KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

OAGULÁCIÓT ÉS VÉRLEMEZKE-MŰKÖDÉST GÁTLÓ HATÓANYAGOKAT KIS DÓZISBAN TARTALMAZÓ ORÁLIS ADAGOLÁSÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

E.I. Du Pont De Nemours and Company, Wilmington, DE, USA

A nemzetközi bejelentés napja: 1990. szeptember 5.

A Nemzetközi közzététel száma: WO 91/04031

02708

K I V O N A T

Gyógyszerkészítmények, amelyek megfelelő gyógyszerészeti vivő- vagy hordozóanyagot és hatóanyagkombinációt tartalmaznak, amely egy orális antikoagulánsból és egy vérlemezke gátló hatóanyagból áll, a hatóanyagok olyan tömegarányban vannak a készítményben, amellyel gyógyhatás érhető el a mellékhatások egyidejű minimálisra csökkentésével.

A készítmény orális antikoagulánsként előnyösen warfarint és vérlemezke gátló hatóanyagként előnyösen acetil-szalicilsavat tartalmaz.

Képviselő: DANUBIA Kft.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

62488

NSZO: A61K45/06

KOAGULÁCIÓT ÉS VÉRLEMEZKE-MŰKÖDÉST GÁTLÓ HATÓANYAGOKAT KIS DÓZISBAN TARTALMAZÓ ORÁLIS ADAGOLÁSÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

~~E.I.~~ Du Pont ~~De Nemours and Company~~, Wilmington, ~~DE~~, ~~USA~~

~~A nemzetközi~~ bejelentés napja: 1990. szeptember 5.

Elsőbbsége: 1989. 09. 18. (408,394) USA

Nemzetközi bejelentés száma: PCT/US90/04950

Nemzetközi közzététel száma: WO 91/04031

Feltalálók:

ADDICKS, William Joseph, Hockessin DE, USA,

MOLLICA, Joseph A, Greenville, DE, USA,

SLATKO Gary, Chadds Fords, PA, USA

~~74618-1739~~ BÉ

A találmány tárgya koagulációt és vérlemezke-működést gátló hatóanyagokat kis dózisban tartalmazó, orális adagolású gyógyszerkészítmények. A találmány olyan kombinációs készítményekre vonatkozik, amelyek kis dózisban egyetlen adagolásra alkalmas kiszerelési egységben tartalmazak orális antaikoagulánsokat, például warfarint, és kis dózisban vérlemezke funkciót gátló (például aggregációt, adhéziót gátló) hatóanyagot, például nem szteroid gyulladásgátló szereket, előnyösen aszpirint. A találmány vonatkozik továbbá ezen kis dózisú kombinációs készítményeknek az első és visszatérő szívinfarktus vagy az első vagy visszatérő szélütés megelőzésére és/vagy kezelésére szolgáló eljárásokra is.

A közelmúltban haladás történt azoknak a patogén tényezőknek a megértésében, amelyek akut koronaér ischemiás szindrómák, így instabil angina, szívinfarktus és ischémiás hirtelen halál okozói, valamint azon agyi érrendszeri ischémiás szindrómák, például múló ischémiás rohamok és szélütés, okozói. Bebizonyosodott, hogy különösen két vegyület rendkívül fontos szerepet játszik ezen szindrómák megelőzésében és/vagy kezelésében, nevezetesen az acetil-szalicinsav, amelyet a továbbiakban aszpirinnek vagy ASA-nak nevezünk, és a warfarin. A közelmúltban vált ismertté két véletlenszerűen lefolytatott, placebóval ellenőrzött, kettős vak kisérlet eredménye, amely szerint instrabil anginát kezeltek nagy dózisban aszpirinnel. A kisérlet bebizonyította a nagy dózisú aszpirin alkalmazásainak előnyét trombózis ellenes terápiában (lásd Lewis és munkatársai, "Protective Effects of Aspirin Against Acute Myocardial Infarction and Death in Men with Aspirin").

A közelmúltban elvégzett néhány vizsgálat összesített eredményéből arra a következtetésre juthatunk, hogy a hosszú ideig tartó, magas dózisú orális antikoaguláns terápiával mintegy 20 %-kal csökkenthető a szívinfarktus visszatérési aránya (lásd New England Journal Of Medicine, 309, 396 (1983) és Cairnes és munkatársai, "Aspirin, Sulfinpyrazone or Both in Unstable Angina: Results of a Canadian Multicenter Trial", New England Journal of Medicine, 313: 1369, (1985). [lásd Fluster és munkatársai, (1988) Perspective, "Insights into the Pathogenesis of Acute Ischemic Syndromes", 77, 6. szám, 1213-1220. oldal].

Mivel a jelenleg kapható gyógyszerkészítmények csak egy hatással rendelkeznek, vagy a vérlemezke funkciót vagy a vérrögképződést gátolják, egy olyan kombinált szer alkalmazása, amely mind a vérlemezke aggregációra/adhézióra és a vérrögképződésre egyidejűleg hatnak, potenciális előnnyel rendelkezik, amennyiben jobb határú kisebb dózisoknál, mint az egyes szerek külön-külön. Mivel az aszpirin képes megelőzni szív-koszorúér által okozott ischémiás szívrohamokat, valamint az orális antikoagulánsok képesek védelmet nyújtani mind az ischémiás szívrohamok, mind az azt követő agyembólia ellen, a kis dózisú kombináció nyújthatja a legjobb általános védelmet [Fluster, v., Halperin, J.L., (1989) The New england Journal of Medicine, 1989. február 9, 392-394. oldal]

A warfarin és az aszpirin nagy dózisban történő egyidejű alkalmazása rendszerint viszonylag kontradindikált. Az elterjedt gyakorlat szerint az orvosok ezeket a hatóanyagokat vagy-vagy alapon alkalmazzák. Ez a gyakorlat főként annak köszön-

hető, hogy az orvosi szakirodalomban beszámolnak a két hatóanyag nagy dózisban történő alkalmazása esetén bekövetkezett nemkívánatos klinikai és farmakológiai kölcsönhatásokról. Klinikai szempontból az aszpirinnel az a hajlama, hogy nagy dózisban a gyomor nyálkahártya eróziót és fekélyesedést okoz, orális antikoagulánssal (warfarin) együtt adagolva vezetett egy túlzott gyomor-bélrendszeri (GI) vérzéshez a nagy dózisú kombináció után. Erről az eseményről számos helyen beszámolt a szakirodalom. Farmakológiai szempontból az aszpirin nagy dózisban szintén szinergens hatású warfarinnal együtt és adott dózisú warfarin esetén növeli a protrombin időt a kisérleti meghatározásban. Az akut szív-koszorúér szindrómák vizsgálatában a közelmúltban bekövetkezett haladás és azon egyéni előnyös hatások felismerése következtében, amelyet az aszpirin és a warfarin eredményez ezen szindrómák kezelésében és/vagy megelőzésében, szükség van egy olyan kombinált termékre, amelyben egy orális antikoaguláns, például warfarin, és egy vérlemezke funkció gátló szer, például aszpirin vagy egy más, nem szteroid gyulladásgátló szer alacsony dózisban van jelen. A kombináció lehetővé teszi olyan dózisok alkalmazását, amelyek a jelenleg az orvosi szakirodalomban gyógyhatásúként elfogadott dózis alatt vannak, más szavakkal olyan dózisokét, amelyeknél a két hatóanyag előnyös hatásai jobban érvényesülnek, mind azok a dózissal kapcsolatos mellékhatások, amelyek a két hatóanyag jelenleg elfogadott nagy dózisban történő együttes adagolásával járnak.

A találmány olyan gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek egy orális antikoagulánst, például warfarint, és egy

vérlemezke inhibitort, például egy nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagot (NSAID) tartalmaznak, és különösen olyan készítményre, amelyben a nem szteroid gyulladásgátló hatóanyag aszpirin. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények a két hatóanyag komponenst alacsony dózisban tartalmazó kombinációs termékek. Találmányunk vonatkozik olyan gyógyszerkészítményekre is, amelyek alacsony dózisban warfarint és egy vérlemezke gátló hatóanyagot, például tiklopidint vagy egyéb hatóanyagot, például tromboxánt receptor antagonistát vagy tromboxán szintetáz inhibitor vegyületet tartalmaznak. A találmányunk vonatkozik egy alkalmazási eljárásra is, amelyben a találmány szerinti gyógyszerkészítményeket első vagy visszatérő szívinfarktus vagy első vagy visszatérő szélütés megelőzésére és/vagy kezelésére használjuk emlősöknél.

A találmányunk olyan kombinált gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek 0,5-10 mg warfarint és 100-500 mg aszpirint tartalmaznak hatóanyagban kifejezve. A "warfarin" nevet használjuk mind kristályos warfarin, mind amorf warfarin nátriumsó és származékai esetén. Előnyösek azok a készítmények, amelyek 1-7,5 mg warfarint és 20-325 mg aszpirint tartalmaznak tiszta hatóanyagban kifejezve. A találmány szerinti legelőnyösebb készítményekben 1-5 mg warfarin és 40-162,5 mg aszpirin van hatóanyagban kifejezve.

Bár a találmányunk értelmében a legelőnyösebb vérlemezke inhibitor az aszpirin, egyéb aszpirintől eltérő, nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagok is használhatók a találmány szerinti készítményekhez, amelyek gátolják a vérlemezke funkciót. Ilyenek például az ibuprofen, naproxen, slindac, indomethacin,

mefenamate, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazone és a piroxicam, amelyeket warfarinnal ugyancsak kombinálhatunk. A találmány szerinti nem aszpirint, hanem más nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagot tartalmazó készítmények közül megemlítjük azokat, amelyek warfarint és piroxicamot tartalmaznak, mivel a piroxicamnak vérlemezke gátló hatása van napi egyszeri dózisban. A piroxicam kereskedelmi forgalomban beszerezhető például a Pfizer cégtől Feldene márkanéven. A piroxicamot és warfarint tartalmazó kombinált készítmények előnyösen 0,5-10 mg warfarint és 5-50 mg piroxicamot tartalmaznak tiszta hatóanyagban kifejezve. Előnyösek azok a készítmények, amelyek 1-7,5 mg warfarint és 10-40 mg piroxicamot tartalmaznak hatóanyagban kifejezve. Legelőnyösebbek az olyan készítmények, amelyekben 1-5 mg warfarin és 10-20 mg piroxicam van hatóanyagban kifejezve.

Találmányunk vonatkozik az olyan kombinált készítményekre is, amelyek warfarint és különböző NSAID hatóanyagokat tartalmaznak, ezek közül a következőket említjük:

indomethacin	warfarin
20-100 mg	0,5-10 mg
naproxen	warfarin
20-100 mg	0,5-10 mg
droxicam	warfarin
20-100 mg	0,5-10 mg
diclofenac	warfarin
20-100 mg	0,5-10 mg
sulfinpyrazone	warfarin
20-100 mg	0,5-10 mg

A fent említett nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagok még előnyösebben 25-90 mg mennyiségben vannak ezekben a készítményekben 1-7,5 mg warfarin mellett. A legelőnyösebbek azok a warfarint és aszpirintól eltérő nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagot tartalmazó készítmények, amelyekben az NSAID hatóanyag tartalom 25-75 mg, a warfarin mennyisége 1-5 mg.

A találmányunk vonatkozik olyan kombinált készítményekre is, amelyek warfarin mellett más vérlemezke inhibitort vagy tromboxán inhibitort, például ticlopidint tartalmaznak. A vérlemezke inhibitorok, például ticlopidin, nem mutatnak olyan gyomor-bélrendszeri irritációt, amely az aszpirin és egyéb nem szteroid gyulladásgátló szereknél előfordulhat, és ezért alkalmasabb lehet olyan egyéneknél, akiknél gyomor-bélrendszeri problémák, például fekélyesedés, már korábban felléptek. Az ilyen kombinált készítmény hasznos lehet olyan betegek esetén is, akik aszpirinre vagy a többi nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagokra különösen érzékenyek. A ticlopidin és warfarin kombinált készítményekben előnyösen 0,5-10 mg warfarin és 100-750 mg ticlopidin van tiszta hatóanyagban számítva. Még előnyösebbek azok a kombinációs készítmények, amelyek 1-7,5 mg warfarint és 200-600 mg ticlopidint tartalmaznak hatóanyagban számítva. A legelőnyösebbek azok a készítmények, amelyek 1-5 mg warfarint és 250-500 mg ticlopidint tartalmaznak hatóanyagban számítva.

A találmányunk szerinti készítményekben alkalmazhatunk egyéb vérlemezke aggregáció vagy adhézió gátló hatóanyagot, például tromboxán-A_2 receptor antagonistát vagy tromboxán-A_2 szintetáz inhibitorokat.

A találmányunk szerinti kombinációs készítményeket bármely adagolásra alkalmas kiszerelési egységben előállíthatjuk, például tabletták formájában, amelyek lehetnek egyedi vagy többrétegű tabletták, azon kívül kapszulák, folyadékok vagy kúpok formájában is előállíthatjuk ezeket. Előnyösek a tabletták és a kapszulák. Az ilyen adagolásra alkalmas kiszerelési egységeket ismert módon állítjuk elő, az eljárások megtalálhatók többek között a szakterület egyik alapösszefoglaló művében, lásd Remington's Pharmaceutical Sciences, (1985), 17. kiadás, Osol.

A találmány szerinti készítmény két előnyös vegyületének, a warfarinnak és az aszpirinnek a tulajdonságai következtében fennál az a potenciális lehetőség, hogy a warfarin és az aszpirin egyetlen kiszerelési egységben formálva kémiai kölcsönhatásba lép egymással. Ezt a feltételezést igazolják az összeférhetőségi vizsgálatok eredményei, amelynél aszpirint és nátrium-warfarint bensőségesen összekevertünk, 1 rész nátrium-warfarinhoz 80 rész aszpirint keverve, oly módon, hogy az elegyet szobahőmérsékleten, 60 °C-on vagy 6458 lx fénymegvilágítás alatt tároltuk. Az eredményeket a hatóanyagtartalom átlagos százalékában (± s.d.) fejezzük ki és az I. táblázatban tüntetjük fel.

I. táblázat
Aszpirin és szilárd nátrium-warfarin stabilitása egy hét után

Körülmények	aszpirin-tartalom az aszpirin önmagában történő adagolása után		aszpirin-tartalom az aszpirin nátrium-warfarinnal való összekeverése után*		nátrium-warfarin tartalom a nátrium-warfarin aszpirinnel történő összekeverése után	
szobahőmérsékleten (22 °C)	101,1	(0,5)	100,5	(0,5)	99,6	(1,8)
60 °C	99,8	(1,6)	76,6	(2,9)	72,8	(3,31)
6458 lx	100,9	(1,0)	94,1	(2,7)	88,8	(9,5)

* = 1 rész nátrium-warfarint 1 rész aszpirinnel keverünk össze

Ez az oka annak, hogy a találmány szerint a készítményt előnyösen úgy formáljuk, hogy a warfarin és az aszpirin közötti fizikai érintkezést a minimális csökkentjük. Az warfarin és az aszpirin komponens érintkezésének minimálisra csökkentése érdekében a találmány értelmében eljárhatunk úgy, hogy olyan kombinált terméket állítunk elő, amelyben az aszpirint komponens bélben oldódó bevonattal látjuk el. Az aszpirin ilyen bevonásával nem csak azt érhetjük el, hogy a két hatóanyag közötti érintkezés minimálisra csökken, hanem azt is, hogy az aszpirin leadás a gyomor-bélrendszerben oly módon történik, hogy az aszpirint a készítmény nem adja le a gyomorban, hanem csak a bélben. Az ilyen készítménynek az is az előnye, hogy csökken a aszpirinnel kapcsolatos gyomor-bélrendszerre gyakorolt mellékhatás is, mivel az aszpirin nemcsak kis dózisban van jelen, hanem bélben oldódó bevonattal is el van látva, ezáltal a gyomor-bélrendszernek az alsó részében történik a hatóanyagleadás.

A találmányunk szerinti készítményt úgy is előállíthatjuk, hogy olyan aszpirint alkalmazunk, amely késleltetett hatóanyagleadást okozó bevonattal van ellátva, ezáltal a gyomor-bélrendszerben késleltetett hatóanyagleadás történik, és biztosított a warfarin és az aszpirin fizikai érintkezésének a minimálisra csökkentése is. A késleltetett hatóanyagleadású aszpirint ezen kívül elláthatjuk egy bélben oldódó bevonattal is, ily módon az aszpirin leadása csak a bélben következik be.

Úgy is eljárhatunk, hogy olyan kombinációs terméket állítunk elő, amelyben az aszpirin komponenst egy késleltetett és/vagy bélben oldódó hatóanyagleadást biztosító polimerrel vonjuk be, és a warfarin részecskékek vagy granulátumokat ugyancsak bevonjuk egy polimerrel, például egy kis viszkozitású hidroxi-propil-metil-cellulózzal (HPMC) vagy egyéb alkalmas ismert anyaggal, annak érdekében, hogy a hatóanyagokat még jobban elkülönítsük. A warfarint alkalmazhatjuk száraz granulátum formájában, amikor megfelelő vivőanyagokat is tartalmaz, és eljárhatunk úgy, hogy ezt a granulátumot vonjuk be HPMC-vel. A warfarin komponens bevonásával az aszpirinnel történő kölcsönhatás további megakadályozását érjük el.

A találmány szerinti készítmények adagolásra alkalmas kiszerelési egységeit abban az esetben, amikor az aszpirin komponens bélben felszívódó bevonatot tartalmaz, elkészíthetjük tabletták formájában, oly módon, hogy a bélben oldódó bevonatot tartalmazó aszpirint és a warfarint összekeverjük, majd tablettává préseljük, vagy eljárhatunk úgy, hogy a bélben oldódó bevonattal ellátott aszpirint egy tablettaréteggé pré-

seljük, a warfarint egy további réteggé préseljük. Adott esetben a két réteg jobb elválasztása érdekében egy vagy több placebó réteget is alkalmazhatunk oly módon, hogy a placebó réteg a warfarin és az aszpirin réteg között helyezkedjék el.

A találmány szerinti készítmény adagolásra alkalmas más kiszerelési egységei közül megemlítjük a kapszulákat, ahol az aszpirin komponenst tablettává préseljük vagy előnyösen az aszpirin komponenst mikrotabletták, részecskék, granulátumok vagy non-pareil formában szerepel, és ezt látjuk el azután bélben oldódó bevonattal. Ezeket a bélben oldódó bevonattal ellátott mikrotablettákat, részecskéket, granulátumokat vagy non-pareil formákat azután kapszulába helyezzük vagy kapszulává préseljük a warfarin granulátumokkal együtt. Fordítva úgy is eljárhatunk, hogy a warfarin komponenst alakítjuk tablettává vagy mikrotablettává és ezt helyezzük kapszulába egy porkeverékkel együtt, amely bélben oldódó vagy késleltetett hatóanyagleadást biztosító bevonattal ellátott aszpirin részecskékből, granulátumokból vagy non-pareil formájú aszpirinből áll.

A találmány szerinti készítmény lehet késleltetett hatóanyagleadású készítmény is, amelyben az aszpirint oly módon formáljuk, hogy az 3-12 óra alatt szabaduljon fel. Az aszpirint úgy is formálhatjuk, hogy 3-12 óra alatt és csak a bélben szívódjék fel.

A találmány szerinti készítmények a hatóanyagokon kívül megfelelő vivőanyagokat is tartalmazhatnak, amelyek közül példaként a következőket említjük: kenőanyagok, például magnézium-sztearát, sztearinsav, nátrium-sztearin-fumarát és kemé-

nyített növényi olaj; hígítóanyagok, például laktóz, mikrokristályos cellulóz, dextróz, keményítő és dikálcium-foszfát; csúszást elősegítő szerek, például kolloid szilicium-dioxid; szétesést elősegítő szerek, például nátrium-keményítő-glikolát. Ezeknek a segédanyagoknak az alkalmazása szakember számára jól ismert.

Találmányunkat a következőkben példákkal illusztráljuk. A példákban néhány warfarin és aszpirin tartalmú kombinációs terméket mutatunk be. A példák kizárólag találmányunk illusztrálására szolgálnak, magától értetődik, hogy a szakember ezek nyilvánvaló módosítását el tudja végezni.

I. Azonnali aszpirinleadás a bélben

1. Bélben oldódó bevonattal ellátott aszpirin–nátrium-warfarin

A következő eljárással olyan terméket állíthatunk elő, amelynél a hatóanyagleadás közvetlenül a bélben történik meg, azonnal, és amelyben a nátrium-warfarin és az aszpirin fizikailag el van különítve.

A) Bélben oldódó bevonattal ellátott aszpirin és nátrium-warfarin összekeverése

Aszpirin részecskéket, granulátumokat vagy non-pareil formájú aszpirint bélben oldódó bevonattal látunk el, oly módon, hogy bevonatként oldószer alapú vagy víz alapú bélben oldódó polimert használunk fluidágyas eljárással, bevonóüstöt alkalmazó eljárással, szilárd bevonó eljárással vagy egyéb ismert eljárással. A bélben oldódó alkalmazható bevonatok

közül példaként megemlítjük a cellulóz-acetát-ftalátot (Aquateric^{R}, FMC Corp.) és különböző metakrilsav-kopolimereket (Eudragit^{R} L30D, Eudragit^{R} L és/vagy Eudragit^{R} S, a Röhm Pharma terméke), valamint alkalmazhatunk egyéb ismert bélben oldódó bevonóanyagot is. Az Eudragit^{R} L30D-t alkalmazhatjuk önmagában vagy Eudragit^{R} NE30D-vel kombinálva (ezt utóbbi a Röhm Pharma. cég metakrilát-észter kopolimerje). Azokban az esetekben, amelyekben a bevonóeljárást víz alapú oldószerrel végezzük, alkalmazhatunk egy vékony hidroxi-propil-metil-cellulóz alsó bevonóréteget is. A bevonórétegek arra szolgálnak, hogy az aszpirin és a nátrium-warfarin érintkezését az adagolásra alkalmas készítményben minimálisra csökkentsék. Ezen kívül biztosítják az aszpirinledást a bélben. Ezeket a bevont részecskéket, granulátumokat vagy non-pareil formákat azután összekeverjük a nátrium-warfarinnal és a megfelelő segédanyagokkal és az elegyet ezt követően tablettázzuk vagy kapszulázzuk. A következőkben bemutatunk egy ilyen tipusú készítményt.

1. példa

Bélben oldódó bevonattal ellátott aszpirin és nátrium-warfarin keveréke

Komponens	Mennyiség mg-ban a kiszerelési egyégben
9-25 tömeg% Eudragit L30D-vel bevont aszpirin	549,45-666,66 (500 mg hatóanyag)
nátrium-warfarin	1,0
mikrokristályos cellulóz	82,74-199,95
nátrium-keményítő glikolát	32,0
kolloid szilicium-dioxid	1,6
nátrium-sztearil-fumarát	16,0
összesen	800,0 mg-ig

A komponensek lemérése előtt azokat megfelelő szitán szükség esetén átengedjük. Ezután lemérjük a komponenseket és a nátrium-warfarint a kolloid szilicium-dioxiddal, nátrium-keményítő-glikoláttal és a mikrokristályos cellulóz felével egy kétkagylós keverőben mintegy 15 percig összekeverjük. Ezután hozzáadjuk a nátrium-sztearil-fumarát egyik felét és az elegyet mintegy 3 percig keverjük. A keveréket 12,7 mm-es lapos bélyegzővel szárazon granuláljuk és megőröljük. Az aszpirint hozzáadjuk a megmaradt mikrokristályos cellulózhoz és az elegyet 15 percig keverjük. Ezt a keveréket hozzáadjuk a nátrium-warfarin granulátumhoz és mintegy 7 percig keverjük. Az elegyhez hozzáadjuk a megmaradt nátrium-sztearil-fumarátot és mintegy 3 percig keverjük, majd tablettává préseljük. Megjegyezzük, hogy ebben a készítményben a mikrokristályos cellulóz mennyiségét oly módon választjuk meg, hogy az adagolásra alkalmas kiszerelési egység összes tömege 800,0 mg legyen.

2. példa

Bélben oldódó bevonattal ellátott aszpirin és nátrium-warfarin keveréke

Komponens	Mennyiség mg-ban a kiszerelési egységben
9,4 tömeg% Eudragit L30D-vel bevont aszpirin (2 tömeg% hidroxi-propil-metil-cellulóz alsó bevonóréteg)	180,50 (160 mg hatóanyag)
keményítő	100,16
nátrium-warfarin	1,0
mikrokristályos cellulóz	196,0
nátrium-keményítő-glikolát	20,0
kolloid szilicium-dioxid	1,0
magnézium-sztearát	1,25
összesen	500,0 mg-ig

A komponensek lemérése előtt azokat szükség esetén megfelelő rostán átengedjük. Ezután lemérjük a komponenseket és összekeverjük a nátrium-warfarint a kolloid szilicium-dioxiddal, keményítővel, a nátrium-keményítő-glikoláttal és a mikrokristályos cellulóz felével. A keverést kétkagylójú keverőben mintegy 15 percig végezzük. Ezután hozzáadjuk a magnézium-sztearát felét és az elegyet 3 percig keverjük. Ezt a keveréket 12,7 mm-es lapos bélyegzővel granuláljuk és aprítjuk. Az aszpirint hozzáadjuk a megmaradt mikrokristályos cellulózhoz és mintegy 15 percig keverjük. Ezt a keveréket hozzáadjuk a nátrium-warfarin granulátumhoz és mintegy 7 percig keverjük.

Ezután az elegyhez hozzáadjuk a megmaradt magnézium-sztearátot, mintegy 3 percig keverjük, majd tablettává préseljük vagy kapszulákba töltjük.

Ugyanilyen összetétellel és eljárással 7/16 inches (177,8/406,4) tablettákat is készítünk, amelyek keménysége 8-10 Strong-Cobb egység (SCU). A két hatóanyagra kioldódási vizsgálatokat végeztünk. A bélben oldódó bevonattal ellátott aszpirin tablettákra és a nátrium-warfarin tablettákra vonatkozó kioldódási vizsgálatoknak megfelelően a gyógyszerkönyv előírásai szerint (lásd United States Pharmacopeia/National Formula, USP/NF, XVII). Aszpirin esetén a kioldódást úgy végeztük, hogy tablettákat helyeztünk 100 ford/perc sebességgel forgó kosarakba. Az oldáshoz 750 ml 0,1 n HCl-t (37 °C-on) alkalmaztunk a vizsgálat első két órájában, majd a fennmaradó időben 250 ml 0,2 n trinátrium-foszfátot alkalmaztunk pH=6,8 eléréséhez. Az elemzéseket reverz fázisú nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással (HPLC) végeztük. Az aszpirin kioldódási vizsgálat eredményeit a II. táblázatban tüntetjük fel.

II. táblázat

Aszpirin kioldódás a 2. példa szerint előállított tablettákból

Idő (perc)	pH	átlag (n=3) kioldódott anyag %-ban
60	1,0	0,7
120	1,0	1,6
180	6,8	100,3
210	6,8	100,7

A tabletták tehát megfelelnek az USP/NF XVII-ben a bélben felszívódó aszpirin tablettákra meghatározott kritériumoknak (120 perc elteltével pH=1,2-nál kevesebb mint 10 % aszpirinleadás és 90 perc után pH=6,8-nál több mint 80 % aszpirinleadás tapasztalható).

A nátrium-warfarin kioldódását úgy vizsgáltuk, hogy a tablettákat 900 ml pH=7,5-ös 37 °C-on tartott foszfátpufferba helyeztük 50 ford/perc-cel forgó kereket használva. Három tabletta vizsgálatakor az átlagos nátrium-warfarin leadás 30 perc alatt 91,3 % volt, és ez megfelel az USP/NF XVII-ben megadottaknak (nem kevesebb, mint 80 % hatóanyagleadás 30 perc alatt).

B) Bélben oldódó bevonattal ellátott aszpirin többrétegű tablettává préselve

Ezzel a módszerrel nagymértékben csökkenthetjük a hatóanyag érintkező felületét. Aszpirin részecskéket, granulátumokat vagy non-pareil terméket először bélben oldódó bevonattal látunk el a I-1A. példa szerint. A bélben oldódó bevonattal ellátott aszpirint megfelelő segédanyagokkal összekeverjük és a nátrium-warfarint szárazon granuláljuk ugyanazokkal a segédanyagokkal. Az aszpirinkeveréket azután préseljük és a nátrium-warfarinból azután erre a rétegre egy következő réteget préselünk. Ezt a két hatóanyagréteget adott esetben egy további placebó réteggel még jobban elkülöníthetjük. A következőkben bemutatunk egy példát erre az eljárásra.

3. példa

Bélben oldódó bevonattal ellátott aszpirin / nátrium-warfarin többrétegű tablettában

Komponens	mennyiség mg per kiszerelési egység
9-25 tömeg% Eudragit L30D-vel bevont aszpirin	43,96-53,33 (40,0 mg hatóanyag)
nátrium-warfarin	5,0
laktóz	324,62-333,99
nátrium-sztearil-fumarát	8,0
tapióka-keményítő, előzselatinizálva	9,05
összesen	400,0 mg

A komponenseket mérés előtt szükség esetén megfelelő szitán vezetjük át. Ezután lemérjük a komponenseket és összekeverjük a nátrium-warfarint a tapióka-keményítő felével és a laktózzal. A keverést kétkagylós keverőben végezzük mintegy 15 percig. Ezután hozzáadjuk a nátrium-sztearil-fumarát 1/4-ét és az elegyet mintegy 3 percig keverjük. Ezt a keveréket 12,7 mm-es lapos bélyegzővel granuláljuk és aprítjuk. Hozzáadjuk a nátrium-sztearil-fumarát 1/4-ét és az elegyet mintegy 3 percig keverjük. Az aszpirint kétkagylós keverőben mintegy 10 percig összekeverjük a megmaradt laktózzal és tapióka-keményítővel. Ezután hozzaádjuk a megmaradt nátrium-sztearil-fumarátot és az elegyet mintegy 3 percig keverjük. Többrétegű tablettázógéppel, például a Thomas Engineering cég Manesty Layer Press gépével, először az aszpirin elegyet préseljük, majd a nátrium-warfarin granulátumot, és így kétrétegű tablettát állítunk elő. Megjegyezzük, hogy a készítményben annyi laktózt alkalmazunk, hogy a kiszerelési egység összes tömege 400,0 mg legyen.

C) Bélben oldódó bevonattal ellátott aszpirin tabletta kapszulában

Aszpirin tablettát vagy aszpirin mikrotablettát állítunk elő, amelyet bélben oldódó bevonattal látunk el és nátrium-warfarin granulátummal együtt kapszulába helyezünk. A következőkben egy ilyen készítmény előállítását mutatjuk be.

4. példa

Bélben oldódó bevonattal ellátott aszpirin tabletta / nátrium-warfarin keverék kapszulázva

Komponens	mennyiség mg per kiszerelési egység
aszpirin	40,0
Eudragit L30D	24,0
nátrium-warfarin	1,0
laktóz	106,5
mikrokristályos cellulóz	39,0
dikálcium-foszfát	184,5
kroszkarmellóz nátrium	16,0
kolloid szilicium-dioxid	1,0
keményített növényi olaj	12,0
összesen	424,0 mg

A komponenseket mérés előtt szükség esetén megfelelő szitán vezetjük át. Ezután lemérjük a komponenseket és az aszpirin összekeverjük a laktózzal, mikrokristályos cellulózzal és a kolloid szilicium-dioxid felével, valamint a kroszkarmellóz nátriummal 15 percig, kétkagylós keverőben. Hozzáadjuk a keményített növényi olaj felét és az elegyet mintegy 5 percig keverjük. Ezt az elegyet tablettává préseljük és a tablettát Eutragit L30D-vel ismert eljárással bevonjuk. A nátrium-warfarint összekeverjük az dikalcium-foszfáttal és a megmaradt kolloid szilicium-dioxiddal és kriszkarmellóz-nátriummal 15 percig. Hozzáadjuk a keményített növényi olaj 1/4-ét és az elegyet 5 percig keverjük. A keveréket 12,7 mm-es lapos felületű bélyegzővel granuláljuk és aprítjuk. Hozzáadjuk a megmaradt

keményített növényi olajat és az elegyet mintegy 5 percig keverjük. A keveréket kapszulázzuk kapszulatöltő gép segítségével, például a Soteco USA, Inc. cég Zanasi AZ5 nevű gépével oly módon, hogy 200 mg nátrium-warfarin granulátumot és egy aszpirintablettát helyezünk minden kapszulába.

5. példa

Nátrium-warfarin tabletta / bélben oldódó bevonattal ellátott aszpirin keverék kapszulázva

Komponens	mennyiség mg per kiszerelési egység
9-25 tömeg% Eudragit L30D-vel bevont aszpirin	82,42-100,0 (75 mg hatóanyag)
nátrium-warfarin	10,0
laktóz	57,5-75,08
mikrokristályos cellulóz	20,0
nátrium-keményítő glikolát	8,0
kolloid szilicium-dioxid	0,5
nátrium-sztearil-fumarát	4,0
összesen	200,0 mg

A komponenseket mérés előtt szükség esetén megfelelő szitán átengedjük. Lemérjük a komponenseket, az aszpirint összekeverjük a laktóz felével, a nátrium-keményítő glikoláttal és a kolloid szilicium-dioxiddal mintegy 15 percig kétkagylós keverőben. Hozzáadjuk a nátrium-sztearil-fumarát felét és az ele-

gyet mintegy 5 percig keverjük. A nátrium-warfarinhoz hozzáadjuk a mikrokristályos cellulózt és a megmaradt laktóz, a nátrium-keményítő-glikolátot és a kolloid szilicium-dioxidot, és az elegyet mintegy 15 percig keverjük. Hozzáadjuk a nátrium-sztearil-fumarát 1/4-ét és az elegyet mintegy 4 percig keverjük. Ezt a keveréket 12,7 mm-es lapos felületetű bélyegzővel granuláljuk és aprítjuk. Hozzáadjuk a megmaradt nátrium-sztearil-fumarátot és mintegy 4 percig keverjük. A nátrium-warfarin granulátumot ezután tablettává préseljük. Ezt a készítményt kapszulatöltő gép segítségével, például Zanasi AZ5-tel kapszulázzuk, oly módon, hogy egy tablettát a kiszerelési egységgel egyenlő mennyiségű aszpirin granulátummal együt kapszulába helyezünk. Megjegyezzük, hogy a laktóz mennyiségét úgy választjuk meg, hogy a kiszerelési egység összes tömege 200 mg legyen.

II. <u>Késleltetett aszpirinleadás</u>

1. Késleltetett hatóanyagleadású aszpirin részecskék / nátrium-warfarin

A készítményt úgy állítjuk elő, hogy aszpirin mikrotablettákat, részecskéket, granulátumokat vagy non-pareil formát hatóanyagleadást késleltető bevonattal látunk el, alkalmazhatunk például metakrilát-észter kopolimereket (Eudragit^{R} NE30D, Eudragit^{R} RS30D és/vagy Eudragit^{R} RL30D, Eudragit^{R} L és/vagy Eudragit^{R} RS, valamennyi a Röhm Pharma cég terméke), vagy szerves alapú etil-cellulózt, vizes alapú etil-cellulózt (Aquacoat, FMC Corp.; Surelease, a Colorcon cég terméke) vagy egyéb megfelelő ismert anyagot, amely 3-12 órán keresztül kés-

lelteti a hatóanyagleadást. Ezeket a bevont részecskéket tovább bevonhatjuk egy alacsony viszkozitású hidroxi-propil-metil-cellulóz réteggel, annak érdekében, hogy a hatóanyagleadást késleltető réteg repedését meggátoljuk a préselés során. Ezeket a mikrotablettákat, részecskéket, granulátumokat vagy non-pareil részecskéket adott esetben egy további bélben oldódó bevonattal láthatjuk el, ehhez bélben felszívódó polimert, például Aquateric^R, Eudragit^R L30D vagy Eudragit^R L és/vagy Eudragit^R S-t használunk, annak érdekében, hogy a késleltetett hatóanyagleadás csak a bélben történjék meg. Úgy is eljárhatunk, hogy polimereket kombinálva alkalmazunk (például Eudragit^R NE30D-t és Eudragit^R L30D-t), egyetlen bevonatban, és így érjük el a bélben történő késleltetett hatóanyagleadást. A rétegeket felvihetjük fluidágyban, koacervációs fázis-elválasztásos módon, bevonóüstből, szilárd eljárással vagy bármely más ismert eljárással. A bevont aszpirint azután a megfeleleő segédanyagokkal összekeverjük és az elegyet a nátrium-warfarin granulátummal is összekeverjük. A kapott elegyet kapszulába töltjük vagy tablettává préseljük. Úgy is eljárhatunk, hogy a késleltetett hatóanyagleadású aszpirin elegyet tablettává vagy mikrotablettává préseljük, amelyet adott esetben egy további bélben felszívódó réteggel bevonhatunk, és ezt helyezzük kapszulába a nátrium-warfarin granulátummal együtt. Ezt a két elegyet úgy is feldolgozhatjuk, hogy többrétegű tablettát állítunk elő, amelyben az aszpirin és a nátrium-warfarin elválasztott külön rétegekben található. Ezekkel az eljárásváltozatokkal olyan termékeket állítunk elő, amelyek az aszpirint késleltetve adják le. Ezen kívül az aszpirin és a

nátrium-warfarin érintkezése a terméken belül a lehető legkisebb. A következő példában egy ilyen készítmény előállítását mutatjuk be.

6. példa

Késleltetett hatóanyagleadású aszpirin / nátrium-warfarin elegy

Komponens	mennyiség mg per kiszerelési egység
3-15 tömeg% Surelease-zel (etil-cellulóz) bevont aszpirin	164,95-188,24 (160,0 mg hatóanyag)
nátrium-warfarin	5,0
mikrokristályos cellulóz	184,76-208,05
nátrium-keményítő glikolát	16,0
kolloid szilicium-dioxid	1,0
nátrium-sztearil-fumarát	8,0
összesen:	403,00 mg

A komponenseket mérés előtt szükség esetén egy megfelelő szitán átszitáljuk. Ezután lemérjük a komponenseket és a késleltetett hatóanyagleadású bevonattal ellátott aszpirint, a mikrokristályos cellulóz, a kolloid szilicium-dioxid és a nátrium-keményítő glikolát felét kétkagylós keverőbe helyezzük és az elegyet mintegy 15 percig keverjük. Ezután a nátrium-warfarint összekeverjük a megmaradt mikrokristályos cellulózzal, kolloid szilicium-dioxiddal és nátrium-keményítő glikoláttal

és az elegyet mintegy 15 percig keverjük. A nátrium-sztearil-fumarát felét hozzáadjuk a nátrium-warfarin elegyhez és azt mintegy 3 percig keverjük. Ezt a keveréket 12,7 mm-es lapos felületű bélyegzővel granuláljuk és aprítjuk. Az aszpirin elegyet összekeverjük a nátrium-warfarin granulátummal és mintegy 10 percig keverjük kétkagylós keverőben. Ezután hozzáadjuk a megmaradt nátrium-sztearil-fumarátot, mintegy 3 percig keverjük és a keveréket tablettává préseljük vagy kapszulába töltjük. Megjegyezzük, hogy a mikrokristályos cellulóz mennyiségét úgy választjuk meg, hogy a kiszerelési egység összes tömege 403,0 mg legyen.

7. példa

Késleltetett hatóanyagleadású aszpirin tablettává vagy mikrotablettává préselve / nátrium-warfarin kapszulában

A 4. példában említett komponenseket alkalmazzuk, az ott megadott mennyiségben és ezeket mérés előtt szükség esetén megfelelő szitán átszitáljuk. Ezután lemérjük a komponenseket és a késleltetett hatóanyagleadású bevonattal ellátott aszpirint, a mikrokristályos cellulóz, a nátrium-keményítő-glikolát és a kolloid szilicium-dioxid felét kétkagylós keverőbe helyezzük és mintegy 15 percig keverjük. Hozzáadjuk a nátrium-sztearil-fumarát felét és újabb 5 percig keverjük. A keveréket ezután tablettává vagy mikrotablettává préseljük. A nátrium-warfarint összekeverjük a megmaradt mikrokristályos cellulózzal, kolloid szilicium-dioxiddal és a nátrium-sztearil-fumarát 1/4-ével, és az elegyet mintegy 15 percig keverjük. Ezt a

keveréket 12,7 mm-es lapos bélyegzővel granuláljuk és aprítjuk. Hozzáadjuk a megmaradt nátrium-sztearil-fumarátot és mintegy 5 percig keverjük. Kapszulatöltő géppel, például Zanasi AZ5-tel a készítményből kapszulákat készítünk, oly módon, hogy egy aszpirin tablettát vagy mikrotablettát és megfelelő mennyiségű nátrium-warfarin granulátumot helyezünk minden kapszulába.

8. példa

Késleltetett hatóanyagleadású aszpirin / nátrium-warfarin többrétegű tablettában

Komponens	mennyiség mg per kiszerelési egység
3-15 tömeg% Surelease-zel (etil-cellulóz) bevont aszpirin	164,95-188,24 (160,0 mg hatóanyag)
nátrium-warfarin	5,0
mikrokristályos cellulóz	369,26-392,55
nátrium-keményítő glikolát	24,0
kolloid szilicium-dioxid	1,5
nátrium-sztearil-fumarát	12,0
összesen:	600,00 mg

A komponenseket mérés előtt szükség esetén egy megfelelő szitán átszitáljuk. Ezután lemérjük a komponenseket és a késleltetett hatóanyagleadású bevonattal ellátott aszpirint, a mikrokristályos cellulóz, a kolloid szilicium-dioxid és a nát-

rium-keményítő glikolát felét kétkagylós keverőbe helyezzük és az elegyet mintegy 15 percig keverjük. Ezután hozzáadjuk a nátrium-sztearil-fumarát 2/3-át és az elegyet újabb 15 percig keverjük. A nátrium-warfarint összekeverjük a megmaradt mikrokristályos cellulózzal, nátrium-keményítő glikoláttal és kolloid szilicium-dioxiddal, és az elegyet mintegy 15 percig keverjük. Hozzáadjuk a nátrium-sztearil-fumarát 1/6-át és az elegyet 5 percig keverjük. Ebből az elegyből 12,7 mm-es lapos bélyegzővel granulátumot készítünk és megőrölünk. Hozzáadjuk a nátrium-sztearil-fumarátot és az elegyet mintegy 5 percig keverjük. Többrétegű tablettázógép segítségével, például a Thomas Engineering cég Manesty Layer Press gépével először az aszpirin keveréket préseljük, majd a nátrium-warfarin granulátumot, és így két kétrétegű tablettát állítunk elő.

2. Késleltetett hatóanyagleadású mátrix tabletta / nátrium-warfarin kapszulában

Ebben a készítményben aszpirint tartalmazó késleltetett hatóanyagleadású mátrix tablettát állítunk először elő, ismert eljárással, és ezt a tablettát nátrium-warfarin granulátummal együtt kapszulába töltjük. A késleltetett hatóanyagleadású mátrixot úgy állítjuk elő, hogy aszpirint összekeverünk különböző tipusú hidroxi-propil-metil-cellulózzal (HPMC) (Methocel^{R}K, Methocel^{R}J, Methocel^{R}E, valamennyi a Dow Chemical cég terméke), valamint hidroxi-propil-etil-cellulózzal (Klucel^{R}, Dow Chemical), ezeket alkalmazhatjuk önmagukban vagy kombinálva is a megfelelő segédanyagokkal együtt. Ha olyan Methocel K-t vagy Methocel J-t használunk, amelyne akár önmagában, akár

a kombinációban a 2 %-os viszkozitása nagyobb mint 800 mPa.s, akkor a Methocel^{R} K és/vagy Methocel^{R} J együttes mennyiségének a kiszerelési egység összes tömegének több mint 25,8 tömeg%-át kell kitennie. Ha Methocel^{R}K vagy Methocel^{R}E vagy ezek kombinációja 2 %-os viszkozitása kisebb mint 800 mPa.s, akkor a hidroxi-propil-tartalom kisebb, mint a kiszerelési egység összes tömegének 9 tömeg%-a. Úgy is eljárhatunk, hogy a Methocel^{R}K-t és/vagy Methocel^{R}J-t összekeverjük egy nem HPMC-cellulóz-éterrel, azzal a feltétellel, hogy a nem HPMC-cellulóz-éter több mint 30 tömeg%-a az összes polimer elegynek.

A mátrix tablettát ezen kívül bevonhatjuk egy kis viszkozitású polimerrel is (például hidroxi-propil-metil-cellulózzal), amely együttműködik a mátrixon belül a polimerrel a hatóanyagleadás késleltetés létrehozásában.

Valamennyi esetben a hatóanyagleadás 3-12 óra alatt történik meg. A késleltetett hatóanyagleadású tablettát ezután nátrium-warfarin granulátummal együtt kapszulába helyezzük. Úgy is eljárhatunk, hogy az aszpirin tablettát ismert eljárással bélben oldódó anyaggal, például Eudragit^{R}L30D-vel, Eudragit^{R}L-lel, Eudragit^{R}S-sel vagy Aquateric^{R}-kel vagy egyéb anyaggal vonjuk be. Ennek a módszernek az eredményeképpen a késleltetett hatóanyagleadás csak a bélben történik meg.

9. példa

Késleltetett hatóanyagleadású mátrix tabletta / nátrium-warfarin kapszulázva

Komponens	mennyiség mg per kiszerelési egység
aszpirin	160,0
Methocel^{R}E4M Premium CR	109,95
nátrium-warfarin	2,0
laktóz	128,07
dikalcium-foszfát	125,32
kolloid szilicium-dioxid	2,34
nátrium-sztearil-fumarát	12,32
összesen:	540,00 mg

A komponenseket mérés előtt szükség esetén megfelelő szitán engedjük át. Az aszpirint összekeverjük a laktózzal, a Methocel-lel és a kolloid szilicium-dioxid felével, mintegy 15 percig kétkagylós keverőben. Ezután hozzáadjuk a nátrium-sztearil-fumarát 2/3-át, és a keverést további 5 percig folytatjuk. A keverékből egyenként 135,77 mg-os tablettákat préselünk, oly módon, hogy három tablettával érhetjük el az adagoláshoz szükséges aszpirin mennyiséget (összesen 160 mg aszpirin).

A nátrium-warfarint összekeverjük a dikálcium-foszfáttal és a megmaradt kolloid szilicium-dioxiddal, mintegy 15 percig. Hozzáadjuk a nátrium-sztearil-fumarát 1/6-át és mintegy 5 percig keverjük. A keverékből 12,7 mm-es lapot felületű bélyegzővel granulátumot készítünk és megőröljük. Hozzáadjuk a megmaradt nátrium-sztearil-fumarátot és további 5 percig keverjük

az elegyet. Ezt a keveréket kapszulába töltjük, oly módon, hogy az adagolási egységnek megfelelő nátrium-warfarin granulátumot és 3 aszpirin tablettát helyezünk minden kapszulába, kapszulatöltő gép, például Zanasi AZ5 segítségével.

Elkészítettünk ennek a készítménynek az aszpirintabletta komponensét (8/32 inch tabletták, keménység 10-12 SCU) és meghatároztuk a hatóanyagleadást. Az oldódási vizsgálathoz alkalmazott készülék és közeg ugyanaz volt, mint a 2. példában, azzal az eltéréssel, hogy az első két óra alatt 500 ml 0,1 n sósavat használtunk, majd a pH-t 250 ml trinátrium-foszfáttal 7,5-re állítottuk be. A kioldódási adatokat a III. táblázatban tüntetjük fel.

III. táblázat

Aszpirinleadás mátrix tablettákból, amelyeket a 9. példa szerint állítottunk elő

Idő (óra)	pH	három mérés átlaga kioldódott anyag %-ban
1	1,0	38,3
2	1,0	56,5
3	7,5	75,3
4	7,5	84,7
5	7,5	95,2
6	7,5	99,6

Ha a fenti példákból az aszpirint egyéb NSAID hatóanyagokkal, például tiklopidinnel, tromboxán-receptor antagonistákkal vagy tromboxán szintetáz inhibitorokkal helyettesítjük, akkor egyéb, a találmányunk körébe tartozó készítményeket állíthatunk elő. Ezen kívül warfarin helyett is használhatunk egyéb orális antikoaguláns hatóanyagokat, például kumarinszármazékokat (például fenindiont, bisz-hidroxi-kumarint (dikumarolt)) vagy fenprokumont, és így további, a találmányunk körébe tartozó készítményeket állíthatunk elő.

Egy orális antikoaguláns, például antikoaguláns, és egy vérlemezke inhibitor hatóanyag általában nem szteroid gyulladásgátló hatóanyag, előnyösen aszpirin kis dózisban történő kombinálásának nagyobb hatékonyságát és alkalmazásának biztonságát alátámasztják azok a korábbi klinikai tapasztalatok, amelyeket az egyes vegyületekkel vagy nagyon hasonló vegyületekkel egyenként nagy dózisban szereztek akut szív-koszorúér ischémiás szindrómák és ischémiás agyi érrendszeri megbetegedések megelőzésénél és kezelésénél, valamint az együttes adagolásukkal kapcsolatban is voltak bizonyos tapasztalatok.

Azok a klinikai vizsgálatok, amelyeknél orális antikoagulánst alkalmaztak önmagában, például kristályos nátrium-warfarint, igazolták, hogy a kezelés hatékony a szív-koszorúér megbetegedések kezelésében vagy ilyen betegségek visszatérésének megelőzésében. Három publikált, véletlenszerű, ellenőrzött kísérlet az akut szívinfarktus kezelésével kapcsolatban azt mutatta, hogy orális antikoagulánssal lényegesen csökkenthető a mortalitás és az újabb infarktus megjelenésének gyakorisága.

Négy nagyszabású, véletlenszerű, ellenőrzött kisérletből, amely orális antikoaguláns adagolására vonatkozott a szívinfarktus másodlagos megelőzésére, háromnak az volt a tapasztalata, hogy az újabb infarktus megjelenésének a veszélye csökkent és ugyancsak csökkent a korai halálozás. Egy további vizsgálat amelyet a warfarinnal végeztek az újabb infarktusok megelőzésére, a közelmúltban ugyancsak igazolta a mortalitás, az újabb infarktus megjelenésének és a szélütésnek a lényeges csökkenését olyan embereknél, akik korábban szívinfarktuson estek át és akiket egyrészt warfarinnal, másrészt placebóval kezeltek.

Azok a kisérletek, amelyek acetil-szalicinsavat (ASA) alkalmaznak önmagában szív-koszorúér betegségek megelőzésére és kezelésére, ugyancsak igéretesek. Instabil anginában szenvedő betegeknél az ASA csökkentette a későbbi szívinfarktus megjelenését és a mortalitást, két nagyszabású, véletlenszerű, kettős vak és placebóval ellenőrzött klinikai vizsgálatban. Ezen kívül az ASA hasznosnak bizonyult a szívinfarktus szekunder megelőzésében néhány olyan kisérlet alapján, amelyek az újabb infarktus megjelenését és a mortalitás csökkentését sugallják. Végül két közelmúltban elvégzett vizsgálat, amelynek során az ASA hatását értékelték, az első szív-koszorúér megbetegedések megelőzésében, nem hozott egyértelműen jó eredményt; az ASA hatását erre az indikációra még nem igazolták.

A szív-koszorúér megbetegedések kezelésében való hasznosságukon kívül olyan hatóanyagok, amelyek vérlemezke funkciót gátolják, például az ASA vagy a ticlopidin, hatékonynak bizonyult olyan embereknél a szélütés megelőzésében, akik már agyi érrendszeri betegségben szenvednek. Kilenc véletlenszerű kisér-

let eredményeinek összesítése meggyőzően és nyilvánvalóan igazolja, hogy az ASA önmagában hatékony a múló ischémiás rohamokban (TIAs) szenvedő embereknél az agyvérzés kiteljesedésének veszélye csökkentésére. A közelmúltban a ticlopidint önmagában is hatékonynak találták a TIAs kezelésében.

Az a feltételezés, hogy a warfarin és az ASA egymással kombinálva előnyösebb hatású lesz, mint bármely hatóanyag önmagában, a közelmúltban szerzett angioszkópiás adatokra alapul és mind a kisérleti vizsgálatok, mind a szóbeli beszámolók ezt alátámasztják. Forrester és munkatársai annak alapján, hogy a szív-koszorúérben a fekélyes ateroszklerotikus lemezeket közvetlenül láthatóvá tette, két különálló patológiás ciklust feltetelez, amelyek közül az egyik vérlemezke-függő és a másik vérrög-függő sérülésből és helyreállításból áll, akut szívkoszorúér ischémiás szindrómákban, amelyeknél határozottal várható a két hatóanyag kombinációban történő alkalmazásának poteciális előnye. Ezt a patofiziológiás mintát az agyi érrendszerre is extrapolálhatjuk. A közelmúlti kisérleti adatok olyan betegek esetén, akik instabil anginában szenvedtek, igazolták annak az előnyét, hogy heparint (egy antikoagulánst) / warfarint és ASA-t együttesen adagolva jobb eredmény érhető el, mint a hatóanyagok külön-külön történő adagolásával. Ezen kívül azt tapasztalták, hogy az olyan műszívbillentyűvel rendelkező betegek, akik a két hatóanyagot a szélütés megelőzésére kapták, figyelemreméltóan kis hajlamot mutattak szívinfarktusra.

Az akut szív-koszorúér ischémiás szindrómák és ischémiás agyi érrendszeri megbetegedések kezelésének olyan új megközelítésére van szükség, amely figyelembe veszi ezen betegségek

különböző patofiziológiás vonását és amely gyógyászati hatóanyagokat javasol ezen patofiziológiás komponensek javítására. Egy olyan kombinációs termék, amely kis dózisban tartalmaz warfarint és kis dózisban tartalmaz egy vérlemezke gátló hatóanyagot, például egy nem szteroid gyulladásgátló szert, előnyösen aszpirint, megoldást adhat az említett problémára. Ezen kívül, miután mindként hatóanyagot kis dózisban adagolja, lényegesen csökkenthető a gyomor-bélrendszeri hatások és egyéb ezen hatóanyagok nagy dózisban, együttesen történő adagolásával kapcsolatos mellékhatások valószínűsége, és a beteg olyan egyetlen gyógyszert kap, amelyet naponta egyszer kell bevenni, hosszú ideig, és amely a két hatóanyagot egyidejűleg tartalmazza. Általánosan elfogadott nézet, hogyha a betegnek nagyobb a kényelme, könnyebben teljesíti a szükséges gyógyszerbevételt. Ezen kívül a kombinációs termék, amely kizárólag receptre kapható, nagyobb lehetőséget biztosít az orvosnak, hogy felügyelje a beteget, mintha a beteg függetlenül választhat a különböző készítmények és különböző adagol között, és recept nélkül beszerezheti az aszpirint például. A találmány szerinti kombinációs készítményekkel csökkenthető ezen kívül annak a valószínűsége, hogy a beteg összetéveszti a gyógyszereit, ami gyakran előfordul, ha a különböző hatóanyagokat külön-külön és nem kombinált készítményben kell szednie.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerkészítmények, **azzal jellemezve, hogy** megfelelő gyógyszerészeti vivő- vagy hordozóanyagot és hatóanyagkombinációt tartalmaznak, amely egy orális antikoagulánsból és egy vérlemezke gátló hatóanyagból áll, a hatóanyagok olyan tömegarányban vannak a készítményben, amellyel gyógyhatás érhető el a mellékhatások egyidejű minimálisra csökkentésével.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** orális antikoagulánsként warfarint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazzák.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** vérlemezke gátló hatóanyagként acetil-szalicilsavat (ASA) tartalmaznak.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** orális antikoagulánsként warfarint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját és vérlemezke gátló hatóanyagként acetil-szalicilsavat tartalmaznak.

5. A 4. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** 0,5-10 mg warfarint és 10-500 mg acetil-szalicilsavat tartalmaznak tiszta hatóanyagban számítva.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** 1-7,5 mg warfarint és 20-325 mg acetil-szalicilsavat tartalmaznak tiszta hatóanyagban számítva.

7. A 6. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** 1-5 mg warfarint és 40-162,5 mg acetil-szalicilsavat tartalmaznak tiszta hatóanyagban számítva.

8. A 4. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve,**

hogy a kombináció olyan adagolásra alkalmas kiszerelési egységben van, amelyben a warfarin és az acetil-szalicilsav fizikai érintkezése minimális.

9. A 8. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** a minimális érintkezés elérése érdekében az acetil-szalicilsav komponens bélben oldódó bevonattal van ellátva.

10. A 8. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** a minimális érintkezés elérésére az acetil-szalicilsav késleltetett hatóanyagleadást biztosító bevonattal és adott esetben egy további bélben oldódó bevonattal van ellátva.

11. Az 1. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** a vérlemezke gátló hatóanyag egy aszpirintől eltérő, nem szteroid gyulladásgátló hatóanyag, előnyösen piroxicam, indomethacin, naproxen, droxicam, diclofenac vagy szulfinpirazon.

12. A 2. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** a vérlemezke gátló hatóanyag egy aszpirintól eltérő, nem szteroid gyulladásgátló anyag, előnyösen piroxicam, indomethacin, naproxen, droxicam, diclofenac vagy sulfinpirazon.

13. A 12. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** aszpirintől eltérő, nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagként piroxicamot tartalmaznak.

14. A 13. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** 0,5-10 mg warfarint és 5-50 mg piroxicamot tartalmaznak tiszta hatóanyagban számítva.

15. A 12. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** aszpirintól eltérő, nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagként indomethacint tartalmaznak.

16. A 15. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** 0,5-10 mg warfarint és 20-100 mg indomethacint tartalmaznak tiszta hatóanyagban számítva.

17. A 12. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** aszpirintól eltérő, nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagként naproxent tartalmaznak.

18. A 17. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** 0,5-10 mg warfarint és 20-100 mg naproxent tartalmaznak tiszta hatóanyagban számítva.

19. A 12. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** aszpirintől eltérő, nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagként droxicamot tartalmaznak.

20. A 19. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** 0,5-10 mg warfarint és 20-100 mg droxicamot tartalmaznak tiszta hatóanyagban számítva.

21. A 12. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** aszpirintől eltérő, nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagként diclofenacot tartalmaznak.

22. A 21. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** 0,5-10 mg warfarint és 20-100 ml diclofenacot tartalmaznak tiszta hatóanyagban számítva.

23. A 12. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** aszpirintől eltérő, nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagként szulfin-pirazont tartalmaznak.

24. A 23. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** 0,5-10 mg warfarint és 20-100 mg szulfin-pirazont tartalmaznak tiszta hatóanyagban számítva.

25. Az 1. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemez-**

ve, hogy vérlemezke gátló hatóanyagként ticlopidint tartalmaznak.

26. A 2. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** vérlemezke gátló hatóanyagként ticlopidint tartalmaznak.

27. A 26. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** 0,5-10 mg warfarint és 100-250 mg ticlopidint tartalmaznak tiszta hatóanyagban számítva.

28. A 27. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** 1-7,5 mg warfarint és 200-600 mg ticlopidint tartalmaznak tiszta hatóanyagban számítva.

29. A 28. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** 1-5 mg warfarint és 250-500 mg ticlopidint tartalmaznak.

30. Az 1. igénypont szerinti készítmények tablettában kiszerelve.

31. Az 1. igénypont szerinti készítmények kapszulában kiszerelve.

32. Az 1. igénypont szerinti készítmények zacskókban kiszerelve.

33. Az 1. igénypont szerinti készítmények kúp formában kiszerelve.

34. Gyógyszerkészítmények, **azzal jellemezve, hogy**

a) 40-162,5 mg acetil-szalicilsav hatóanyagot, amely adott esetben megfelelő, bélben felszívódó polimerrel be van vonva;

b) 1-7,5 mg warfarint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, amely adott esetben megfelelő polimerrel be van vonva, az a) és b) hatóanyagok közötti érintkezés minimálisra csökkentésére és

c) gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot tartalmaznak.

35. A 34. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** az acetil-szalicilsav bélben oldódó polimerrel, előnyösen cellulóz-acetát-ftaláttal vagy metakrilsav kopolimerrel van bevonva.

36. A 34. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** a warfarin kis viszkozitású hidroxi-propil-metil-cellulózzal van bevonva.

37. A 35. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** a warfarin kis viszkozitású hidroxi-propil-metil-cellulózzal van bevonva.

38. Gyógyszerkészítmények, **azzal jellemezve, hogy**

a) 40-162,5 mg acetil-szalicilsav hatóanyagot, amely adott esetben megfelelő hatóanyagleadást késleltető polimerrel be van vonva;

b) 1-7,5 mg warfarint, amely adott esetben az a) és b) hatóanyagok érintkezésének minimálisra csökkentésére szolgáló megfelelő polimerrel van bevonva, és

c) gyógyászatilag alkalmazható vivőanyagot tartalmaznak.

39. A 38. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** az acetil-szalicilsav megfelelő hatóanyagleadást késleltető polimerrel van bevonva, oly módon, hogy a hatóanyagleadás 3-12 óra alatt történik.

40. A 39. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** a hatóanyagleadás késleltetésére szolgáló polimer metakrilát-észter kopolimer, szerves alapú etil-cellulóz vagy víz alapú etil-cellulóz.

41. A 38. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemez-**

ve, hogy az acetil-szalicilsav adott esetben egy megfelelő, bélben oldódó polimerrel is be van vonva.

42. A 41. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** bélben oldódó polimerként metakrilsav-kopolimerrel van a hatóanyag bevonva.

43. Eljárás első vagy visszatérő szívinfarktus megelőzésére és/vagy kezelésére, vagy első vagy visszatérő szélütés megelőzésére és/vagy kezelésére emlősöknél, **azzal jellemezve, hogy** az emlősöknek hatékony mennyiségű 1-29. vagy 34-42. igénypont szerinti készítményt alkalmazunk.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
12.

vajz nélkül
Mészáros M.