

57.436/RAZ

## K I V O N A T

Almokalant szilárd adagolási formái és eljárás előállításukra

AKTIEBOLAGET ASTRA, SÖDERTÄLJE, SVÉDORSZÁG

A bejelentés napja: 1991. 12. 03.

Elsőbbsége: 1990. 12. 07. (9003902-5) SVÉDORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE91/00815

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/10172

A találmány tárgyát az antiaritmiás hatású almokalant 4-[3-{etil-[3-(propil-szulfinil)-propil]-amino}-2-hidroxi-propoxil]-benzonitril - szilárd adagolási formái, azonnali hatóanyagkibocsátású és elhúzódozó hatóanyagkibocsátású tabletták, valamint a fenti adagolási formák előállítására szolgáló eljárás képezi. A találmány tárgya pontosabban az almokalant polisztirol-szulfonát komplexének felhasználása a szilárd adagolási formákban. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények kötőanyagként valamilyen hidrofíll matricot, előnyösen (hidroxil-propil)-metil-cellulózt tartalmaznak.

1670/93.

S.B.G. & K.  
Budapesti Nemzeti  
Szabadalmi Iroda  
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.  
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

24 907

57.436/RAZ

64217A

NS20<sup>S</sup>: AGIK 8/1/10  
AGIK 2/12

*Eljárás*

*RAZ*  
~~Almokalant szilárd adagolási formái és eljárás előállításukra~~ *ARA*

AKTIEBOLAGET ASTRA, SÖDERTÄLJE, SVÉDORSZÁG

Feltalálók: ANDERSSON Kjell, FJÄRÅS,

LUNDBERG Per Johan, MÖLNDAL,

SIMONSSON Roger, GÖTEBORG,

WINGSTRAND Karin, VÄSTRA FRÖLUNDA,

SVÉDORSZÁG

A bejelentés napja: 1991. 12. 03.

Elsőbbsége: 1990. 12. 07. (9003902-5) SVÉDORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE91/00815

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/10172

A találmány tárgyát az antiaritmiás hatású almokalant ne-  
vű szer (p-INN) azonnali hatóanyagkibocsátású (IR - immediate  
release) tablettákként és elhúzódozó hatóanyagkibocsátású (ER -  
extended release) tablettákként formázott szilárd adagolási  
formái, valamint az ezek előállítására szolgáló eljárás képe-  
zi.

A találmány tárgya pontosabban az almokalant polisztirol-  
-szulfonát komplexének felhasználása a szilárd adagolási for-  
mákban.

Eddig nem számoltak be az almokalant polisztirol-szulfo-  
nát komplexét tartalmazó szilárd adagolási formákról. Az almo-  
kalant polisztirol-szulfonát komplexét az EP 90850242.0 számú  
európai szabadalmi bejelentés ismerteti, amely nem volt hozzá-  
férhető a nyilvánosság számára az eredeti szabadalmi bejelen-  
tés Svédországban történő benyújtásakor, csak röviddel azt kö-  
vetően.

Az almokalant (p-INN), 4-[3-{etil-[3-(propil-szulfinil)-  
-propil]-amino}-2-hidroxi-propoxi]-benzonitril szabad bázis  
viszkózus, ragadós anyag, amelynek kezelése igen sok gondot  
okoz a szilárd adagolási formák előállítása során. Jellemző-  
tes tulajdonsága, hogy kellemetlen szagú bomlási termék kelet-  
kezik belőle, amelynek szaga a régi, állott hagymához hasonló.

Számos különböző módszert kipróbáltak az almokalant szil-  
lárd adagolási formájának előállítása céljából. Az általában  
használt módszereknek az alábbi hátrányaik vannak.

A bázis instabilitása miatt, valamint azon tendencia kö-  
vetkeztében, hogy rontja a tabletták kötődési tulajdonságait,

a szabad bázis szilárd adagolási formáinak előállítása igen nehéz. Részletek tekintetében lásd a III. referencia példát.

A hagyományos módszerek segítségével előállított tableták - amelyekben az almokalant savas granuláló oldatban van feloldva - stabilitási tulajdonságai rosszabbak, és kellemetlen, hagymára emlékeztetett szagot árasztanak. További részleteket az I. és a III. referencia példákban közlünk.

Korábban leírtak olyan gyógyszerkészítményeket, amelyekben a hatóanyagok ioncserélő gyantákkal alkotott komplexeit használták fel. Amsel és munkatársai kodeint tartalmazó szabályozott hatóanyagkibocsátású szuszpenzió előállítási eljárását ismertetik (Amsel, L.P. et al. "Unique Oral Controlled Release Systems": In-Vivo Drug Release Pattern, 83-93. old.), amelynek során a kodein és egy ioncserélő gyanta komplexét diffúziós membránnal vonják be, majd szuszpenziós adagolási formává alakítják. Emellett a Pennwalt Corporation szabadalmi bejelentések egész sorozatát hozta nyilvánosságra, melyek olyan ioncserélő gyanták felhasználását ismertetik, amelyek farmakológiai szempontból aktív anyagokat kötnek meg, és így módon szabályozott hatóanyagkibocsátású gyógyszerkészítményekben használhatók vagy önmagukban, vagy további, diffúziós membrán-bevonattal ellátva (4 221 778 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, EP 0171 528 és EP 0 254 811 számú európai szabadalmi leírások). Az ioncserélő gyanták hatóanyagokkal alkotott, gyógyszerkészítményekben alkalmazott komplexeinek egyéb felhasználási lehetőségeit foglalja össze például Raghunathan cikke [Raghunathan et al., J. Pharm. Sci.

70 (4), 379-384 (1981)].

A találmány tárgya olyan, az antiaritmiás hatású almokalantot tartalmazó, szilárd adagolási formák előállítása, melyek jobb stabilitású és minimális szagú IR-tabletták és ER-tabletták. Az ER-tabletták számos különböző gyógyszerforma-előállítási elv alapján hozhatók létre, például hidrofil gél-matrix tablettákként, matrix-tablettákként, membrán-diffúziós szabályozott készítményként, ozmózis nyomással szabályozott (hatóanyagkibocsátású) adagolási formákként, stb.

Mivel a szilárd anyagok felhasználása a tablettá előállítási folyamat során általában előnyös, és megkönnyíti a gyártást, megvizsgáltuk a szilárd adagolási formák előállításának különböző módzatait.

Mivel megállapítást nyert, hogy az almokalant vegyület önmagában savas jellegű oldatokban jó stabilitású, miáltal autoklávozható anélkül, hogy említésre méltó bomlás következne be, megvizsgáltuk savas vegyületek hozzáadásának hatását.

Korábban még nem írták le a viszkózus, instabil, farmakológiai szempontból aktív hatóanyagok ioncserélő gyantákhoz való, komplex-jellegű kötődését, miáltal gyógyszerészeti feldolgozásra alkalmas, stabil szilárd komplex jön létre, ezért ezt a lehetőséget megvizsgáltuk almokalant esetében.

Tanulmányoztuk tehát az almokalant polisztirol-szulfonát komplexének felhasználását gyógyszeradagolási formák előállítása során. Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy az almokalant polisztirol-szulfonát komplexe (A-PSS) sokkal stabilabb, kevésbé kellemetlen szagú, és sokkal könnyebben kezelhető a tab-

letta előállítás folyamata során.

Az ER tabletták előállításához össze kell keverni a létrejött komplexet például valamilyen hidrofil mátrixszal. Gélképző anyagként különösen előnyös a (hidroxi-propil)-metil-cellulóz (HPMC) felhasználása. Még előnyösebb az olyan HPMC-keverék felhasználása, amely mind alacsony, mind pedig magas molekulatömegű HPMC-t tartalmaz.

A különböző HPMC-keverékek felhasználása - az ismert eljárásoknak megfelelően [Journal of Controlled Release 5, 159-172 (1987)] - az aktív hatóanyag, az almokalant, különböző kibocsátási sebességét biztosítja.

Az alábbiakban a találmányt példáink segítségével szemléltetjük részletesebben.

#### 1. példa

Azonnali hatóanyagkibocsátású almokalant-tablettákat állítottunk elő oly módon, hogy összekevertünk 90 rész A-PSS-t, 85 rész laktózt, 91 rész mikrokristályos cellulózt és 27 rész polivinil-pirrolidont, majd a kapott keveréket tisztított vízzel granuláltuk.

A szárítást követően a granulátumot megőröltük, majd nátrium-sztearil-fumaráttal összekevertük, és tablettákká sajtoltuk.

Egy referencia készítményt oly módon állítottunk elő, hogy a szabad bázist 2 M sósavoldatban feloldottuk, és ezt az oldatot használtuk a kötőanyagok granulálásához.

|                                  | A-PSS tabletta | I. referencia |
|----------------------------------|----------------|---------------|
|                                  | 1. példa       | példa         |
| 1. Almokalantnak megfelelő A-PSS | 50,0           | -             |
| Almokalant                       | -              | 50,0          |
| 2. Laktóz, porított              | 84,5           | -             |
| Vízmentes laktóz                 | -              | 106,8         |
| Avicel <sup>R</sup> PH 101       | 91,3           | 114,0         |
| Povidone <sup>R</sup> K-25       | 26,8           | -             |
| Poli(vinil-pirrolidon), kereszt- |                |               |
| kötéses                          | -              | 7,1           |
| Aerosil <sup>R</sup>             | -              | 3,6           |
| 3. Víz, tisztított               | 105            | -             |
| 2 M sósavoldat                   | -              | 71,2          |
| (HCl-tartalom)                   | -              | (5,2)         |
| 4. Nátrium-sztearil-fumarát      | 5,8            | -             |
| Magnézium-sztearát               | -              | 2,9           |
| Talkum                           | -              | 11,5          |
| Poli(vinil-pirrolidon), kereszt- |                |               |
| kötéses                          | -              | 5,7           |

Az A-PSS tablettát úgy készítettük, hogy először összekevertük az 1. és 2. összetevőket. A keveréket ezután a 3. összetevővel granuláltuk. Szárítás és őrlés után hozzákevertük a 4. összetevőt, majd Korsch Pharmapress 100-as készülék segítségével tablettákká sajtoltuk az anyagot.

A referencia tablettát (I. referencia példa) oly módon állítottuk elő, hogy az 1. és 3. összetevők granulációs oldatát

hoztuk létre. Ezután a 2. összetevőben lévő porokat összekevertük, és a már elkészített oldattal granuláltuk. Szárítást és őrlést követően a 4. összetevőben lévő kenőanyagot, síkosító szert és szétesést okozó (dezintegráns) szert hozzákevertük, és a fent említett készüléken tablettákat sajtoltunk.

|                           | A-PSS tabletta | I. referencia |
|---------------------------|----------------|---------------|
|                           | 1. példa       | példa         |
| Sajtolóbélyeg nagysága:   | 9 mm           | 10 mm         |
| Tabletta tömege:          | 298 mg         | 307 mg        |
| Keménység:                | 7,5 kP         | 6,7 kP        |
| Szétesés (dezintegráció): | 1-2 perc       | 1-2 perc      |

|                                                                                                                                                             | A-PSS tabletta | I. referencia |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|
|                                                                                                                                                             | 1. példa       | példa         |
| Stabilitási adatok üvegpalackokban történő tárolás esetén. A bomlás mérése a melléktermékek HPLC-rendszerben mért területösszegének meghatározásán alapult. |                |               |
| 0 hónap                                                                                                                                                     | 0,81           | 2,11          |
| 1 hónap, 25°C hőmérsékleten                                                                                                                                 | 0,88           | 2,83          |
| 1 hónap, 50°C hőmérsékleten                                                                                                                                 | 1,82           | 3,41          |
| 3,5 hónap, 25°C hőmérsékleten                                                                                                                               | 0,88           | 2,87          |

## 2. példa

Azonnali hatóanyagkibocsátású almokalant-tablettákat állítottunk elő oly módon, hogy összekevertünk 90 rész A-PSS-t, 85 rész laktózt, 91 rész mikrokristályos cellulózt és 27 rész poli(vinil-pirrolidon)-t, majd a kapott keveréket tisztított vízzel granuláltuk.

A szárítást követően a granulátumot megőröltük, majd nátrium-sztearil-fumarát kenőanyaggal összekevertük, és tablettákká sajtoltuk az anyagot.

Referencia készítményt (II. referencia példa) oly módon állítottunk elő, hogy a szabad bázist vizes borkősav-oldatban feloldottuk, majd ezt az oldatot használtuk a kötőanyagok granulálásához.

|                                  | A-PSS tablettá | II. referencia |
|----------------------------------|----------------|----------------|
|                                  | 2. példa       | példa          |
| 1. Almokalantnak megfelelő A-PSS | 50,0           | -              |
| Almokalant                       | -              | 50,0           |
| 2. Laktóz, porított              | 84,5           | -              |
| Vízmentes laktóz                 | -              | 110,7          |
| Avicel <sup>R</sup> PH 101       | 91,3           | 114,3          |
| Polyvidone <sup>R</sup> K-25     | 26,8           | -              |
| 3. Víz, tisztított               | 105            | 57,1           |
| Borkősav                         | -              | 21,5           |
| 4. Nátrium-sztearil-fumarát      | 5,8            | 6,0            |
| Talkum                           | -              | 12,0           |
| Poli(vinil-pirrolidon), ke-      |                |                |
| resztkötéses                     | -              | 12,0           |

|                        |          |        |
|------------------------|----------|--------|
| Sajtolóbélyeg nagysága | 9 mm     | 10 mm  |
| Tabletta tömege:       | 298 mg   | 331 mg |
| Keménység:             | 7,5 kP   | 5,9 kP |
| Szétesés:              | 1-2 perc | 8 perc |

Az A-PSS tablettákat úgy készítettük, hogy először összekevertük az 1. és 2. összetevőket. A keveréket ezután a 3. összetevővel granuláltuk. Szárítás és őrlés után hozzákevertük a 4. összetevőt, majd Korsch Pharmapress 100-as készülékkel tablettákká sajtoltuk az anyagot.

A referencia tablettát (II. referencia példa) oly módon állítottuk elő, hogy az 1. és 3. összetevőkből granulációs oldatot készítettünk, majd ezután a 2. összetevőben lévő porokat összekevertük, és a már elkészített oldattal granuláltuk. Szárítást és őrlést követően a 4. összetevőben lévő kenőanyagot, síkosító szert és szétesést okozó (dezinteráns) szert hozzákevertük, és a fent említett készüléken tablettákat sajtoltunk.

A két készítmény szagának intenzitását az előállítás után azonnal, valamint 1 hónapos, üvegpalackokban történő tárolást követően összehasonlítottuk.

# Szagintenzitás

A-PSS tabletta II. referencia

|                   | 2. példa                                        | példa                      |
|-------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|
| Frissen készített | +                                               | ++                         |
|                   | (bizonyos, de nem<br>hagymára jellemző<br>szag) | (kifejezett<br>hagymaszag) |
| 1 hónap múlva     | +                                               | +++                        |
|                   | (bizonyos, de nem<br>hagymára jellemző<br>szag) | (erős hagyma-<br>szag)     |

## 3. példa

Azonnali hatóanyagkibocsátású almokalant-tablettákat a megfelelő hatásereőségben állíthatjuk elő.

Az 1. és a 2. példában 50 mg-os készítményeket ismertettünk. Az alábbiakban 70 mg-os és 1,8 mg-os készítményeket mutatunk be.

|                                 | 3/a. példa | 3/b. példa |
|---------------------------------|------------|------------|
|                                 | 70 mg      | 1,8 mg     |
| 1. A-PSS                        | 127        | 3,3        |
| Avicel <sup>R</sup> PH 101      | 148        | 29         |
| Polyvidone <sup>R</sup> K-90    | 35         | -          |
| 2. Polyvidone <sup>R</sup> K-90 | 10         | -          |
| Polyvidone <sup>R</sup> K-25    | -          | 4,7        |
| Víz, tisztított                 | 161        | 19         |

### 3. Avicel<sup>R</sup> PH102

|                          |     |     |
|--------------------------|-----|-----|
| durva szemcsés           | -   | 107 |
| Poli(vinil-pirrolidon),  | -   | 4,3 |
| keresztkekötéses         |     |     |
| Nátrium-sztearil-fumarát | 1,6 | 1,4 |

Az A-PSS tablettákat oly módon készítettük, hogy először összekevertük az 1. összetevőket. A keveréket ezután a 2. összetevőket tartalmazó oldattal granuláltuk. Szárítást és őrlést követően hozzákevertük a 3. összetevőket, majd Korsch Pharmapress 100-as készülék segítségével tablettákká sajtoltuk az anyagot.

|                          |              |               |
|--------------------------|--------------|---------------|
| Sajtolóbélyeg nagysága:  | 10 mm        | 5,5 x 10,5 mm |
| Tabletta tömege:         | 322 mg       | 150 mg        |
| Keménység:               | 9-10 kP      | 9-10 kP       |
| Szétesés (dezintegráció) |              |               |
| (tárcsák nélkül):        | 0,6-1,0 perc | 0,2-0,4 perc  |

### 4. példa

Elhúzódozó hatóanyagkibocsátású almokalant-tablettákat állítottunk elő oly módon, hogy összekevertünk 95 rész A-PSS-t, 40 rész 50 cP-os (hidroxipropil)-metil-cellulózt (HPMC), 160 rész 10.000 cP-os HPMC-t és 50 rész (hidroxipropil)-cellulózt (HPC), majd a keveréket 99,5 %-os etanollal granuláltuk. Szárítást követően a granulátumot megőröltük, majd nátrium-sztearil-fumarráttal kevertük össze, és végül tablettákká sajtoltuk az anyagot.

Referencia készítményt (III. referencia példa) oly módon állítottuk elő, hogy a szabad bázist (99,5 %-os) etanolban feloldottuk, és ezt az oldatot használtuk a száraz kötőanyagok granulálására, egyébként pedig az előállítás módja megegyezett a fent ismertetettel.

| Összetevő                                        | III. referencia |             |
|--------------------------------------------------|-----------------|-------------|
|                                                  | 4.példa         | példa       |
|                                                  | mg/tabletta     | mg/tabletta |
| 1. Almokalantnak megfelelő A-PSS                 | 50,0            | -           |
| Almokalant                                       | -               | 50,0        |
| 2. HPMC 50 cP (Metolose <sup>R</sup> 60SH50)     | 40,0            | 40,0        |
| 3. HPMC 10.000 cP (Methocel <sup>R</sup> E10MCR) | 160,0           | 160,0       |
| 4. HPC LF (Klucel <sup>R</sup> LF)               | 50,0            | 50,0        |
| 5. Etanol 99,5 %                                 | 261             | 235         |
| 6. Nátrium-sztearil-fumarát (Pruv <sup>R</sup> ) | 3,3             | 3,3         |

Összekevertük az 1-4. összetevőket. A keveréket ezután etanollal granuláltuk. Szárítást és őrlést követően a granulátumot összekevertük a 6. összetevővel.

A tablettákká történő sajtolást Korsch Pharmapress 100-as készülék segítségével végeztük, 11 mm-es kerek bélyeg felhasználásával. A tablettázógép a sajtolási erő regisztrálására alkalmas műszerrel volt ellátva.

|                         |        |         |
|-------------------------|--------|---------|
| Tabletta tömege:        | 348 mg | 303 mg  |
| Tabletta sajtolási erő: | 8,6 kN | 12,3 kN |
| Tabletta keménység:     | 5,5 kP | 3,7 kP  |

A szabad bázis felhasználásával készített tabletták kötődési tulajdonságai rosszabbak voltak.

Szagintenzitás

|                  | A-PSS tabletta<br>(4. példa)                    | Referencia<br>tabletták<br>(III.ref. példa) |
|------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Frissenkészített | +                                               | +++                                         |
|                  | (bizonyos, de nem<br>hagymára jellemző<br>szag) | (erős hagymaszag)                           |

A hatóanyagkibocsátás sebességének meghatározását 6 különböző tabletta esetében elvégeztük USP 2-es oldódást biztosító készülék segítségével, 100 fordulat perces lapátforgási sebességgel, oly módon, hogy a tablettát a lapát felett elhelyezett, nyugalomban lévő kosárba tettük, és oldó közegként 500 ml 6,8 pH-jú pufferoldatot használtunk, amelyet 37°C hőmérsékleten tartottunk.

|      | A-PSS tabletta<br>(4. példa) | Referencia<br>tabletta<br>(III.ref. példa) |
|------|------------------------------|--------------------------------------------|
|      | Kumulatív kibocsátás         | Kumulatív kibocsátás                       |
| órák | %                            | %                                          |
|      | átlag (min.-max.)            | átlag (min.-max.)                          |
| 2    | 15 (14-15)                   | 28 (28-29)                                 |
| 4    | 24 (23-25)                   | 43 (42-43)                                 |
| 6    | 34 (33-35)                   | 55 (54-56)                                 |
| 10   | 51 (48-52)                   | 74 (72-75)                                 |
| 24   | 91 (87-93)                   | 102 (100-105)                              |

### 5.példa

Elhúzódozó hatóanyagkibocsátású almokalant-tabletták állíthatók elő a megfelelő hatásereőségben és különböző hatóanyagleadási sebesség szerint.

A 4. példa egy 50 mg hatóanyagot tartalmazó készítményt ismertet. Az alábbiakban 10 mg-os és 100 mg-os tablettákra ismertetünk példákat.

|                                                  | 10 mg       | 100 mg   |
|--------------------------------------------------|-------------|----------|
|                                                  | 5a példa    | 5b példa |
| Összetevő                                        | mg/tabletta |          |
| 1. Almokalantnak megfelelő A-PSS                 | 10,0        | 100,0    |
| 2. Laktóz, porított                              | 100,0       | 40,0     |
| HPMC 50 cP (Metolose <sup>R</sup> 60SH50)        | 27,6        | 39,2     |
| HPMC 10.000 cP (Methocel <sup>R</sup> E10MCR)    | 110,4       | 146,4    |
| HPC LF (Klucel <sup>R</sup> LF)                  | 25,0        | -        |
| 3. Polietilén-glikol 20 M                        | 30,0        | -        |
| (Carbowax <sup>R</sup> 20 M)                     |             |          |
| Polietilén-glikol 6000                           | -           | 42,0     |
| (Carbowax <sup>R</sup> 20 M)                     |             |          |
| 4. Víz, tisztított                               | 70,0        | 98,1     |
| 5. Nátrium-sztearil-fumarát (Pruv <sup>R</sup> ) | 1,6         | 2,3      |

Az 1. és 2. összetevőket összekeverjük. Ezt követően a keveréket a 3. és 4. összetevőkből készített oldattal granuláljuk. Szárítás és őrlés után a granulátumot összekeverjük az 5. összetevővel. A tablettákká történő sajtolást Korsch Pharma-

press 100-as készüléssel végezzük. A tablettázógép a sajtolási erő regisztrálására alkalmas műszerrel van ellátva.

Sajtolóbélyeg nagysága

|                              |        |        |
|------------------------------|--------|--------|
| átmérő:                      | 10 mm  | 11 mm  |
| Tabletta tömege:             | 314 mg | 459 mg |
| Tabletta sajtolási erő (kN): | 11,0   | 11,4   |
| Tabletta keménység (kP):     | 8,2    | 5,4    |

A hatóanyagkibocsátás sebességének meghatározását 6 különböző tabletta esetében elvégeztük USP 2-es oldódást biztosító készülék segítségével, 100 fordulat perces lapátforgási sebességnél, oly módon, hogy a tablettát a lapát felett elhelyezett, nyugalomban lévő kosárba tettük, és oldó közegként 500 ml 6,8 pH-jú pufferoldatot használtunk, amelyet 37 °C hőmérsékleten tartottunk.

|      | 10 mg-os elhúzódo<br>hatóanyagleadású<br>(ER) tabletta<br>5a példa<br>kumulatív kibocsátás | 100 mg-os elhúzódo<br>hatóanyagleadású<br>(ER) tabletta<br>5b példa<br>kumulatív kibocsátás |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| órák | %                                                                                          | %                                                                                           |
|      | átlag (min.-max.)                                                                          | átlag (min.-max.)                                                                           |
| 2    | 27 (27-28)                                                                                 | 17 (17-18)                                                                                  |
| 3    | 44 (43-45)                                                                                 | 28 (26-29)                                                                                  |
| 6    | - - - - -                                                                                  | 37 (35-39)                                                                                  |
| 8    | 72 (70-75)                                                                                 | - - - - -                                                                                   |

|    |              |              |
|----|--------------|--------------|
| 10 | - - - - -    | 55 (52-60)   |
| 12 | 105 (96-109) | - - - - -    |
| 20 | - - - - -    | 91 (84-95)   |
| 24 | - - - - -    | 100 (99-101) |

# 6-7. példa

Szabályozott hatóanyagkibocsátású tablettákat állítottunk elő oly módon, hogy 54,3 rész aktív hatóanyagot, 30,0 rész mannitot, 154 rész HPMC 50 cP-t, 221 rész HPMC 10.000 cP-t, 37,5 rész HPC-t, 0,3 rész propil-gallátot olyan oldattal granuláltunk, amely 45 rész PEG 20.000-t (6. példa) vagy PVP K-25-t (7. példa) tartalmazott 105 rész vízben feloldva. A szárított granulátumot 2,7 rész nátrium-sztearil-fumaráttal sikosítottuk.

|                                                  | 6. példa    | 7. példa |
|--------------------------------------------------|-------------|----------|
| Összetevő                                        | mg/tabletta |          |
| 1. Almokalantnak megfelelő A-PSS                 | 30,0        | 30,0     |
| 2. Mannit, porított                              | 30,0        | 30,0     |
| 3. HPMC (Metolose <sup>R</sup> 60SH50)           | 154,0       | 154,0    |
| 4. HPMC (Methocel <sup>R</sup> E10MCR)           | 221,0       | 221,0    |
| 5. HPC (Klucel <sup>R</sup> LF)                  | 37,5        | 37,5     |
| 6. Propil-gallát                                 | 0,3         | 0,3      |
| 7. PEG (Carbowax <sup>R</sup> 20M)               | 45,0        | -        |
| PVP (Povidone <sup>R</sup> K-25)                 | -           | 45,0     |
| 8. Víz                                           | 105,0       | 105,0    |
| 9. Nátrium-sztearil-fumarát (Pruv <sup>R</sup> ) | 2,7         | 2,7      |

Az 1-6. összetevőket összekevertük, majd ezt a keveréket a 7. és 8. alkotórészekből készített oldattal granuláltuk. Szárítást követően a granulátumot összekevertük a 9. összetevővel.

A tablettákká történő sajtolást Korsch Pharmapress 100-as készülékkel végeztük, mely 11 mm-es kerek bélyeggel volt ellátva. A tablettázógép a sajtolási erő regisztrálására alkalmas műszert is tartalmazott.

|                           | 6. példa | 7. példa |
|---------------------------|----------|----------|
| Tabletta tömege:          | 545 mg   | 545 mg   |
| Sajtolási erő (kN):       | 20       | 19       |
| Tabletta keménysége (kP): | 7,7      | 12,2     |

A hatóanyagkibocsátás sebességének meghatározását USP 2-es oldódást biztosító készülék segítségével végeztük, 100 fordulat perces lapátforgási sebességnél, oly módon, hogy a tablettát a lapát felett elhelyezett, nyugalomban lévő kosárba tettük, és oldó közegként 500 ml 6,8 pH-jú pufferoldatot használtunk, amelyet 37°C hőmérsékleten tartottunk.

#### Kumulatív kibocsátás %

átlag (min.-max.)

|       | 6. példa   | 7. példa   |
|-------|------------|------------|
| 2 óra | 17 (17-18) | 18 (17-18) |
| 4 óra | 28 (28-29) | 28 (28-29) |

|        |            |            |
|--------|------------|------------|
| 6 óra  | 38 (38-39) | 38 (37-39) |
| 10 óra | 55 (54-56) | 54 (53-56) |
| 16 óra | 74 (73-76) | 73 (71-74) |

A példák azt mutatják, hogy a PEG 20.000 és a PVP K-25 egyaránt jól használható az eljárás során.

A példák alapján nyilvánvalóan látható, hogy az almokalant szabad bázis felhasználása gyógyszerkészítmények előállítása során - eltekintve a ragadós, viszkózus anyag nehéz kezelhetőségétől - olyan adagolási formák létrehozásához vezet, melyek stabilitása és íze, valamint műszaki tulajdonságai rosszabbak. Az almokalant polisztirol-szulfonát komplexének felhasználása a gyógyszerkészítmény előállításakor megkönnyíti a kezelhetőséget, és stabilabb, valamint jobb ízű adagolási formák előállítását biztosítja.

Jelenlegi ismereteink szerint a találmány szerinti eljárás legelőnyösebb kivitelezése a 6-7. példák szerinti gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozó eljárás.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Almokalant gyógyszerészeti adagolási formája, azzal j e l l e m e z v e , hogy az almokalant polisztirol-szulfonát komplex formájában található benne, adott esetben gyógyszerészeti segédanyagokkal keverve, és szájon át adható, szilárd adagolási formát jelent.

2. Az 1. igénypont szerinti adagolási forma, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerészeti segédanyagok egy hidrofíl matrixot tartalmaznak.

3. A 2. igénypont szerinti adagolási forma, azzal jellemezve, hogy a hidrofíl matrix (hidroxipropil)-metil-cellulóz.

4. A 3. igénypont szerinti adagolási forma, azzal jellemezve, hogy a (hidroxipropil)-metil-cellulóz mind kis, mind pedig nagy molekulatömegű (hidroxipropil)-metil-cellulózt tartalmaz.

5. Eljárás az 1. igénypont szerinti szilárd adagolási forma előállítására, azzal jellemezve, hogy

- a) az almokalantot polisztirol-szulfonsavval komplexszé reagáltatjuk;
- b) a komplexet összekeverjük megfelelő gyógyszerészeti segédanyagokkal, és bármely ismert eljárás szerint szájon át adható, szilárd adagolási formává alakítjuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,

hogy a gyógyszerészeti segédanyagok valamilyen hidrofil matrixot tartalmaznak.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott hidrofil matrix (hidroxi-propil)-metil-cellulóz.

A meghatalmazott

Ráthonyi Zoltán  
szabadalmi ügyvivő  
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzeti  
Szabadalmi Iroda tagja  
H-1061 Budapest, Dacs utca 10.  
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

rajz melléklet  
Veszteg Csilla