadulásának. A nyújtott hatóanyag-leadású készítményekből a hatóanyagnak előnyösen 2 órán belül kell felszabadulnia.

Egy harmadik szempont szerint a találmány értelmében az ismert alapelvek bármelyikének hasznosításával (például erodeáló vagy nemerodeáló mátrixok vagy membránbevonatok használatával vagy a hatóanyag leadásának diffúzió vagy ozmózis általi vezérlésével) nyújtott hatóanyag-leadású készítményeket alakíthatunk ki. Erre a célra például M.E. Aulton "Pharmaceutics; The science of dosage form design" (1998) című szakkönyve ismertet alkalmas módszereket.

Egy további szempont szerint a találmány IBAT-inhibítor vegyületek és epesav-megkötő szerek kombinált használatára vonatkozik, amivel kiküszöbölhető, hogy a vastagbélben túlzott mennyiségű epesav halmozódjon fel a csípőbéli epesav-transzport rendszer gátlása révén. Az epesav túlzott felhalmozódása a hasüregi szervekben hasmenést okozhat. A találmány tehát az IBAT-inhibítor vegyületeket alkalmazó terápia során felléphető mellékhatások, így a hasmenés kezelésére is lehetőséget nyújt.

A fenti kombinált terápiában epesav-megkötő szerekként gyantákat, például kolesztiramint vagy kolesztipolt használhatunk. A kombinált terápia egyik előnye az, hogy az epesav-megkötő szer szükséges dózisa kisebb lehet a koleszterolémia kezelésére csak epesav-megkötő szert alkalmazó kúrára előírt terápiás dózishoz képest. Ezzel a dóziscsökkentéssel az epesav-megkötő

szerek terápiás dózisát rosszul tűrő betegeknél fellépő mellékhatásokat is kiküszöbölhetjük.

Egy további szempont szerint a fenti kombinált kezelésben az epesav-megkötő szert a hatóanyagot a vastagbélben leadó (azaz az epesav-megkötő szer hatásos dózisát a vastagbélbe szállító) gyógyszerkészítmény formájában adjuk be. Az epesav-megkötő szert a vastagbélben leadó gyógyszerkészítmény együttadagolásával kiküszöbölhetjük annak a veszélyét, hogy az IBAT-inhibítorral való kezelés hatására a vastagbélben túlzott mennyiségű epesav halmozódjon fel. A vastagbélben felhalmozódó esetleges epesav-főlösleg (ami hasmenést idézhet elő) beépül a gyantába. Minthogy az epesav-megkötő szer beadott dózisa a vastagbélben szabadul fel, az epesav-megkötő szer kis dózisban is kellő hatást fejt ki. Az epesav-megkötő szert a vastagbélbe szállító gyógyszerkészítményt úgy alakíthatunk ki, hogy az epesav-megkötő szerből és adott esetben gyógyászatilag alkalmazható segédanyagokból magot képezünk, amit a hatóanyag vastagbélbe szállítására alkalmas, késleltetett hatóanyag-felszabadulást biztosító membránnal vonunk be. Ilyen készítmények kialakítására alkalmas módszereket ismertet például a Drug Development and Industrial Pharmacy 23, 893-913 (1997) közlemény.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények szilárd, félig szilárd és folyékony kompozíciók egyaránt lehetnek. A szilárd készítmények monolitikus gyógyszerformák, például tabletták vagy kapszulák lehetnek. A monolitikus gyógyszerformák előnyös képviselői a következők: bevont tabletták, apró, bevont egységeket tartalmazó kapszulák, és apró, bevont egységek sokaságát tartalmazó tabletták. A félig szilárd vagy folyékony kompozíciók az ilyen anyagok befogadására alkalmas kapszulákba zárva ad-

hatók be. A legelőnyösebb gyógyszerformák az orálisan adagolható készítmények, például a tabletták, az apró bevont egységeket tartalmazó kapszulák és a pelletek.

Az egységek (azaz a tabletták vagy az egyedi pelletek) mag-anyagát különböző alapelvek szerint építhetjük fel. A mag-anyag homogén és heterogén egyaránt lehet. A "homogén mag-anyag" megjelölésen azt értjük, hogy a hatóanyag homogéne oszlik el a mag-anyagban. A hatóanyagot tartalmazó mag-anyagot különféle formákra hozhatjuk; ilyenek például a monolitikus tabletták, a kapszulák, a granulátumok, a pelletek, az egyéb részecskék és a kristályok.

A hatóanyagot (azaz az IBAT-inhibitor vegyületet) a kezelési és feldolgozási sajátosságok javítása és a végső keverék megfelelő hatóanyag-koncentrációjának biztosítása céljából adott esetben további komponensekkel keverhetjük össze. Ilyen további komponensekként például kötőanyagokat, felületaktív anyagokat, kenő-, síkosító- és csúsztatószerket, töltőanyagokat, adalékokat vagy más, gyógyászatilag alkalmazható komponenseket használhatunk akár önmagukban, akár keverékeik formájában.

A mag-anyagot az összekevert komponensek közvetlen préselésével alakíthatjuk ki, vagy úgy, hogy a komponenseket először granuláljuk, és a kapott granulátumot préseljük.

A közvetlen préseléses megoldáshoz szokásos keverőberendezéseket és tablettázógépeket használhatunk.

A granulálás a szakirodalomban részletesen ismertetett módszerek bármelyikével elvégezhető. Ilyenek a száraz módszerek, például a görgős tömörítés (Chilsonator) és a granuláló oldatot és adott esetben kötőanyagot használó nedves módszerek.



A nedves módszerek egyik változata a fluid ágyas porlasztásos granulálás.

Nedves granulálás céljára a granuláló oldatok kialakításához szerves oldószereket, vizes oldatokat vagy tiszta vizet használhatunk. Környezetvédelmi megfontolásokból előnyös tiszta vizet használunk, ha ezt a keverék összetétele megengedi.

A homogén mag-részecskéket más módszerekkel, például száraz vagy nedves őrléssel, fagyasztva őrléssel, légsugár-mikronizálással, porlasztva szárítással, porlasztva hűtéssel, szabályozott kristályosítással, szuperkritikus kristályosítással, emulzió oldószerének lepárlásával vagy emulzió oldószeres extrahálásával is kialakíthatunk.

A mag-anyagot alkalmas berendezéseket használva extrudálással/gömb szemcsézéssel, labdacsképzéssel vagy préseléssel is kialakíthatjuk.

A formált mag-anyagok mérete tablettakészítéshez mintegy 2-14 mm, előnyösen 3-9 mm, pelletkészítéshez pedig 0,001-4 mm, előnyösen 0,001-2 mm lehet.

A fentiek szerint kialakított mag-anyagra kívánt esetben további komponenseket (köztük hatóanyagot) rétegezhetünk, és/vagy a mag-anyagot továbbalakíthatjuk.

Más megoldás szerint a mag-anyag heterogén lehet. A heterogén mag-anyagok rendszerint hatóanyagmentes belső részből (például gömbből vagy szemcséből) és azt körülvevő, hatóanyagot és adott esetben gyógyászatiilag alkalmazható segédanyagokat tartalmazó rétegből állnak.

A belső részt képező szemcse vagy gömb oldható és oldhatatlan anyag egyaránt lehet. Adott esetben a belső részt képező szemcsére vagy gömbre a hatóanyagot tartalmazó réteg felvitele



előtt síma felület kialakítása céljából inert réteget vihetünk fel.

Az oldhatatlan szemcsék vagy gömbök például különféle oxidokat, cellulózokat, szerves polimereket, más oldhatatlan anyagokat vagy ezek keverékeit tartalmazhatják. A vízben oldható szemcsék vagy gömbök különféle szervesetlen sókat, cukrokat, más vízben oldható anyagokat vagy ezek keverékeit tartalmazhatják. A szemcsék mérete mintegy 0,1-2 mm lehet. A gömbökre vagy szemcsékre porbevonással vagy oldatból vagy szuszpenzióból való bevonással vihetjük fel a hatóanyagot tartalmazó réteget; a réteg felvitelére például granuláló vagy permetezéssel bevonó berendezéseket használhatunk.

A késleltetett hatóanyag-felszabadulást biztosító membránt alkalmas berendezésben (például drázsírozó üstben, bevonó granulálógépen vagy fluid ágyas berendezésben) vihetjük fel a maganyagra (ami például monolitikus tabletták, kis egységek sokasága vagy kemény vagy lágy zselatin kapszula lehet). A bevonást nedves módszerrel végezhetjük, vizet és/vagy szerves oldószereket használva, de porbevonásos módszereket is alkalmazhatunk. Más megoldás szerint a bevonatot mikrokapszulázási módszerekkel, így koacerválással, emulgeálással és ezt követő oldószer-eltávolítással (amit lepárlással vagy extrakcióval végezhetünk), ionotróp gélesítéssel vagy bedermesztéssel is felvihetjük.

Ilyen késleltetett hatóanyag-felszabadulást biztosító membránt az IBAT-inhibítort tartalmazó maganyagra vihetünk fel annak érdekében, hogy a hatóanyagot a vékonybél-rendszer távolabbi szakaszaiba szállítsuk, és adott esetben az epesav-megkö-



tő szerre is felvihetünk a hatóanyag vastagbélbe való szállítása céljából.

A késleltetett hatóanyag-felszabadulást biztosító bevonatok kialakítására egy vagy több, külön-külön vagy kompatibilis keverék formájában felvihető, gyógyászatilag alkalmazható segédanyagot használhatunk; a segédanyagok jellegét és mennyiségét az elérni kívánt késleltetésnek megfelelően választjuk meg. Bevonó réteggént például a következő pH-érzékeny polimereket használhatjuk: metakrilsav-kopolimerek, cellulóz-acetát-ftalát, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz-ftalát, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz-acetát-szukcinát, poli(vinil-acetát)-ftalát, cellulóz-acetát-trimellitát, (karboxi-metil)-etil-cellulóz, sellak vagy más alkalmas, bélben oldódó bevonatot képező polimerek. A bevonó réteg a pH-tól eltérő hasüregi komponensre vagy környésre, például bakteriális lebomlásra érzékeny filmképző polimer, vagy más filmképző polimerrel egyesítve ilyen környésre vagy komponensre érzékennyé váló anyag is lehet. A kívánt tartományokban késleltetett hatóanyag-felszabadulást biztosító komponensek közül példaként a következőket soroljuk fel: azo-kötés(eke)t tartalmazó polimerek, poliszaharidok (így pektin és sói, galaktomannánok, amilóz és kondroitin), diszulfid-polimerek és glükozidok.

Technológiai okokból vagy a hatóanyag-felszabadulás kronográfiás szabályozása céljából a késleltetett hatóanyag-felszabadulást biztosító bevonat vagy a készítményre felvitt további bevonat olyan filmképző polimereket is tartalmazhat, amelyek nem érzékenyek a hasüregben uralkodó körülményekre. Erre a célra például a következő anyagok alkalmasak: cukor, poli(etilén-glikol), poli(vinil-pirrolidon), poli(vinil-alkohol), poli(vi-

nil-acetát), hidroxil-propil-cellulóz, metil-cellulóz, etil-cellulóz, (hidroxil-propil)-metil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz-nátriumsó stb., akár önmagukban, akár keverékek formájában.

A bevonó réteg egyéb adalékokat, például diszpergálószeret, színezékeket, pigmenteket, további polimereket [így poli(etil-akrilát/metil-metakrilát)-ot], tapadásgátlókat és habzásgátlókat is tartalmazhat. A bevonó réteghez a film vastagságát növelő és a savas gyomornedv mag-anyaghoz való diffundálását visszaszorító anyagokat is adhatunk.

A bevonó rétegek a kívánt mechanikai sajátságok biztosítására gyógyászati lag alkalmazható lágyítószereket is tartalmazhatnak. Lágyítószerekként például triacetint, citromsav-észtereket, ftálsav-észtereket, dibutil-szebacátot, cetil-alkoholt, poli(etilén-glikol)-okat, glicerín-monoésztereket, poliszorbátokat és hasonlókat használhatunk akár önmagukban, akár keverékek formájában. A lágyítószer mennyiségét előnyösen az adott polimer(ek)re, adott lágyítószer(ek)re és a felvitt polimer(ek) mennyiségére vonatkoztatva optimalizáljuk.

Tabletták (akár a hatóanyag-felszabadulást késleltető membránnal utóbb bevonandó, hatóanyagot tartalmazó monolitikus magok, akár bevont egyedek sokaságának kialakítására szánt anyagok) előállításához a kívánt technológiai jellemzők elérése céljából esetenként további adalékokra lehet szükség. Ezek a további adalékok például kötőanyagok, szétesést elősegítő szerek, terjedelmesítőszerek, csúsztatószerke, kenőanyagok, a hatóanyag felszabadulását nem befolyásoló bevonószerek (például vízben oldódó polimerek), tapadásgátlók, színezékek, pigmentek és viaszok lehetnek. Az ilyen célokra felhasználható segédanyagok szakember számára jól ismertek; ezekről például a "Handbook

of Pharmaceutical Excipients" 2. kiadása (Pharmaceutical Press, London, 1994) ad részletes útmutatást.

A végső gyógyszerformák kialakítása során a bevont egységeket például kemény zselatin kapszulákba tölthetjük, vagy tablettázási segédanyagokkal (így töltőanyagokkal, kötőanyagokkal, szétesést elősegítő szerekkel, síkosítószerekkel és/vagy más, gyógyászatilag elfogadható segédanyagokkal) összekeverve tablettákká préselhetjük. A préselt tablettákra kívánt esetben a felület elsímítása és a tabletták csomagolás és szállítás közbeni kellő mechanikai stabilitásának biztosítása végett filmképző bevonatot vihetünk fel. Ez a bevonat (ami akár a hagyományos monolitikus tablettákra, akár a bevont egyedek sokaságából képezett tablettákra felvihető) további adalékokat, például tapadásgátlókat, színezékeket, pigmenteket vagy a tabletták küllemét javító más adalékokat is tartalmazhat.

A találmány szerinti új típusú gyógyszerkészítmények IBAT-inhibitor hatóanyagokként például a korábban felsorolt közzétételi iratokban ismertetett vegyületeket tartalmazhatják.

Más megoldás szerint az IBAT-inhibitor hatású vegyület a Federal Drug Administration által javasolt biogógyszerészeti osztályozási rendszer meghatározásainak megfelelő kis permeabilitású hatóanyag lehet.

A találmány szerint a kombinált kezelést előnyösen úgy végezzük, hogy a betegnek egyszerre, külön-külön vagy váltakozva IBAT-inhibitor vegyületet és epesav-megkötő szert adunk be. Az IBAT-inhibítort előnyösen a hatóanyagot a csípőbélbe szállító készítmény, míg az epesav-megkötő szert előnyösen a hatóanyagot a vastagbélbe szállító készítmény formájában adjuk be.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a hiperkoleszterolémia kezelésében hasznosíthatók. A hatóanyag(ok) szükséges dózisa több tényezőtől, köztük a beteg testtömegétől és általános állapotától, a betegség súlyosságától, a kezelés céljától (megelőző - védő - helyreállító) és az adagolás módjától függően változik. A napi dózis egy alkalommal vagy napi két vagy több részletre elosztva adható be. Az IBAT-inhibitorok napi dózisa orális adagolás esetén előnyösen 0,1-1000 mg, célszerűen 1-100 mg lehet.

A találmány szerinti, a hatóanyagot célra irányítottan a gyomor- és bélrendszer adott helyére szállító gyógyászati készítmények alkalmazásakor csökken a szervezet szisztémás gyógyszerterhelése, ami a vérplazma gyógyszerkoncentrációjának időbeli változását ábrázoló görbe alatti terület mérésével mutatható ki. Ugyanakkor azonban a terápiás hatás fennmarad vagy fokozódik, ami a szérum koleszterin-szintjének mérésével igazolható.

Az IBAT-inhibítorral és epesav-megkötő szerrel végzett kombinált kezeléshez az epesav-megkötő szert előnyösen kis (például napi 5 g gyantánál kisebb, célszerűen napi 2 g gyantánál kisebb) dózisban használjuk. Az epesav-megkötő szert a vastagbélben leadó gyógyszerkészítményeket a késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszerkészítményekkel kapcsolatban fentebb tárgyaltak szerint alakíthatjuk ki.

A találmány további részleteit az oltalmi kör korlátozása nélkül a következő példákkal szemléltetjük.

1. példa

A következő összetételű gyógyszerkészítményt állítottuk elő:

Egy kapszula összetétele:

IBAT-inhibítor (1,5-benzotiazepin)	10	mg
Nonpareille gömböcskék	500	mg
Etil-cellulóz	2	mg
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz	10	mg
Eudragit L100-55	25	mg
Trietil-citrát	2,4	mg

A hatóanyagot, az etil-cellulózt és a hidroxipropilcellulózt 99 %-os etanolban oldottuk, és ezt az oldatot fluid ágyas berendezésben a nonpareille gömböcskékre permeteztük. A gömböcskéket megszáritottuk, és az etanol maradékainak eltávolítására a gömböcskéken levegőt fúvattunkát. Az Eudragit L100-55 diszperzióhoz hozzáadtuk a trietil-citrátot, és az elegyet fluid ágyas berendezésben a hatóanyaggal bevont gömböcskékre permeteztük. A bevont gyöngyöket megszáritottuk, szitáltuk, majd kemény zselatin kapszulákba töltöttük.

2. példa

A következő összetételű gyógyszerkészítményt állítottuk elő:

Egy tabletta összetétele:

IBAT-inhibítor (1,5-benzotiazepin)	10	mg
Szilícium-dioxid	200	mg
Povidone K-25	20	mg
Eudragit FS30D	30	mg
Mikrokristályos cellulóz	250	mg
Nátrium-sztearil-fumarát	5	mg

A hatóanyagot vízben szuszpendáltuk, és a szuszpenziót fluid ágyas berendezésben az előre meghatározott méretű szilícium-dioxid magokra permeteztük. A hatóanyaggal bevont pellete-

ket szárítószekrényben 24 órán át 40°C-on szárítottuk. Ezután a pelletekre fluid ágyas berendezésben etanolban oldott Povidon K-25-öt permeteztük, majd ugyanebben a berendezésben végső bevontként felvittük az Eudragit FS30D diszperziót. A bevont pelleteket homogenizátorban összekevertük a mikrokristályos cellulózzal és a nátrium-sztearil-fumaráttal, majd a keveréket tablettákká préseltük.

Szabadalmi igénypontok

1. Orálisan adagolható gyógyászati készítmény, amely a csípőbéli epesav-transzportot gátló vegyületet (IBAT-inhibitor vegyületet) és gyógyászatilag alkalmazható hordozóanyagot tartalmaz, azzal *jellemezve*, hogy a készítmény az IBAT-inhibitor vegyületet a csípőbélbe szállítóan van kialakítva.

2. Az 1. igénypont szerinti orálisan adagolható gyógyászati készítmény, azzal *jellemezve*, hogy a készítmény az IBAT-inhibitor vegyületet a távoli éhbélszakaszban és/vagy a közeli csípőbélszakaszban és/vagy közvetlenül a csípőbélben leadóan van kialakítva.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal *jellemezve*, hogy a hordozóanyag az IBAT-inhibitor vegyületet a csípőbélbe szállítóan van kialakítva.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal *jellemezve*, hogy a hordozóanyag az IBAT-inhibitor vegyületet a távoli éhbélszakaszban és a közeli csípőbélszakaszban leadóan van kialakítva.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal *jellemezve*, hogy a hordozóanyag a vékonybél-rendszer felső szakaszán minimális mennyiségű IBAT-inhibitor vegyületet leadóan van kialakítva.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal *jellemezve*, hogy késleltetett hatóanyag-leadású készítményként van kialakítva.

7. A 6. igénypont szerinti készítmény, azzal *jellemezve*, hogy a hatóanyagot a gyomorból való kiürüléstől számított mintegy 0,5-2 óra késésidővel leadóan van kialakítva.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény, azzal *jellemezve*, hogy a készítményből az IBAT-inhibitor vegyület a késésidőtől számított 1 órán belül szabadul fel.

9. A 6. igénypont szerinti készítmény, azzal *jellemezve*, hogy a késleltetett hatóanyag-leadású készítményből az IBAT-inhibitor vegyület felszabadulását az éhbélben és a csipőbélben uralkodó pH közötti különbség indítja be.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal *jellemezve*, hogy IBAT-inhibitor vegyületként az FDA biogyógyszerészeti osztályozási rendszerében használt meghatározás szerinti kis permeabilitású hatóanyagot tartalmaz.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti, IBAT-inhibitor vegyületet a gyomor- és bélrendszer célbavett részébe szállító gyógyászati készítmény felhasználása a szervezet szisztémás terhelésének csökkentésére.

12. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti, IBAT-inhibitor vegyületet a gyomor- és bélrendszer célbavett részébe szállító gyógyászati készítmény felhasználása a terápiás hatás fokozására.

13. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény felhasználása hiperkoleszterolémia kezelésére.

14. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény felhasználása hiperkoleszterolémia profilaktikus vagy terápiás célú kezelésére alkalmas gyógyszer gyártására.

15. Eljárás hiperkoleszterolémiában szenvedő vagy hiperkoleszterolémiára hajlamos beteg profilaktikus vagy terápiás célú kezelésére, azzal *jellemezve*, hogy a betegnek az 1-10. igénypontok bármelyike szerint kialakított gyógyászati készítményt adunk be.

16. Gyógyászati kombináció hiperkoleszterolémiai profilaktikus vagy terápiás célú kezelésében való egyidejű, külön-külön történő vagy váltakozó beadásra, azzal *jellemezve*, hogy a kombináció IBAT-inhibitor vegyületet és epesav-megkötő szert tartalmaz.

17. A 16. igénypont szerinti gyógyászati kombináció, azzal *jellemezve*, hogy IBAT-inhibitor vegyületként a 10. igénypontban meghatározott kis permeabilitású hatóanyagot tartalmaz.

18. A 16. igénypont szerinti gyógyászati kombináció, azzal *jellemezve*, hogy epesav-megkötő szerként egy gyantát tartalmaz.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyászati kombináció, azzal *jellemezve*, hogy az epesav-megkötő szert a hatóanyagot a vastagbélben leadó készítmény formájában tartalmazza.

20. A 16-19. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati kombináció felhasználása IBAT-inhibitor vegyülettel végzett kezelés során fellépő hasmenés kezelésére.

21. A 16-20. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati kombináció felhasználása hiperkoleszterolémia profilaktikus vagy terápiás célú kezelésére alkalmas gyógyszer gyártására.

22. Eljárás hiperkoleszterolémiában szenvedő vagy hiperkoleszterolémiára hajlamos beteg profilaktikus vagy terápiás célú kezelésére, azzal *jellemezve*, hogy a betegnek a 16-18. igénypontok bármelyike szerint kialakított gyógyászati kombinációt adunk be.

23. Epesav-megkötő szer felhasználása IBAT-inhibitor vegyülettel való kezelés során fellépő hasmenés megelőzésére vagy kezelésére.

rege nélkül
2002. 04. 22. PR

A meghatalmazott:

Dr. Jalsovszky Györgyné

ügyvéd
1093 Budapest, Központ u. 24.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506