

P0202781

SZEMCSÉS FORMÁJA, EZZE TARTALMAZÓ  
B-KARBOLIN GYÓGYSZERTERMÉKEK

GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK, ELŐÁLLÍTÁSAIK ÉS ALKALMAZÁSAIK

## KIVONAT

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya az (I) képletű vegyület, gyógyászati szempontból elfogadható sói és szolvátjai, ahol a vegyület olyan szemcsés formájú szabad gyógyszer, ahol a szemcséknek legalább 90 %-a mintegy 40  $\mu$  alatti részecskeméretű. A találmány tárgyát képezik az ilyen hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények, a vegyületek előállítása, a vegyületek és készítmények alkalmazása hím és női szexuális rendellenességek kezelésére, valamint ilyen rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására.

FK

Jell. a'bra. (1)  
2012 JÚN 23.  
Péter

P 02 02 7 8 1

SEBES FORMÁJA, EZT TARTALMAZÓ  
 **$\beta$ -KARBOLIN GYÓGYSZERTERMÉKEK**  
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK, ELŐÁLLÍTÁSAIK ÉS ALKALMAZÁSUK

A találmány a gyógyszerkémia és a szerves kémia területéhez tartozó, olyan  $\beta$ -karbolin-vegyületre vonatkozik, amely különféle olyan gyógyászati indikációk kezelésénél hasznos, amelyeknél az 5-típusú cGMP-fajlagos foszfodiészteráz (PDE5) gátlása kívánatos. Közelebbről, a találmány tárgyát olyan  $\beta$ -karbolin részecske szabad gyógyszer forma képezi, amelynek mérettartománya lehetővé teszi stabil gyógyászati készítmények egyenletes formálását, különösen olyan készítményekét, amelyek olyan kívánatos biológiai hozzáférhetőségi jellemzőkkel bírnak, amelyek a technika állásából nem voltak ismertek.

A gyűrűs guanozin 3',5'-monofoszfát fajlagos foszfodiészteráz (cGMP-fajlagos PDE) inhibitorok biokémiai, fiziológiai és klinikai hatásai különféle olyan kóros állapotokban való hasznosságukat sugallják, amelyekben a simaizom, vese, vérzéscsillapító, gyulladásos és/vagy endokrin funkció modulálása kívánatos. Az 5-típusú cGMP-fajlagos foszfodiészteráz (PDE5) az ér simaizomban a legnagyobb cGMP hidrolizáló enzim, pénisz üreges testben való kifejeződését már leírták [Taher és munkatársai, J. Urol., 149, 285A (1993)]. Így a PDE5 a szexuális diszfunkciók kezelésének vonzó célja [Murray, DN&P 6(3), 150-156 (1993)].

Az US 5 859 006 számú szabadalmi leírásban Daugan a  $\beta$ -karbolin vegyületek egy olyan körét, valamint  $\beta$ -karbolineket tartalmazó olyan gyógyászati kompozíciókat ismertet, amelyek az olyan állapotok kezelésében hasznosak, amelyekben PDE5 gátlása kívánatos. A WO 97/03675 közzétételi számú PCT szabadalmi leírásban a  $\beta$ -karbolin vegyületek ezen osztályának szexuális diszfunkciók kezelésére való alkalmazását ismertetik.

A PDE5 inhibitorokként hasznos  $\beta$ -karbolin vegyületek közül sok gyengén oldható, ez sürgette a koprecipitációs készítmények kifejlesztését, amint az a WO 96/38131 közzétételi számú PCT szabadalmi leírásban és az US

5 985 326 számú szabadalmi leírásban (Butler) szerepel. Röviden, például  $\beta$ -karbolin polimer hidroxipropilmetilcellulóz-ftaláttal való koprecipitátumát készítették el, örölték, és töltőanyagokkal elegyítették, majd orális adagolásra szolgáló tablettákká préselték. A vizsgálatok azonban azt fedték fel, hogy nehézségekbe ütközik a koprecipitátum termék pontosan reprodukálható adagjainak létrehozása, ezáltal a koprecipitátum egyáltalán nem ideális gyógyászati készítményként.

Továbbá, a koprecipitátum tabletták adagolásával végzett előzetes klinikai vizsgálatok felfedték, hogy a  $\beta$ -karbolin vegyület maximális vérkoncentrációja 3 – 4 óra elteltével jelentkezik, míg a terápiás hatás bekövetkeztének átlagos idejét még nem határozták meg pontosan. A szexuális diszfunkciók kezelésében, például a hím merevedési diszfunkció vagy a női szexuális izgalmi rendellenesség esetén azonban a maximális vérkoncentráció jóval gyorsabb elérése szükséges, valamint a terápiás hatás gyors bekövetkeztének nagyobb valószínűsége kívánatos, gyakorta az egyének jóval inkább azonnali és/vagy kevésbé nyújtott hatást kívánnak. Ennek megfelelően továbbra is fennáll az igény olyan orálisan adagolható  $\beta$ -karbolin vegyületek és  $\beta$ -karbolin-tartalmú gyógyászati készítmények iránt, amelyek kívánatos, vagy legalábbis elfogadható időhatáron belül képesek a terápiás hatás kiváltására.

### **A találmány összегzése**

A találmány tárgyát egy sajátos és meghatározott részecskeméret jellemzőkkel bíró  $\beta$ -karbolin vegyület szabad gyógyszer formájának szemcsés készítményei képezik. A meghatározott részecskeméret stabil gyógyászati készítmény egyenletes formálását teszi lehetővé. Közelebbről, a találmány olyan készítményekre vonatkozik, amelyek a PDE5 inhibitor maximális vérkoncentrációjának gyors elérését és/vagy a terápiás PDE5 gátló hatás gyors bekövetkeztét biztosítják.

A találmány tárgyát az (I) képletű vegyület, gyógyászati szempontból elfogadható sói és szolvátjai képezik, ahol a vegyület szabad gyógyszer szemcsés formájú, és a részecskéknek legalább 90 %-a mintegy 40 mikron alatti, előnyösen 30 mikron alatti részecskeméretű. Az (I) képletű  $\beta$ -karbolin vegyület igen előnyös szemcsés formája legalább 90 % 25 mikron alatti méretű részecskét tartalmaz. Az (I) képletű szabad vegyület legelőnyösebb formái azok, amelyekben a részecskéknek 90 %-a 10 mikron alatti méretű.

A találmány tárgyát fentieknek megfelelően a  $\beta$ -karbolin vegyületek szabad formája és a  $\beta$ -karbolin vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik, amelyek olyan állapotok hatékony kezelésére alkalmazhatók, amelyekben a PDE5 gátlása jótékony hatással bír. A szabad formájú (I) képletű  $\beta$ -karbolin vegyület részecskemérete olyan, hogy a PDE5 gátlás jótékony hatása az orális adagolást követően viszonylag rövid időn belül bekövetkezik.

A találmány tárgyát képezik továbbá a (I) képletű vegyület szemcsés formáját és egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy segédanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények. A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) képletű vegyület és az ezt tartalmazó gyógyászati készítmények alkalmazása szexuális diszfunkciók, például hím merevedési diszfunkció és női szexuális izgalom rendellenesség kezelésére.

Másként megfogalmazva, a találmány tárgya az (I) képletű vegyület fent leírt szemcsés formáinak alkalmazása szexuális diszfunkció kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására. A találmány szerinti vegyülettel és készítményekkel kezelhető sajátos állapotok közé tartozik – a korlátozás szándéka nélkül – a hím merevedési diszfunkció és a női szexuális diszfunkció, például a női izgalmi rendellenesség, amely női szexuális izgalmi rendellenességként is ismert.

Ennek megfelelően a találmány egyik szempontját tekintve az (I) képletű vegyület, szabad gyógyszer szemcsés formájára, gyógyászati szempontból el-

fogadható sóira és szolvátjaira vonatkozik, amelyek a vegyület olyan részecskéit tartalmazzák, amelyeknek legalább 90 %-a mintegy 40 mikron alatti részecskeméretű.

A találmány egy további szempontját tekintve az (I) képletű vegyület szabad gyógyszer szemcsés formáinak részecskéit tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik, amely részecskeméretre  $d_{90} = 40$  (azaz a szemcsék legalább 90 %-a 40 mikron alatti részecskeméretű), és a hatóanyag mellett egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy segédanyagot tartalmaznak, valamint a találmány tárgyát képezi az ilyen készítmények előállítási eljárása is.

Egy még további szempontját tekintve a találmány szexuális diszfunkciók kezelésére vonatkozik erre szoruló betegekben, amely abban áll, hogy az erre szoruló betegnek az (I) képletű vegyület olyan szabad gyógyszer szemcsés formáját tartalmazó készítmény hatásos mennyiségét adjuk be, amelyben a szemcsék legalább 90 %-a 40 mikron alatti részecskeméretű, és amely egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy segédanyagot tartalmaz. A szexuális diszfunkció lehet többek között hím merevedési diszfunkció vagy női izgalmi rendellenesség.

A találmány további tárgyát képezik olyan gyógyászati készítmények, amelyek (a) az (I) képletű vegyület szabad gyógyszer formáját, gyógyászati szempontból elfogadható sóit és szolvátjait és (b) egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy segédanyagot tartalmaznak, amely készítmény jellemzői a következők:  $C_{max}$  mintegy 180 - 280  $\mu\text{g/l}$ , vagy AUC (0 – 24) mintegy 2280 – 3560  $\mu\text{g.h/l}$  10 mg vegyület dózis alkalmazásával mérve. A készítmény lehet szilárd, szuszpenzió vagy oldat.

A találmány egy másik szempontját tekintve olyan gyógyászati készítményre vonatkozik, amelynek összetevői: (a) (I) képletű vegyület és gyógyászati szempontból elfogadható sói és szolvátjai, és (b) egy vagy több gyógyá-

szati szempontból elfogadható hordozóanyag, hígítóanyag vagy segédanyag, amely készítmény  $C_{max}$  értéke mintegy 180 és mintegy 280  $\mu\text{g/l}$  közötti, és AUC (0 – 24) értéke mintegy 2280 és mintegy 3560  $\mu\text{g.h/l}$  közötti a vegyület 10 mg-os dózisának alkalmazásával mérve. A készítmény lehet szilárd vagy szuszpenzió.

Egy másik szempontját tekintve a találmány olyan gyógyászati készítményre vonatkozik, amelynek összetevői: (a) az (I) képletű vegyület szabad gyógyszer formája, gyógyászati szempontból elfogadható sói és szolvátjai, amelynél a részecskék legalább 90 %-a mintegy 10 mikron alatti részecskeméretű, és (b) egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyag, hígítóanyag vagy segédanyag, és ezek bioekvivalens kompozíciói. A készítmény lehet szilárd vagy szuszpenzió.

A fentiek, és a találmány további szempontjai a találmány alábbi részletes leírásából válnak nyilvánvalóvá.

#### **A rajz rövid leírása**

Az 1. ábrán az (I) képletű vegyület különböző mintáinak százalékos oldódását mutatjuk be az idő függvényében, a különböző részecskeméretű (I) képletű vegyület in vitro oldódási jellemzőit illusztráljuk.

#### **A találmány részletes leírása**

Az itt kinyilvánított és leírt találmány vonatkozásában alkalmazott rövidítések jelentése a következő:

A „kezelés” megjelölésen a kezelendő állapot vagy tünetek megelőzését, csökkentését, megállítását, előrehaladásának vagy súlyosságának visszafordítását értjük. Ily módon a találmány mind a terápiás, mind a megelőző adagolást magában foglalja szükség szerint.

A „hatásos mennyiség” az (I) képletű vegyületnek vagy azt tartalmazó készítménynek az a mennyisége, amely az érintett állapot vagy tünet kezelésében hatásos. Az (I) képletű vegyület hím szexuális diszfunkció kezelésére

hatásos mennyisége az a mennyiség, amely elegendő az olyan merevedés létrehozására és fenntartására, amely a partnerbe való behatolást lehetővé teszi. Az (I) képletű vegyület női szexuális diszfunkció kezelésére hatásos mennyisége, különösen a női szexuális izgalmi rendellenesség kezelésére hatásos mennyisége az a mennyiség, amely elegendő ahhoz, hogy a nő az izgalmi állapot elérje vagy fenntartsa.

A „szabad gyógyszer” megjelölés az (I) képletű vegyület olyan szilárd részecskéire vonatkozik, amelyek nincsenek bensőségesen beágyazva polimer koprecipitátumba.

A „szuszpenzió” megjelölés az (I) képletű vegyület szabad gyógyszer részecskéit tartalmazó folyékony készítményt jelöli. Az „oldat” megjelölés olyan folyékony készítményre vonatkozik, amely az (I) képletű vegyületet oldatban tartalmazza.

A „szolvát” egy vagy több (I) képletű molekulát tartalmaz egy vagy több molekula oldószerrel, például vízzel vagy ecetsavval társultan.

Az „orális dózisforma” megjelölésen általános értelemben a szájon át adagolt gyógyászati készítményeket értünk. A szilárd orális dózisformák szakember számára ismertén olyan dózisformákat foglalnak magukban, mint például a tabletták, kapszulák és aeroszolok.

A „gyógyászati szempontból elfogadható” megjelölés olyan hordozóanyagokat, segédanyagokat, hígítóanyagokat, az (I) képletű vegyület olyan sóformáit és egyéb olyan formáló összetevőket jelent, amelyek a készítmény minden más összetevőjével kompatibilisek, és amelyek a készítménnyel kezelt egyénre nem károsak.

Az (I) képletű vegyület részecskeméretét leíró nomenklatúra a szokásosan alkalmazott, itt mint „d90” szerepel. Például a d90 = 40 megjelölés azt jelenti, hogy a részecskéknak legalább 90 %-a 40 mikron alatti részecskeméretű.

Amint azt említettük, a találmány az (I) képletű vegyületekre, gyógyászati szempontból elfogadható sókra és szolvátjaikra vonatkozik, amelyekre az jellemző, hogy a vegyület szemcsés formájú szabad gyógyszer, amelyben a részecskéknek legalább 90 %-a mintegy 40 mikron alatti méretű.

Arra a felismerésre jutottunk, hogy az (I) képletű (6R-transz)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilpirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-dion, más néven (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metiléndioxifenil)pirazino[2',1':6.1]pirido[3,4-b]indol-1,4-dion US 5 859 006 számú szabadalmi leírásban (Daugan) ismertetett módon előállított formáját olyan szemcsékként előállítva, amelyekben a részecskeméret szűk tartományon belüli, fokozódik a gyártókapacitás, és olyan gyógyászati készítmények állíthatók elő, amelyek a hatóanyag, azaz az (I) képletű vegyület jobb biológiai hozzáférhetőségével bírnak.

A találmány felöleli az (I) képletű szabad vegyület olyan részecskéit, amelyeknél a szabad gyógyszer részecskéinek legalább 90 %-a mintegy 40 mikron alatti méretű (azaz  $d_{90} = 40$ ), előnyösen 30 mikron alatti méretű. Még előnyösebben a részecskéknek legalább 90 %-a 25 mikron alatti méretű, ennél is előnyösebben 15 mikron alatti méretű, és a találmány előnyének teljes kihasználása érdekében  $d_{90}$  10 mikron alatti. Számításba jönnek az olyan részecskék is, amelyeknél  $d_{90}$  a nanométertartományba esik (például mintegy 200 nm vagy ez alatti, vagy mintegy 50 nm vagy ez alatti). Az (I) képletű vegyület nanométer méretű részecskéinek kezelése és formálása azonban nehéz, ezek aggregálódásra hajlamosak. Ezért az (I) képletű szabad vegyület részecskéinek előnyös  $d_{90}$  tartománya mintegy 1 és mintegy 40 mikron közötti.

Előnyösen a szabad gyógyszer kristályos. Számításba jönnek, és a találmány oltalmi körébe tartoznak azonban az (I) képletű vegyület amorf és részlegesen amorf formái is.

Az aprítási eljárások területén jártas személyek számára ismert, hogy a részecskék 90 %-ára vagy ennél nagyobb részére vonatkozó méretkorlát szokásos aprítási eljárások alkalmazása mellett a találmány szerinti szemcsés vegyületek további megkülönböztető jellemzője a nagyobb részecskeméret eloszlású részecskékhez képest. Annak folytán, hogy minden olyan anyag, amelynek méretét aprítási eljárással csökkentik, különböző méretű részecskékkel bír, a részecskeméret különbségének fenti módon való kifejezése szakember számára könnyen elfogadható.

A találmány tárgyát képezik az olyan gyógyászati készítmények is, amelyek szemcsés (I) képletű vegyületet és egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható segédanyagot, hígítóanyagot vagy hordozóanyagot tartalmaznak. A készítményekben alkalmazott segédanyagok, hígítóanyagok vagy hordozóanyagok lehetnek szilárdak vagy folyékonyak. Fentieknek megfelelően az (I) képletű szabad vegyület részecskéit tartalmazó gyógyászati készítmények lehetnek szilárd készítmények vagy a szabad (I) képletű vegyület folyékony segédanyagban, hígítóanyagban vagy hordozóanyagban lévő szuszpenziói.

Az (I) képletű vegyület ismert eljárásokkal állítható elő, például az US 5 859 006 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárással, amely leírást referenciaként építjük leírásunkba. Az US 5 859 006 számú szabadalmi leírásban specifikusan az (I) képletű vegyület előállítását ismertetik.

A részecskék méretének meghatározására szolgáló eljárások szakember számára ismertek. Alkalmazható például a 4 605 517 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárás, amelyet leírásunkba referenciaként építünk be. A következőkben leírunk egy módszert a korlátozás szándéka nélkül.

A találmány szerinti szemcsés vegyület előállításánál először fordul elő, hogy egy (I) képletű vegyületet nyers állapotában ekvivalens szférikus térfogat átmérő mérésére szolgáló berendezés alkalmazásával mérete szerint jellem-

zünk, például Horiba LA910 lézerszórásos részecskeméret-eloszlás elemző berendezéssel vagy ezzel ekvivalens berendezéssel. Jellemzően az az elvárás, hogy egy (I) képletű vegyület reprezentatív mintája nyers állapotában mintegy 75 és mintegy 200 mikron közötti  $d_{90}$  ekvivalens szférikus térfogat átmérővel és széles részecskeméret eloszlással bírjon.

Miután a szabad gyógyszer vegyületet nyers állapotában mérete szerint jellemeztük, megőröljük, például megfelelő malom forgási sebesség és betáplálási sebesség mellett működtetett tús malmon, így a részecskeméretet a fenti találmány szerinti tartományba hozzuk. Az őrlés hatékonyságát mintavétellel követjük nyomon, a mintát a Horiba LA910 lézerszórásos részecskeméret-eloszlás elemző berendezésen vizsgáljuk, és a végtermék részecskeméretét hasonló módon határozzuk meg. Ha a malmon való első áthaladás során nem nyerünk kívánt részecskeeloszlást, még egy, vagy még több áthaladást biztosítunk. Az itt leírt méretű részecskék előállítására más módszerek is könnyen hozzáférhetőek, köztük számos őrlési eljárás, például a kalapácsos malommal vagy folyadékenergiával működtetett malmokkal való őrlés.

Az (I) képletű vegyület részecskéi nyers állapotukban, valamint őrlést vagy más részecskeméret-csökkentő eljárást követően szabálytalan formájúak. Ezért szükséges, hogy a részecskéket az aktuális mérettől eltérő mérési móddal jellemezzük, mint például a vastagság vagy hosszúság, vagy valamely jellemzővel, mint a visszavert fény intenzitása és szöge, és ezt a mérési eredményt beazonosítjuk az azonos jellemzővel bíró ismert gömb alakú részecskék átmérőjével. A részecskékhez így egy „ekvivalens szférikus átmérőt” rendelünk. Az „ismeretlen” részecskék nagy számából nyert jellemző értéket kumulatív gyakoriságként ábrázolhatjuk az átmérő függvényében, vagy más eljárásoknál a tömeget az átmérő függvényében, szokásosan a méreten aluli mértékek százalékos mennyiségét elfogadva a kumulatív gyakoriságként vagy tömegként. Ez olyan jellemző görbét ad, amely a minta méreteloszlását jellemzi, azaz ku-

mulatív százalékos méreten aluli eloszlási görbét. Az értékek a görbéről közvetlenül leolvashatók, vagy más módon, a mérési eredmények ábrázolhatók logaritmuspapíron, így egyenes vonalat nyerünk, és az értékeket erről olvassuk le.

Az így kapott d90 ekvivalens szférikus térfogat átmérő a kumulatív gyakoriság pontsoron a 90 %-os pont statisztikus reprezentációja. Amint azt már említettük, az (I) képletű vegyületek örölt részecskéinek d90 ekvivalens szférikus térfogat átmérőjét Horiba LA910 lézerszórásos részecskeméret-eloszlás elemző berendezésen vagy más hasonló, szakember számára elfogadott berendezésen értékeljük. Az ilyen eszközök alkalmazásával az ismeretlen méretű részecskéket tartalmazó szuszpenziókra kapunk egy értéket, és a berendezést olyan kontrollminta alkalmazásával ellenőrizzük, amelynek részecskéi a kontrollminta statisztikus analízisén alapuló várt mérettartományon belüliek.

Az (I) képletű vegyület részecskeméretét gyógyászati készítménnyé történő formálása előtt például a következő módon mérhetjük. Az aprított, mintegy 180 ml diszpergáló oldószerben szuszpendált anyag kis mintáján elvégezzük a lézerszórásos részecskeméret-eloszlás elemzést. A minta szuszpendálása előtt 0,1 % SPAN 80-t tartalmazó ciklohexán oldat diszpergáló oldatot készítünk, és ezt az (I) képletű vegyülettel előzetesen telítjük. A diszpergáló oldószert 0,2 mikronos mikropórusos membránszűrőn szűrjük, így részecskementes diszpergálóoldatot nyerünk. Ezután a mintát a diszpergálóoldathoz adjuk a lézerfény elhomályosodás megfelelő szintjének eléréséig, ezen a ponton mérjük a részecskeméret-eloszlást.

Legalább három párhuzamos mintát vizsgálunk, hogy a) minél megbízhatóbb mérési eredményt nyerjünk, és b) hogy ellenőrizzük a szuszpendált anyagból való ekvivalens mintavételt. Az eredményeket automatikusan regisztráljuk, és grafikusán ábrázoljuk, így a minta kumulatív százalékos méreten aluli részeinek az átmérő függvényében és a gyakoriság százalékos értékének az

átmérő függvényében való ábrázolását nyerjük. Ebből származtatjuk a d90 ekvivalens szférikus térfogat átmérő értéket (90 % kumulatív méreten aluli érték).

Ezután az (I) képletű vegyület fenti határokon belüli szabad részecske formáját segédanyagokkal, hígítóanyagokkal vagy hordozóanyagokkal elegyíthetjük szükség szerint, így például száraz porokat, aeroszolókat, szuszpenziókat, szuszpenzióval vagy szilárd anyaggal töltött kapszulákat és préselt tablettákat készíthetünk az (I) képletű vegyület orális dózisformáiként.

Meghatározható az (I) képletű szabad vegyület részecskemérete gyógyászati készítményben is. Például, az (I) képletű vegyület d90 részecskemérete meghatározható a formált dózisformában vagy a szabad gyógyszer részecskéjeként mikroszkópos eljárással. Először, a készítményt egyedi komponenseivé választjuk szét, vagy legalább az (I) képletű vegyületet választjuk el a készítményből. Szakember számára ismertek azok az elválasztási eljárások, amelyek mellett az (I) képletű vegyület részecskeméretét az elválasztási eljárás során megőrzi. Például, a készítmény vízzel oldható összetevői vízzel kioldhatók, visszahagyva a vízben igen rosszul oldható (I) képletű vegyület részecskéit anélkül, hogy az (I) képletű vegyület részecskéinek mérete megváltozna.

Az oldatlan részecskéket ezután mikroszkóp alatt vizsgálhatjuk. Az (I) képletű vegyület kristályai vizuálisan megkülönböztethetők a készítmény amorf összetevőitől. Az (I) képletű vegyület részecskéinek méretét vizuális megfigyeléssel határozhatjuk meg, és összehasonlíthatjuk ismert méretű standardizált részecskéikkel. Annak biztosítására, hogy valóban az (I) képletű vegyület részecskéinek méretét határozzuk meg, a részecskéket infravörös mikropórával vizsgálhatjuk, hogy (I) képletű vegyületként való azonosságukat megerősítsük.

A tabletták formálásához bármely gyógyászati szempontból elfogadható segédanyagot használhatunk. A tabletták jellemzően mintegy 1 – 20 mg (I) képletű vegyületet tartalmaznak. Így például az (I) képletű szemcsés vegyületet

általában elismerten biztonságos gyógyászati segédanyagokkal elegyíthetjük, köztük folyékony hígítóanyagokkal, szilárd hígítóanyagokkal (előnyösen vízzoldható hígítóanyagokkal), nedvesítőszerrel, kötőanyagokkal, szétesést elősegítő szerekkel és csúszást elősegítő szerekkel. Lásd például a *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 2. kiadás, Amer. Pharm. Assoc. (1994) szakirodalmi helyen. Az előnyös szilárd segédanyagok körébe tartoznak a laktóz, hidroxipropilcellulóz, nátrium-lauril-szulfát, mikrokristályos cellulóz, talkum, kollodiális szilícium-dioxid, keményítő, magnézium-sztearát, sztearinsav és kroszkarmellóz-nátrium. A folyékony segédanyagok körébe tartoznak például a propilén-glikol, glicerin és etanol. A gyógyászati készítményeket szokásos gyógyászati gyártási eljárásokkal készíthetjük, mint például a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18. kiadás (1990), Mack Publishing Co., Easton, PA, US szakirodalmi helyen leírtak szerint. Az ilyen eljárások közé tartoznak például a nedves granulálás azt követő szárítással, az őrlés és tablettákká történő préselés filmbevonat készítésével vagy anélkül; a száraz granulálás azt követő őrléssel, a tablettákká történő préselés filmbevonat készítésével vagy anélkül; a száraz elegyítés, majd ezt követően tablettákká történő préselés filmbevonat készítésével vagy anélkül; tabletták préselése, tasakos készítmények; szuszpenziók készítése; nedves granulálás, majd szárítás és zselatin kapszulákba való töltés; száraz elegy töltése zselatin kapszulákba, vagy szuszpenziók töltése zselatin kapszulákba. A szilárd készítményeken általában azonosító jelek vannak, amelyeket azok felületébe ütünk vagy domborítunk. Az ilyen gyógyászati készítmények össz-hatóanyag tartalma a készítmény össz-tömegére vonatkoztatva 0,1 – 99,9 tömeg%, előnyösen mintegy 1 – 10 tömeg%. A segédanyagok relatív százalékos mennyisége előnyösen az alábbi:

|                                                                 | Mennyiség (tömeg%) |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|
| (I) képletű vegyület                                            | 1 – 6              |
| Laktóz (hígítószer)                                             | 50 – 75            |
| Hidroxipropilcellulóz (kötőanyag/hígítószer)                    | 1 – 5              |
| Kroszkarmellóz-nátrium (szétesést elősegítő szer)               | 3 – 10             |
| Nátrium-lauril-szulfát (nedvesítőszer)                          | 0 – 5              |
| Mikrokristályos cellulóz (hígítóanyag/szétesést elősegítő szer) | 5 – 50             |
| Magnézium-sztearát (csúszást elősegítő szer)                    | 0,25 – 2,0         |

A találmány szerinti (I) képletű vegyület sajátos dózisát természetesen az adott körülmények figyelembevételével kell megállapítani, köztük például az adagolás útjától, a kezelendő beteg állapotától és a kezelendő patológiás állapottól függően. A jellemző napi dózis mintegy 1 – 20 mg/nap (I) képletű vegyület, ez egy nem-toxikus dózis. Az előnyös napi dózis általában mintegy 1 – 20 mg/nap, főként 5 mg-os, 10 mg-os és 20 mg-os tabletták formájában szükség szerint adagolva.

A találmány szerinti készítmény az adott dózisformának megfelelően különféle utakon adagolható, előnyös az orális adagolás. A vegyületeket adagolás előtt előnyösen gyógyászati készítményekké formáljuk. A dózis megválasztása a kezelőorvos feladata.

Az (I) képletű vegyület/hidroxipropilmetilcellulóz-ftalát koprecipitátumot általában az US 5 985 326 számú szabadalmi leírásban (Butler) ismertetett eljárással készítjük. A koprecipitátum elkészítése után azt viszonylag nagy méretű és viszonylag széles részecskeméret eloszlású (azaz d<sub>50</sub> = 200 mikron) részecskékké őröljük. A koprecipitátumot ezután olyan pH értéken szabályozottan oldjuk, amelynél az (I) képletű vegyület szokásosan nem válik szabaddá a polimer koprecipitátum komponensből. Arra a felismerésre jutottunk, hogy a koprecipitátum az (I) képletű vegyület szabad gyógyszer formájának egy részét nem a koprecipitátum polimerbe beágyazva tartalmazza. Klinikai vizsgálatok-

ban (lásd a 2. példában) továbbá azt a felismerést tettük, hogy az (I) képletű vegyület adagolást követő 30 percen belüli vérszintje a koprecipitátum készítményben jelenlévő szabad gyógyszernek tulajdonítható.

Ezek az eredmények meglepőek a Butler által az US 5 985 326 számú szabadalmi leírásban ismertettek tükrében, amely leírásban az (I) képletű vegyület szilárd diszperziójának koprecipitátumként való elkészítésére szolgáló módszert ismertetnek. A Butler által az US 5 985 326 számú szabadalmi leírásban ismertett eljárás és koprecipitátum olyan, vízben gyengén oldható hatóanyag szilárd diszperziójának biztosítására irányul, amely a vízben gyengén oldódó hatóanyag szabad részecskéihez viszonyítva jobb biológiai hozzáférhetőséggel bír. Ezért Butler (US 5 985 326) megkísérli a hatóanyag szabad formájának elkerülését. Az US 5 985 326 számú szabadalmi leírásban Butler általánosan ismerteti a koprecipitátum őrlését, de nem ismerteti az őrlés után kapott koprecipitátum részecskék méretét, és különösen hiányzik annak ismertetése, hogy az (I) képletű vegyület szabad gyógyszer formája jelen van-e, vagy ha jelen van, milyen annak részecskemérete.

A fenti megfigyelések alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az (I) képletű vegyület bimodális szabadonbocsátása lenne elérhető a szabad gyógyszer gyors szabadonbocsátásával, majd azt követően a gyógyszer lassúbb, pH érzékeny szabadonbocsátásával a polimer koprecipitátum részecskékből. Ezek a megfigyelések viszont annak a lehetőségnek adnak teret, hogy a gyors gyógyszer szabadonbocsátás az (I) képletű vegyületet teljesen szabad gyógyszer formájában tartalmazó készítményekkel valósítható meg, feltéve, hogy ha megfelelő stabilitás érhető el, és ha a gyógyszer részecskék mérete a készítmények gyártásához jól meghatározható tartományban szabályozható. Ezek szerint az (I) képletű vegyület a találmány szerinti gyógyászati készítményekben előnyösen teljesen szabad szemcsés gyógyszer formában van jelen, de más módon, a készítmények tartalmazhatják a szemcsés szabad gyógyszer

forma és a beágyazott hatóanyag kombinációját bimodális hatóanyag szabadonbocsátás biztosítására. Előnyösen a szabad gyógyszer a készítmény (I) képletű vegyület tartalmának több, mint 75 %-át, még előnyösebben több, mint 90 %-át teszi ki.

A találmány egyik megvalósítási módja szerint az (I) képletű vegyület szabad gyógyszer formája és a gyógyászati szempontból elfogadható segédanyagok, hígítóanyagok és hordozóanyagok olyan gyógyászati készítményben vannak jelen, amelynek  $C_{max}$  értéke [azaz az (I) képletű vegyület észlelt maximális plazmakoncentrációja] mintegy 180 és mintegy 280  $\mu\text{g/l}$  közötti, vagy AUC (0 – 24) értéke (azaz a plazmakoncentráció 0 és 24 óra közötti görbe alatti területe) mintegy 2280 és mintegy 3560  $\mu\text{g.h/l}$  értékű a vegyület 10 mg-os dózisát alkalmazva a mérésre.

Egy előnyös megvalósítási mód szerint a készítmény  $C_{max}$  értéke mintegy 180 és mintegy 280  $\mu\text{g/l}$  közötti, és AUC értéke mintegy 2280 és mintegy 3650  $\mu\text{g.h/l}$  közötti a vegyület 10 mg dózisának mérésre való alkalmazásával. Ennél a megvalósítási módnál a készítmény lehet szilárd, például tabletta vagy por, ebben az esetben szilárd hígítóanyagokat, hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat alkalmazunk, vagy lehet szuszpenzió, például lágygélbe kapszulázva vagy folyékony hordozóanyagokkal, hígítóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal készült oldat.

A  $C_{max}$  és az AUC (0 – 24) értékeket az (I) képletű vegyület plazmában való elemzésével határozzuk meg validált LC/MS/MS eljárással, ahol a mennyiségi meghatározás alsó határa 0,5 ng/ml. Az analitokat, és egy belső standardot, azaz az (I) képletű vegyület [ $^{13}\text{C}$ ] [ $^2\text{H}_3$ ] izotópját a plazmából szilárd fázisú extrahálással különítjük el, 150  $\mu\text{l}$  90 : 10 arányú metanol : víz elegyet és 3 ml-es Empore SD C2 hüvelyt alkalmazunk. Az analitokat nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással választjuk el Phenomenex Luna fenil-hexil oszlopon (4,6 mm x 100 mm, 5  $\mu$ ) víz és acetonitril 10 : 90 arányú mozgó fázi-

sának 1,0 ml/perc áramlási sebessége mellett. A detektálást Perkin Elmer Sciex API III Plus tandem tömegspektrométeren végezzük légköri nyomású kémiai ionizálás (APCI) alkalmazásával pozitív ion módban.

Megjegyezzük, hogy a  $C_{\max}$  és AUC (0 – 24) plazma-értékek dóziszfüggők. Például az (I) képletű vegyület 20 mg dózist tartalmazó készítmény által adott  $C_{\max}$  és AUC (0 – 24) értékek mintegy kétszeresei a 10 mg dózist tartalmazó készítményekre kapott értékeknek. Hasonló módon, az 5 mg (I) képletű vegyület dózist tartalmazó készítmény  $C_{\max}$  és AUC (0 – 24) értékei mintegy felét teszik ki a 10 mg dózist tartalmazó készítmény hasonló értékeinek.

Fentieknek megfelelően a találmány magában foglalja például az olyan készítményeket, amelyek 20 mg (I) képletű vegyület dózist tartalmaznak, és  $C_{\max}$  értékük mintegy 360 és mintegy 560  $\mu\text{g/l}$  közötti és/vagy AUC (0 – 24) értékük mintegy 4506 és mintegy 7120  $\mu\text{g.h/l}$  közötti; valamint az olyan készítményeket, amelyek 5 mg (I) képletű vegyület dózisuak, és  $C_{\max}$  értékük mintegy 90 és mintegy 140  $\mu\text{g/l}$  közötti és/vagy AUC (0 – 24) értékük mintegy 1140 és mintegy 1780  $\mu\text{g.h/l}$  közötti. Szakember számára ismertek azok az eljárások, amelyekkel az olyan (I) képletű vegyületet tartalmazó készítmények  $C_{\max}$  és AUC (0 – 24) értékei, amelyek 10 mg dózistól eltérőek, összehasonlíthatók vagy standardizálhatók a 10 mg dózisú (I) képletű vegyületet tartalmazó készítmények  $C_{\max}$  és AUC (0 – 24) értékeihez.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmény az (I) képletű vegyületet szabad gyógyszer formájában önmagában vagy szabad gyógyszerként az (I) képletű vegyület koprecipitátumával elegyítetten tartalmazza, és emellett gyógyászati szempontból elfogadható segédanyagokat, hígítóanyagokat és hordozóanyagokat tartalmaz, a készítmény  $C_{\max}$  értéke mintegy 180 és mintegy 280  $\mu\text{g/l}$  közötti, és AUC (0 – 24) értéke mintegy 2280 és mintegy 3650  $\mu\text{g.h/l}$  közötti. Ennél a megvalósítási módnál a készítmény szilárd vagy szuszpenzió formájú lehet.

A találmány egy még további megvalósítási módja szerint olyan gyógyászati készítményre vonatkozik, amely az (I) képletű vegyület részecskéinek terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza, és emellett gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagokat, hígítóanyagokat és segédanyagokat tartalmaz, és amelyben az (I) képletű vegyület részecskéinek legalább 90 %-a mintegy 10 mikron alatti részecskeméretű, valamint az ezzel biológiailag ekvivalens készítményekre. A „biológiailag ekvivalens készítmény” megjelölésen olyan készítményt értünk, amelynek  $C_{max}$  értéke mintegy 180 és mintegy 280  $\mu\text{g/l}$  közötti és AUC (0 – 24) értéke mintegy 2280 és mintegy 3560  $\mu\text{g.h/l}$  közötti a  $d_{90} = 10$  méretű (I) képletű vegyület részecskéinek 10 mg-os dózisát humán vizsgálati személyen alkalmazva.

A  $C_{max}$  és AUC (0 – 24) értékeket szakember számára jól ismert eljárásokkal határozhatjuk meg, például emberek, főemlősök, kutyák, nyulak vagy rágcsálók (például patkányok, egerek, tengerimalacok és hörcsögök) biológiai ekvivalencia tekintetében való vizsgálati alanyokként való alkalmazásával.

Az alábbi szemléltető példák a találmány jobb megértését szolgálják: az 1. példában a különböző szemcseméretű (I) képletű szabad gyógyszerek in vitro oldódási jellemzőit mutatjuk be; a 2. és 3. példák in vivo vizsgálatok, amelyekben a találmány szerinti szemcsés formát tartalmazó gyógyászati készítményeket hasonlítjuk össze koprecipitátumot tartalmazó készítményekkel és viszonylag nagy szemcseméretű (I) képletű vegyületet tartalmazó készítménnyel; a 4. és 5. példák olyan gyógyászati készítményekre vonatkoznak, amelyekben különböző dózisokban alkalmazunk találmány szerinti szemcsés szabad gyógyszert.

## 1. PÉLDA

In vitro oldási vizsgálatokat végzünk olyan (I) képletű vegyület alkalmazásával, amelyet nyers állapotú szemcsés formából ( $d_{90} = 75 - 200$  mikron) őrléssel készítettünk, és amely szemcsés készítmények  $d_{90}$  (mikron) értékei a

következők: 1. tétel:  $d_{90} = 4$ ; 2. tétel:  $d_{90} = 22$ ; 3. tétel:  $d_{90} = 55$ ; 4. tétel:  $d_{90} = 65$ ; 5. tétel:  $d_{90} = 73$ ; és 6. tétel:  $d_{90} = 116$ . A különböző tételek kialakításához különféle őrlési eljárásokat alkalmaztunk. Például, az 1. tételt 30,5 cm-es (12 inch) sugármalomban aprítottuk 28 – 30 kg/h betáplálási sebességgel, és olyan őrlési nyomással, amellyel  $d_{90} = 4$  anyagot nyertünk. A 2. tételt tűs korongokkal (szöges lemezek) ellátott, mintegy 10000 fordulat/perc sebességgel működtetett Alpine VPZ-160 univerzális malomban készítettük.

A tételeket in vitro értékeltük ki mintegy 10 mg ömlesztett hatóanyag vizsgálati csőbe való pontos bemérésével, amelyhez 1 ml tisztított vizet adtunk, és a por megnedvesítésének biztosítására 2 percen át ultrahanggal kezeltük. A gyógyszer-szuszpenziót ezután 1000 ml 0,5 %-os vizes nátrium-lauril-szulfát oldatot tartalmazó, 37 °C hőmérsékletű oldóberendezés tartályába vittük át. A vizsgálati cső tartalmát meleg oldó közeg több részletével öblítettük, és az oldótartályba visszajuttattuk. Az oldásnál a lapátsebesség 50 fordulat/perc, 5, 10, 20 és 30 perc elteltével vettünk mintákat, és ezeket nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással vizsgáltuk. Eredményeinket az 1. ábrán mutatjuk be, amelyről látható, hogy annál jobb az in vitro oldhatóság, minél kisebb az (I) képletű vegyület szemcsemérete.

## 2. PÉLDA

A gyógyászati készítmények biológiai hozzáférhetőségének és reprodukálhatóságának találmány szerint lehetővé tett javulását in vivo emberekben mutattuk ki. Az alábbi 1. táblázatban a 4. és 5. példák szerint előállított,  $d_{90} = 8,4$  mikronos szemcsés szabad gyógyszert tartalmazó gyógyászati készítményeket hasonlítottunk össze olyan készítménnyel, amely az (I) képletű vegyületet hidroxipropilmetilcellulóz-ftaláttal, abba koprecipitátumként beépülve tartalmazza. A tablettázott készítményt minden esetben 10 mg (I) képletű vegyületet szabadon engedővé formáltuk.

| 1. táblázat                           |                 |                      |
|---------------------------------------|-----------------|----------------------|
| In vivo értékelés                     |                 |                      |
| Gyógyászati készítmény                | A betegek száma | T <sub>max</sub> (h) |
| (I) képletű vegyület szabad gyógyszer | 18              | 2,0                  |
| (I) képletű vegyület koprecipitátum   | 18              | 3,5                  |

A d90 = 8,4 értékű szemcsés szabad gyógyszer formát tartalmazó készítmény jelentősen javult T<sub>max</sub> értékűnek bizonyult a koprecipitátumot tartalmazó készítményhez képest (a T<sub>max</sub> érték azt az időt jelöli, amely alatt a hatóanyag a vérben a maximális szintet eléri, és jelző értékű a javult hatás bekövetkeztére vonatkozóan). A szemcsés szabad gyógyszer készítményből ennek megfelelően az (I) képletű vegyület plazmába való felszívódási sebessége gyorsabb, 30 perc elteltével 51 ng/ml plazmaszint mértani átlagot biztosítva, míg a koprecipitátum készítmény hasonló értéke 29 ng/ml.

### 3. PÉLDA

Vizsgálatokat végeztünk az (I) képletű vegyület különböző szemcseméreteit tartalmazó tabletták biológiai ekvivalenciájának meghatározására. A tabletták d90 = 8,4 μ, d90 = 20 μ vagy d90 = 52 μ szemcseméretű (I) képletű vegyületet tartalmaztak.

A vizsgálatokat 24 egészséges, 18 – 65 év közötti férfin nyílt jelölésű, randomizált, három helycserés időszakban folytattuk le, a vizsgált személyeket két 12 fős csoportra osztottuk. Mindhárom időszakban egyetlen 10 mg-os orális dózist adtunk be 180 ml vízben, és összehasonlítottuk a különböző részecskeméretű (I) képletű vegyületet tartalmazó tabletták farmakokinetikáját.

A beadás után a vizsgált személyektől farmakokinetikai vizsgálatra vérmintát vettünk. Az egyes kezelési időszakokban a vizsgált anyagok beadása között legalább 10 napos időszakot tartottunk, hogy az előző kezelési időszakból származó (I) képletű vegyület minden maradéka kiürüljön. A vizsgálatot kö-

vető értékelést az utolsó adagolás után 7 és 14 nap közötti időtartamban végeztük.

Az (I) képletű vegyület viszonylag gyorsan szívódott fel a  $d_{90} = 52$ , 30, és  $8,4 \mu$  részecskeméretű készítmények orális beadását követően. Az (I) képletű vegyület felszívódásának sebessége és mértéke azonban a részecskeméret csökkenésével növekedett. A  $C_{\max}$  és AUC (0 – 24) adatok összehasonlítása azt mutatta, hogy a részecskeméretben különböző készítményekből legnyilvánvalóbban az adagolás utáni első 24 órában tűnt ki a felszívódás különbözősége. Amint azt itt használjuk, a  $C_{\max}$  érték definíciója az (I) képletű vegyület maximális észlelt plazmakoncentrációja, az AUC (0 – 24) érték definíciója a 0 és 24 óra közötti plazmakoncentráció görbe alatti terület. Mind a  $C_{\max}$ , mind az AUC (0 – 24) változók jól ismertek, és szakember számára érthetőek.

A  $C_{\max}$  érték tekintetében a  $d_{90} = 52 \mu$  és  $d_{90} = 20 \mu$  értékű készítmények nem bizonyultak biológiailag ekvivalensnek a  $d_{90} = 8,4 \mu$  értékű készítménnyel, mivel 90 %-os konfidencia tartományuk (CI) a 0,8 – 1,25 ekvivalencia határokon kívül esett. Közelebbről, a  $C_{\max}$  érték az  $52 \mu$ -os készítménynél 36 %-kal, a  $20 \mu$ -os készítménynél 23 %-kal alacsonyabb, mint a  $8,4 \mu$ -os készítménynél. Az  $52 \mu$ -os készítmény nem volt ekvivalens a  $8,4 \mu$ -os készítménnyel az AUC (0 – 24) érték tekintetében sem. (AUC értéke 23 %-kal alacsonyabb, mint utóbbié.) Az AUC (0 – 24) érték tekintetében a  $20 \mu$ -os és a  $8,4 \mu$ -os készítmény biológiailag ekvivalensnek bizonyult. A  $8,4 \mu$ -os, a  $20 \mu$ -os és az  $52 \mu$ -os készítmények biológiailag ekvivalensek az AUC tekintetében, azaz a plazmakoncentráció idő függvényében adott görbéjének 0 – végtelen tartományban való görbe alatti területe tekintetében.

A vizsgálatok azt mutatták, hogy az (I) képletű vegyület felszívódási sebessége a  $C_{\max}$  és a  $t_{\max}$  értékek (utóbbi a maximális észlelt hatóanyag-plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő) alapján lassúbb az  $52 \mu$ -os készítmény esetén, mint a  $8,4 \mu$ -os készítménynél. Amint azt az előzőekben már is-

mertettük, a  $C_{\max}$  nem ekvivalens az 52  $\mu$ -os és 20  $\mu$ -os készítmények esetén a 8,4  $\mu$ -os készítményhez viszonyítva. Az 52  $\mu$ -os készítménynél az átlagos  $t_{\max}$  1 órával későbbi, de hasonló, mint a 20  $\mu$ -os és 8,4  $\mu$ -os készítményeknél.

Az alábbi táblázatban az (I) képletű vegyület egyetlen 10 mg-os dózisának orális adagolása után nyert különféle farmakokinetikai paramétereket mutatjuk be a d90 = 52  $\mu$ -os, 20  $\mu$ -os, illetve 8,4  $\mu$ -os részecskeméretű készítmények esetén.

|                                | d90 = 52 $\mu$ | d90 = 20 $\mu$ | d90 = 8,4 $\mu$ |
|--------------------------------|----------------|----------------|-----------------|
| $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/l}$ ) | 142            | 189            | 224             |
| $t_{\max}$ (h) <sup>1)</sup>   | 3,00           | 2,00           | 2,00            |
| AUC (0 – 24) <sup>2)</sup>     | 2201           | 2667           | 2849            |

<sup>1)</sup>: átlagos adatok

<sup>2)</sup>:  $\mu\cdot\text{h/l}$ .

Vizsgálataink azt mutatták, hogy az (I) képletű vegyület részecskeméretének találmány szerinti csökkentése hatással bír az (I) képletű vegyület szilárd dózisformából való in vivo felszívódási sebességére, és ennek folytán az (I) képletű vegyület biológiai hozzáférhetőségére. Például, az 52  $\mu$ -os készítmény esetén statisztikai analízis alapján a  $t_{\max}$  érték szignifikánsan (azaz 1 órával) későbbi, mint a 8,4  $\mu$ -os készítménynél. Nem találtunk szignifikáns különbséget a  $t_{\max}$  értékben a 20  $\mu$ -os és a 8,4  $\mu$ -os készítmények között. Ennek megfelelően az (I) képletű vegyületnek tulajdonítható terápiásan kedvező hatás a beadás után szignifikánsan gyorsabban következik be a 8,4  $\mu$ -os és a 20  $\mu$ -os készítményeknél, mint az 52  $\mu$ -os készítménynél.

Az oldódáson és az in vivo felszívódáson túlmenően a találmány szerinti szemcsés  $\beta$ -karbolin készítmények fizikai jellemzőinek egy további fontos szempontja a gyógyszertermék feldolgozási eljárás különféle egység-műveleteire gyakorolt hatásuk. Miközben a sajátos részecskeméret a gyógyszermolekulának a gastrointesztinális traktusban való felszívódási helyhez való kon-

zisztens szállítását biztosítja, ezzel együtt a tablettagyártási eljárás során jobb szabályozhatóságot biztosít.

Az alábbi formálási példák a találmány szemléltetését szolgálják a korlátozás szándéka nélkül.

#### 4. PÉLDA

Az alábbi készítményt alkalmaztuk 10 mg (I) képletű vegyületet tartalmazó tablettá dózisforma készítésére.

| Összetevők                               | Mennyiség (mg) |
|------------------------------------------|----------------|
| <u>Granulátum</u>                        |                |
| (I) képletű vegyület (1. tétel, d90 = 4) | 10,00          |
| Laktóz-monohidrát                        | 153,80         |
| Laktóz-monohidrát (porlasztva-szárított) | 25,00          |
| Hidroxipropilcellulóz (EF extra finom)   | 4,00           |
| Kroszkarmellóz-nátrium                   | 9,00           |
| Hidroxipropilcellulóz (EF)               | 1,75           |
| Nátrium-lauril-szulfát                   | 0,70           |
| <u>Külső porok</u>                       |                |
| Mikrokristályos cellulóz (granulált-102) | 37,50          |
| Kroszkarmellóz-nátrium                   | 7,00           |
| Magnézium-sztearát (növényi)             | 1,25           |
| Összesen:                                | 250 mg         |

A tabletták készítésére USP minőségű tisztított vizet alkalmazunk. A vizet a feldolgozási eljárás során eltávolítjuk, a kész tablettákban minimális mennyisége marad.

A tablettákat nedves granulálási eljárással készítjük. Az eljárást az alábbiakban lépésről-lépésre ismertetjük. A granulálandó (I) képletű vegyületet és a segédanyagokat biztonsági szítálásnak tesszük ki. Az (I) képletű vegyületet a

(porlasztva-szárított) laktóz-monohidráttal, hidroxipropilcellulózzal, kroszkarmellóz-nátriummal és laktóz-monohidráttal szárazon elegyítjük. A kapott por-elegyet hidroxipropilcellulóz és nátrium-lauril-szulfát vizes oldatával granuláljuk Powrex vagy más megfelelő nagy nyíróhatással működő granuláló berendezés alkalmazásával. A kívánt végpont eléréséhez további vízmennyiség adagolható. A nedves granulum rögzítői való megszabadítására és a száradás megkönnyítésére malmot alkalmazhatunk. A nedves granulumot először fluidágyas szárítón vagy szárítókemencében szárítjuk. Szárítást követően az anyagot minden nagy agglomerátum kiküszöbölésére méret szerint osztályozzuk. A mikrokristályos cellulózt, a kroszkarmellóz-nátriumot és a magnézium-sztearátot biztonsági szitálásnak tesszük ki, és a száraz, méret szerint osztályozott granulumokhoz adjuk. Ezeket a segédanyagokat és a száraz granulumot egyenletesre keverjük szalagkeverőben vagy más megfelelő keverőberendezésben. A keverési eljárást két fázisra osztjuk. A mikrokristályos cellulózt, a kroszkarmellóz-nátriumot és a szárított granulumot a keverőbe adagoljuk, és az első fázisban elegyítjük, majd a második fázisban hozzáadjuk a magnézium-sztearátot.

Ezután az elegyített granulumot rotációs préselő gépen tablettákká préseljük. A magtablettákat megfelelő színezőelegyet tartalmazó vizes szuszpenzióval bevonóserpenyőben (például Accela Cota típusúban) filmbevonattal látjuk el. A bevonattal ellátott tablettákat talkummal enyhén beporozhatjuk, hogy a tabletták kezelhetőségi jellemzőit javítsuk.

A tablettákat műanyag tartályokba töltjük (30 tablettá/tartály), és a csomaghoz a készítmény biztonsági és hatékonysági leírását mellékeljük.

## 5. PÉLDA

Analóg eljárással állítjuk elő az alábbi készítményt, amely 5,0 mg, illetve 20 mg (I) képletű vegyületet tartalmazó tabletták dózisforma.

| Összetevő                                | Mennyiség (mg) | Mennyiség (mg) |
|------------------------------------------|----------------|----------------|
| <u>Granulátum</u>                        |                |                |
| (I) képletű vegyület (1. tétel, d90 = 4) | 5,00           | 20,00          |
| Laktóz-monohidrát                        | 109,66         | 210,19         |
| Laktóz-monohidrát (porlasztva-szárított) | 17,50          | 35,00          |
| Hidroxipropilcellulóz                    | 2,80           | 5,60           |
| Kroszkarmellóz-nátrium                   | 6,30           | 12,60          |
| Hidroxipropilcellulóz (EF)               | 1,22           | 2,45           |
| Nátrium-lauril-szulfát                   | 0,49           | 0,98           |
| <u>Külső porok</u>                       |                |                |
| Mikrokristályos cellulóz (granulált-102) | 26,25          | 52,50          |
| Kroszkarmellóz-nátrium                   | 4,90           | 9,80           |
| Magnézium-sztearát (növényi)             | 0,88           | 0,88           |
| Összesen:                                | 175 mg         | 350 mg         |

Az előző leírásban ismertettük a találmány lényegét, előnyös megvalósítási módjait és működésének módjait. Az ismertetett formák azonban nem korlátozó jellegűek, csak a szemléltetést, nem a korlátozást szolgálják. Szakember a találmány különféle változatainak megvalósítására és megváltoztatására képes anélkül, hogy a találmány szellemétől eltérne.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) képletű vegyület szabad gyógyszer szemcsés formája, ennek gyógyászati szempontból elfogadható sói és szolvátjai, amely vegyület részecskéinek legalább 90 %-a mintegy 40  $\mu$  alatti részecskeméretű.
2. Az 1. igénypont szerinti szabad gyógyszer szemcsés forma, ahol a részecskéknak legalább 90 %-a mintegy 25  $\mu$  alatti részecskeméretű.
3. Az 1. igénypont szerinti szabad gyógyszer szemcsés forma, ahol a részecskéknak legalább 90 %-a mintegy 15  $\mu$  alatti részecskeméretű.
4. Az 1. igénypont szerinti szabad gyógyszer szemcsés forma, ahol a részecskéknak legalább 90 %-a mintegy 10  $\mu$  alatti részecskeméretű.
5. Gyógyászati készítmény, amely az 1. igénypont szerinti szabad gyógyszer szemcsés formát és egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható hordozó-, hígító- vagy segédanyagot tartalmaz.
6. Az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a szabad gyógyszer teljes egészében szemcsés formájú.
7. Eljárás erre szoruló betegek szexuális diszfunkciójának kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy a betegnek egy az 1. igénypont szerinti szabad gyógyszer szemcsés formát és egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy segédanyagot tartalmazó készítmény terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.
8. A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy hím merevedési diszfunkciót kezelünk.
9. A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy női szexuális izgalmi rendellenességet kezelünk.
10. Gyógyászati készítmény, amelynek összetevői
  - (a) az (I) képletű vegyület szabad gyógyszer formája és gyógyászati szempontból elfogadható sói és szolvátjai és

(b) egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyag, hígítóanyag vagy segédanyag, amely készítmény  $C_{\max}$  értéke mintegy 180 és mintegy 280  $\mu\text{g/l}$  vagy AUC (0 – 24) értéke mintegy 2280 és mintegy 3560  $\mu\text{g.h/l}$  közötti a vegyület 10 mg dózisának mérésre való alkalmazásával.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelynek  $C_{\max}$  értéke mintegy 180 és mintegy 280  $\mu\text{g/l}$  közötti és AUC (0 – 24) értéke mintegy 2280 és mintegy 3560  $\mu\text{g.h/l}$  közötti.

12. Gyógyászati készítmény, amelynek összetevői

(a) egy (I) képletű vegyület, gyógyászati szempontból elfogadható sói és szolvátjai, és

(b) egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyag, hígítóanyag vagy segédanyag,

amely készítmény  $C_{\max}$  értéke mintegy 180 és mintegy 280  $\mu\text{g/l}$  közötti és AUC (0 – 24) értéke mintegy 2280 és mintegy 3560  $\mu\text{g.h/l}$  közötti a vegyület 10 mg dózisának mérésre való felhasználásakor.

13. Gyógyászati készítmény, amelynek összetevői

(a) az (I) képletű vegyület szabad gyógyszer formája és gyógyászati szempontból elfogadható sói és szolvátjai, ahol a részecskéknek legalább 90 %-a mintegy 10  $\mu$  alatti részecskeméretű, és

(b) egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyag, hígítóanyag vagy segédanyag,

valamint ezekkel biológiailag ekvivalens készítmények.

14. Eljárás az 1. igénypont szerinti szabad gyógyszer szemcsés forma előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

(a) biztosítjuk a vegyület szilárd, szabad formáját, és

(b) a vegyület szilárd, szabad formáját oly mértékben aprítjuk, hogy a kapott részecskéknek legalább 90 %-a mintegy 40  $\mu$  alatti részecskeméretűvé válik.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy további lépésként a (b) lépésben kapott részecskéket egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyaggal, hígítóanyaggal vagy segédanyaggal elegyítjük.

16. Az (I) képletű vegyület, gyógyászati szempontból elfogadható sója vagy szolvátja és egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyag, hígítóanyag vagy segédanyag elegyítésével készített gyógyászati készítmény, amelyben a fenti vegyület részecskéi  $d_{90} = 40$  vagy az alatti jellemzővel bírnak.

17. Az (I) képletű vegyület szabad formája olyan részecskéinek alkalmazása, amelyeknek legalább 90 %-a mintegy  $40 \mu$  alatti részecskeméretű, hím merevedési diszfunkció vagy női szexuális izgalmi rendellenesség kezelésére alkalmas gyógyszer gyártására.

18. Az (I) képletű vegyület szabad formája olyan részecskéinek alkalmazása, amelyek által kifejtett  $C_{max}$  érték mintegy 180 és mintegy 280  $\mu\text{g/l}$  közötti és AUC (0 – 24) érték mintegy 2280 és mintegy 3560  $\mu\text{g.h/l}$  közötti a vegyület 10 mg dózisának mérésre való alkalmazásával, hím merevedési diszfunkció vagy női izgalmi rendellenesség kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

19. A találmány az előzőekben leírtak szerint.

A bejelentő helyett  
a meghatalmazott:

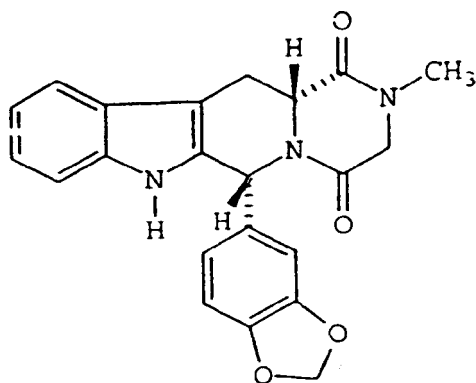
**DANUBIA**  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



dr. Valyon Józsefné  
szabadalmi ügyvivő

P0202781

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

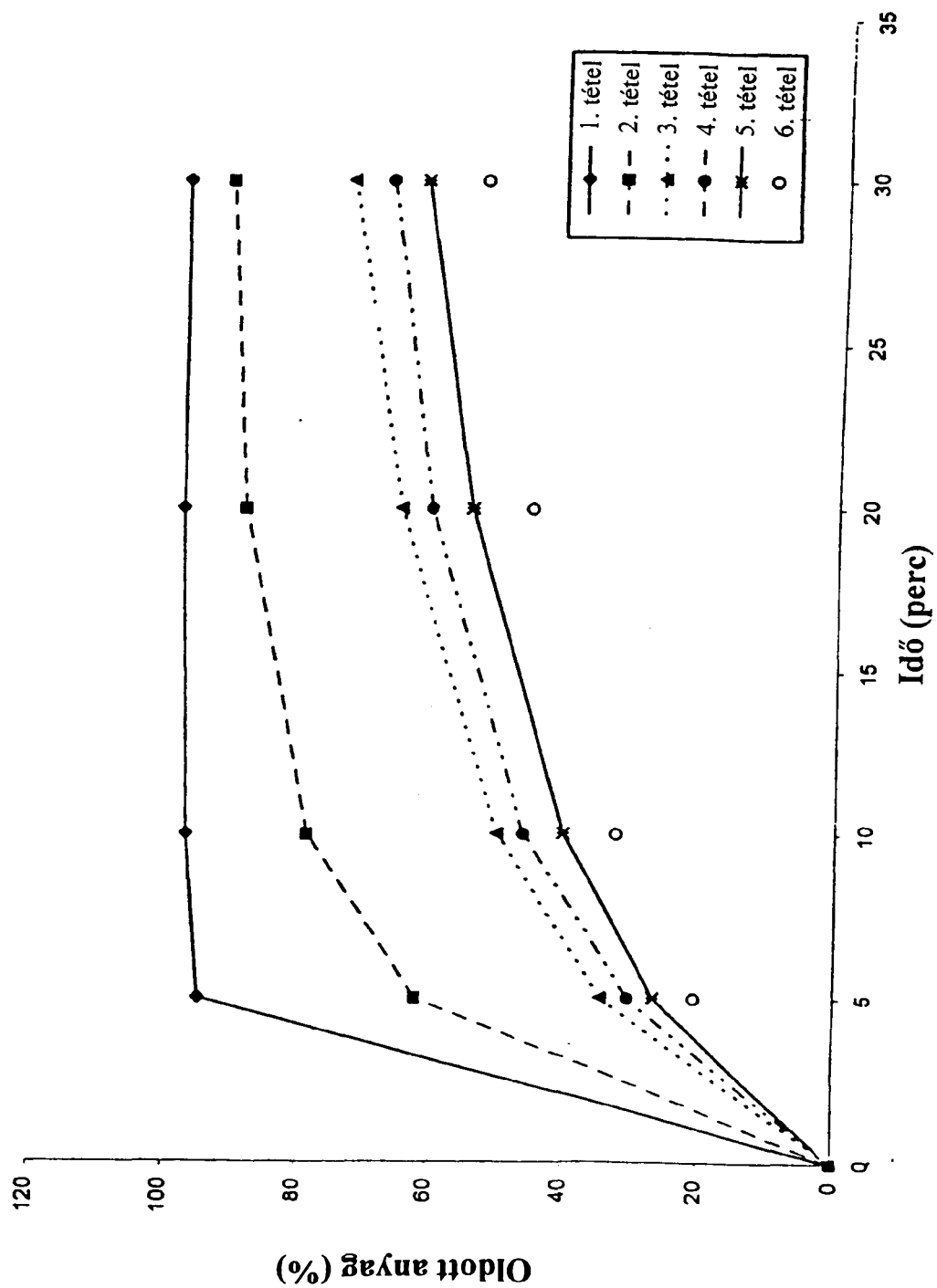


(I)

P02 02 7 8 1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Különböző tételekből származó hatóanyagok oldódási profilja



1. ábra