



HU000227685B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **227 685**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 03556**(22) A bejelentés napja: **2000. 10. 31.**(51) Int. Cl.: **A61K 31/55** (2006.01)**A61P 25/08** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2003. 02. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértéktérben: **2011. 11. 28.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 00/10764

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0132183

(30) Elsőbbségi adatok:

9925962.4**1999. 11. 02.****GB**

(73) Jogosult(ak):

Novartis AG., Bazel (CH)

(72) Feltaláló(k):

Lang, Steffen, Reinach (CH)

(74) Képviselő:

**Somlai Mária, S.B.G. & K. Szabadalmi
Ügyvivői Iroda, Budapest**

(54)

Oxkarbazepin alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására

(57) Kivonat

A találmány tárgya oxkarbazepin alkalmazása - melynek közepes szemcsemérete 2 - 12 µm közötti és maximális szitamaradéka 40 µm lyukbőségű szitán legfeljebb 5 % - egy arra rászoruló páciensnél betegségrohamok kontrollálására, megelőzésére vagy kezelésére orálisan alkalmazható gyógyszer előállítására, ahol a páciens éhgyomri/koplalási állapotban van.

Oxkarbazepin alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására

A találmány tárgya oxkarbazepin alkalmazása görcsrohamok éhgyomri kezelésére szolgáló, orális gyógyszerkészítmények előállítására.

Az oxkarbazepin (10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz(b,f)azepin-5-karboximid) a legjobb szer görcsök kezelésére.

Egy gyógyszer-hatóanyag biológiai hasznosíthatósága és biológiai egyenértéke fizikai-kémiai tulajdonságaitól – például oldhatóságától – és farmakokinetikai tulajdonságaitól, például a felszívódás helyétől, sebességétől és mértékétől függ. Ismert továbbá, hogy az élelem fiziológiai változásokat okoz a gyomor-bélcsatornában. Ezek a változások késleltethetik a gyomor kiürülését, stimulálhatják az epefolyadékot és változtathatják a pH-t. Az élelmiszer megváltoztathatja továbbá a szervezetben végbemenő metabolizációt, és fizikai vagy kémiai kölcsönhatásba léphet a hatóanyaggal. Ezért nem meglepő, hogy az élelem befolyásolhatja egy hatóanyag biológiai hasznosíthatóságát.

Az élelmiszer hatásai bonyolultak, nehezen megjósolhatók, és függnek az étel természetétől, például tápanyagtartalmától, folyadéktérfogatától, kalóriatartalmától és hőmérsékletétől. Ebből következik, hogy egy étel hatása egy adott gyógyszerre csak kimerítő vizsgálatok alapján határozható meg.

Nem kívánatos, hogy egy hatóanyag biológiai hasznosíthatósága változzon attól függően, hogy a paciens előzőleg evett vagy koplalt. Ez legalábbis kényelmetlen a paciens számára, akinek a kezelést időben az étkezéshez kell igazítania. Különösen érvényes ez a görcsoldó gyógyszerekre, például az oxkarbazepinre, amelyek például a táplálékfelvétel miatt rendszertelenül adagolva ellentétes hatást, például görcsrohamot idézhetnek elő.

Az oxkarbazepin esetén – amely egy vizes közegben, például stimulált gyomorsavban rosszul oldódó semleges vegyület, amely ha már feloldódott, akkor gyakorlatilag teljes mértékben felszívódik, és amelyet viszonylag nagy (például 300 - 600 mg-os) dózisokban adnak be – azt várnánk, hogy a gyomor-bél-csatornában az oxkarbazepin hosszú tartózkodási ideje és az epesók megnövekedett koncentrációja – mindkét jelenség a táplálékfelvétellel kapcsolatos – elősegíti az oldódást, és így befolyásolja a biológiai hasznosíthatóságot.

A fenti megfontolásokat alátámasztja, hogy a jelenleg kapható oxkarbazepin-készítményeket olyan tájékoztatóval hozzák forgalomba, amely felhívja a figyelmet az ételek hatására, és az adagolást az étkezések rendjéhez igazítja, például megadja, hogy a tablettákat az étkezés folyamán vagy utána kell bevenni valamilyen folyadékkal. Ennek igazolására említjük például a Ciba-Geigy Limited cég 1993. 03. 24-i ("Trileptal basic drug information") kiadványát.

Ezért volt meglepő az a felfedezés, hogy egy oxkarbazepint tartalmazó orális egységdózisforma a paciensnek beadva az étellel semmiféle kölcsönhatást nem mutatott.

A találmány szerinti dózisformák sokkal előnyösebbek a jelenleg forgalomban lévőknél, mert alkalmazásuk a paciens számára kényelmesebb és/vagy biztonságosabb.

A találmány tárgya oxkarbazepin alkalmazása - melynek közepes szemcsemérete 2 - 12 μm közötti és maximális szítamaradéka 40 μm lyukbőségű szitán legfeljebb 5 % - egy arra rászoruló páciensnél betegségrohamok kontrollálására, megelőzésére vagy kezelésére orálisan alkalmazható gyógyszer előállítására, ahol a páciens éhgyomri/koplalási állapotban van.

Az „étel-hatás” a leírásban azt jelenti, hogy az oxkarbazepin biológiai hasznosíthatósága étkezés után más mint éhgyomorra. Az „étel-hatás” mennyiségileg meghatározható a görbe alatti terület (AUC) és/vagy C_{max} mérésekkel a szakmában ismert módon. Az AUC és a C_{max} méréseket rendszerint úgy végzik, hogy meghatározott időközönként biológiai folyadékmintákat vesznek, és a szérumban oxkarbazepin-koncentrációját (vagy hatóanyagtartalmát) ábrázolják az idő függvényében. A kapott értékek egy sor, különböző személyektől felvett értéket reprezentálnak, ezért ezeket a teljes populációra vonatkozó átlagértékként adjuk meg. Az átlagos AUC és/vagy C_{max} értékek összehasonlításával megállapítható, hogy az oxkarbazepin mutat-e „ételhatást”.

Az ételhatás vizsgálatát előnyösen annyi önkéntes jelentkezőn végezzük, amennyi elegendő a megfelelő statisztikai értékeléshez. A kísérleti személyek száma előnyösen legalább 12.

Az oxkarbazepin-készítmények biológiai hasznosíthatóságára kifejtett ételhatás vizsgálatához bármilyen, a szakmában vizsgálati módszert, például véletlenszerű, egyszeri dózisos, kétszeri kezeléssel, két-időszakos, két sorozatos, keresztezéses eljárást alkalmazhatunk. Az elemzést végezhetjük például a SAS PROC GLM, a SAS institute Cary (North Carolina) szoftverjének alkalmazásával.

Mennyiségileg kifejezve azt mondhatjuk, hogy az oxkarbazepin semmiféle ételhatást nem mutat, ha az étkezéssel és koplalással kezelt csoportok között mért középértékek aránya (a populáció mértani középértéke log-transzformált adatok alapján) 90%-os megbízhatósággal (konfidenciaintervallum, CI) 0,8 és 1,25 közé esik az AUC méréseknél, illetve 0,7 és 1,43 közé a C_{max} méréseknél.

Tehát a találmány tárgya egy olyan orális dózisforma alkalmazása, amelyben az oxkarbazepin étkezés utáni/éhgyomri AUC-aránya egyszeri dózis beadása

után 0,8 és 1,25 közé, illetve étkezés utáni/éhgyomri C_{max} -aránya egyszeri dózis beadása után 0,7 és 1,43 közé esik.

A találmány útmutatása alapján olyan dózisformákat kapunk, amelyek reszorpció/s/biológiai hasznosíthatósági szintje mind az oxkarbazepinnel kezelt egyedeken belül, mind pedig a különböző egyedek között csökkent mértékű ingadozást mutat.

Tehát a találmány tárgya egy eljárás az oxkarbazepin biológiai hasznosíthatósági szintnek az orális oxkarbazepin-kezelés folyamán az egyes egyedeken belül mutatott ingadozásának csökkentésére, amely eljárás abból áll, hogy orálisan beadunk egy oxkarbazepint tartalmazó orális dózisformát, amely az étellel semmiféle kölcsönhatást nem mutat, függetlenül attól, hogy a paciens előzőleg evett-e vagy tetszőleges időn át koplalt.

„Jóllakott”-nak tekinthető egy olyan személy, aki legalább 10 órás koplalás után az FDA (Federal Food and Drug Administration, Szövetségi Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal) szabvány alapján nagy zsírtartalmúnak minősített ételt kap. Az oxkarbazepin kevéssel az étel elfogyasztása után, például 5 percen belül beadható vízzel. Az oxkarbazepin bevétele után előnyösen egy ideig, például 4 órán át semmiféle étel nem fogyasztandó, bár egy kevés víz megengedhető például 2 órával az oxkarbazepin bevétele után.

A „koplaltatott” személy előnyösen legalább 10 órás koplalás után veheti be az oxkarbazepint vízzel. Az oxkarbazepin bevétele után előnyösen egy ideig, például 4 órán át semmiféle étel nem fogyasztandó, bár egy kevés víz megengedhető például 2 órával a gyógyszer bevétele után.

Az FDA szabvány szerint nagy zsírtartalmú étel a leírásban jelenthet bármely olyan ételt, amely jelenléte folytán a gyomor-bél-csatornában maximális mértékű zavart okozhat. Ez a nagy zsírtartalmú étel kalóriaértékének tipikusan 50

%-át zsír alakjában tartalmazhatja. Ilyen lehet például 2 vajban kisütött tojás, 2 csík szalonna, 2 szelet vajas pirítós vagy 113 g (8 uncia) tej.

Az orális dózisformák bevétele után gyorsan szétesnek, így az oxkarbazepin gyorsan felszabadul. Ezután az oxkarbazepin olyan rövid idő alatt feloldódik, hogy az étel hatása nem érvényesülhet. Az, hogy az oxkarbazepint tartalmazó orális dózisformák nem lépnek kölcsönhatásba az étellel, részben a hatóanyag saját jellemzőiből következik, másrészt formulálási szempontok is közrejátszhatnak, például a hatóanyag minősége – például szemcsemérete, szemcseméret-eloszlása és hasonló –, és/vagy a hordozóanyagok fajtája és minősége és/vagy feldolgozási tényezők, például az orális dózisforma előállításának módja. Annak érdekében, hogy a találmány szerinti orális dózisforma minden adagja azonos tulajdonságokat mutasson, kívánatos, hogy legyen valamilyen könnyen mérhető paraméter. Erre az oxkarbazepin orális dózisformáinál az *in vitro* / *in vivo* oldódási arány C szintű korrelációját találtuk megfelelőnek. Tehát a gyártott orális dózisformák *in vitro* oldhatósága a minőségi ellenőrzés egyik fontos adata lehet.

A találmány szerinti előnyös orális dózisformák *in vitro* oldódási aránya az alább leírt oldódhatósági vizsgálattal mérve 30 perc alatt legalább 70%, és 60 perc alatt legalább 80%.

Tehát a találmány további tárgya egy találmány szerinti orális dózisforma alkalmazása, amelyben az oxkarbazepin *in vitro* oldódási aránya 30 perc után 70%-nál nem kisebb.

Az oxkarbazepin oldódás után gyorsan és majdnem teljesen felszívódik. Továbbá az oxkarbazepin *in vivo* oldódása a felszívódáshoz és metabolizációhoz képest gyorsan megy végbe. Ebből következik, hogy az *in vitro* oldhatósági adatok nemcsak a minőségbiztosítás megbízható paraméterei, hanem az ilyen vegyületeket tartalmazó készítmények biológiai hasznosíthatóságának előrejelzésé-

re is szolgálhatnak, például bizonyos *in vitro* oldódási görbéket adó készítmények a étel-kölcsönhatástól mentesnek tekinthetők.

A találmány szerinti készítmények közül különösen előnyösek azok, amelyeknek *in vitro* oldhatósága 30 perc után legalább 90%.

Az *in vitro* oldhatóságot mérhetjük az US Pharmacopoeia-ban (USA Gyógyszerkönyv) [The National Formulary 18 (1995) p 1791-1792] leírt keverős módszer alkalmas módosításával, hogy az oldó közeg nátrium-dodecil-szulfát (SDS) vizes oldata legyen, amely 900 ml vízben előnyösen 0,3 - 1,0 % nátrium-dodecil-szulfátot tartalmaz. Az SDS koncentrációját az oldódási vizsgálatban alkalmazott tabletta mérete alapján határozzuk meg, például egy 150 mg-os tablettához 0,3 %-os, 300 mg-os dózishoz 0,6 %-os, 600 mg-os dózishoz pedig 1,0 %-os SDS-oldatot alkalmazhatunk. A keverési sebességet 37°C-on előnyösen 60 fordulat/perc-re állítjuk be.

A találmány szerinti orális dózisformák görcsoldó hatásuk folytán monoterápiás vagy kiegészítő terápiás módon alkalmazhatók görcsrohamok, például primer generalizált tónusos-clonusos rohamok és szekunder generalizációval együttesen vagy anélkül fellépő parciális rohamok kontrollálására, megelőzésére vagy kezelésére.

Tehát a találmány további tárgya oxkarbazepin alkalmazása egy orális dózisformájú gyógyszer előállítására, amely primer generalizált tónusos-clonusos rohamok és szekunder generalizációval együttesen vagy anélkül fellépő parciális rohamok kontrollálására, megelőzésére vagy kezelésére a paciensnek beadható étkezés után vagy éhgyomorra.

A találmány további tárgya oxkarbazepin alkalmazása egy orális dózisformájú gyógyszer előállítására, amely primer generalizált tónusos-clonusos rohamok és szekunder generalizációval együttesen vagy anélkül fellépő parciális rohamok

kontrollálására, megelőzésére vagy kezelésére a paciensek éhgyomorra adandó be.

Az oxkarbazepin és a beadandó készítmény pontos dózisa sokféle tényezőtől függ, például a kezelendő állapottól, a kezelés kívánt időtartamától és az oxkarbazepin felszabadulásának sebességétől. Az oxkarbazepin kívánt mennyisége és felszabadulásának sebessége meghatározható például *in vitro* vagy *in vivo* eljárásokkal, amelyek megadják, hogy egy adott hatóanyag koncentrációja a vérplazmában mennyi ideig marad a terápiás hatás eléréséhez szükséges szinten.

A találmány szerinti készítmény előnyös dózisa monoterápia esetén 150 - 600 mg, például naponta kétszer 300 mg. Napi 1200 - 2400 mg-os dózisok tolerálhatók. Kiegészítő terápiában a kezdő dózis lehet például napi 300 mg. Itt napi 600 és 2400 mg közötti dózisok tolerálhatók.

Tehát a találmány további tárgya egy találmány szerinti orális dózisforma alkalmazása, amely 300 - 600 mg oxkarbazepint tartalmaz.

A találmány szerinti orális dózisformák lehetnek szilárd dózisformák, például kapszulák, porok vagy szuszpenziók, előnyösen tabletták.

A tablettá előnyösen egy szokásos tablettázószerekkel összekevert és sajtolott tablettamagot tartalmaz.

Az oxkarbazepin és előállításának módszerei a szakmában jól ismertek. Gyártását és terápiás felhasználását ismerteti a 2 011 087 számú német szabadalmi leírás, melyek tartalma a jelen leírás részét képezi. Egy gazdaságilag előnyös oxkarbazepin-előállítási eljárást ismertet 0 028 028 számú európai szabadalmi bejelentés melyek tartalma ugyancsak a jelen leírás részét képezi.

Előnyösen finomra őrölt oxkarbazepint alkalmazunk, amelynek közepes szemcsemérete körülbelül 2 - 12 μm , még előnyösebben 4 - 12 μm , a legelőnyö-

sebben 4 - 10 μm , és maximális szitamaradéka 40 μm lyukbőségű szitán legfeljebb 5 %, például 2 %.

Tehát a találmány tárgya egy találmány szerinti orális dózisforma alkalmazása, amely vagy finomra őrölt, körülbelül 4 - 10 μm szemcseméretű formában tartalmazza az oxkarbazepint, amelynek maximális szitamaradéka 40 μm lyukbőségű szitán legfeljebb 5 %, vagy pedig valamilyen, ettől eltérő dózisforma.

Az ismert szemcseméret-elemzési módszerek alkalmasak a közepes szemcseméret meghatározására. Ilyenek például a fényt alkalmazó – például fényszóráson alapuló vagy zavarosságmérési – módszerek, ülepitési módszerek – például pipetta-analízis Andreassen pipetta alkalmazásával, szedimentációs mérlegek, fotoszedimentométerek vagy centrifugális erőterben végzett ülepités –, impulzusmérési eljárások, például Coulter számláló alkalmazásával, vagy a gravitációs vagy centrifugális erővel végzett osztályozás. Ezen módszereket ismerteti például Voigt a fent idézett műben, pp. 64-79.

Az előnyös szemcseméretű oxkarbazepin előállításához hagyományos finomra aprítási és dezagglomerációs módszereket, például légsugármalomban, ütközéses őrőlgépben, golyósmalomban, vibrációs malomban, dörzsmalomban vagy peckes őrőlgépben végzett aprítást alkalmazhatunk.

A találmány szerinti orális dózisformák az oxkarbazepinen kívül a készítmény fajtájától függően hagyományos segédanyagokat is tartalmazhatnak. Ilyen segédanyagok alkalmas típusai például a kötőanyagok, ízanyagok, hígító-, csúsztató-, sűrítőszeres és síkosító anyagok.

A találmány szerinti tablettakészítmények esetén a tablettamagban alkalmazhatunk megfelelő segédanyagokat. Ilyenek például a folyásszabályozó tulajdonságokkal rendelkező por alakú töltőanyagok, például talkum, szilícium-dioxid – így például a Syloid® (Grace) típusú szintetikus amorf vízmentes kovasavak,

például SYLOID 244 FP –, a mikrokristályos cellulóz – így például az Avicel® (FMC Corp.) típusúak mint AVICEL PH101, 102, 105, RC581 vagy RC 591, az Emcocel® (Mendell Corp.) vagy Elcema® (Degussa) típusúak –, szénhidrátok, például cukrok, cukoralkoholok, keményítők vagy keményítő-származékok, például laktóz, dextróz, szacharóz, glükóz, szorbit, mannit, xilit, burgonya-, kukorica-, rizs- vagy búzakeményítő, amilopektin, trikálcium-foszfát, kalcium-hidrogén-foszfát vagy magnézium-triszilikát; kötőanyagok, például zselatin, tragakant, agar, alginsav, cellulóz-éterek – például metilcellulóz, karboxi-metil-cellulóz vagy hidroxipropil-metil-cellulóz –, polietilén-glikolok vagy etilén-oxid homopolimerek, különösen azok, amelyek polimerizációfoka körülbelül $2,0 \times 10^3$ és $1,0 \times 10^5$ közé, molekulatömege pedig körülbelül $1,0 \times 10^5$ és $5,0 \times 10^6$ közé esik, például a Polyox® (Union Carbide) néven ismert segédanyagok –, poli(vinil-pirrolidon), vagy povidonok, különösen az 1000 körüli molekulatömegűek, amelyeknek polimerizációfoka körülbelül 500 és 2500 közötti –, valamint agar vagy zselatin; felületaktív anyagok, például az anionos felületaktív anyagok közé tartozó alkil-szulfát típusúak – például nátrium-, kálium- vagy magnézium-n-dodecil-szulfát, n-tetradecil-szulfát, n-hexadecil-szulfát vagy n-oktadecil-szulfát –, alkil-éter-szulfát típusúak – például nátrium-, kálium- vagy magnézium-n-dodecil-oxi-etil-szulfát, n-tetradecil-oxi-etil-szulfát, n-hexadecil-oxi-etil-szulfát – vagy alkán-szulfonát típusúak – például nátrium-, kálium- vagy magnézium-n-dodekán-szulfonát, n-tetradekán-szulfonát, n-hexadekán-szulfonát vagy n-oktadekán-szulfonát; a nemionos felületaktív anyagok közé tartozó zsírsav-polihidroxi-alkohol-észter típusúak – például szorbitán-monolaurát, -monooleát, -monosztearát vagy -monopalmitát, szorbitán-trisztearát vagy -trioleát –, zsírsavas polihidroxi-alkohol-észterek poli(oxi-etilén) adduktjai, például poli(oxi-etilén)-szorbitán-monolaurát, -monooleát, -monosztearát, -monopalmitát, -trisztearát vagy -trioleát, a

polietilénglikol zsírsavas észterei, például poli(oxi-etil-sztearát), (polietilénglikol 400)-sztearát, (polietilénglikol 2000)-sztearát, különösen a Pluronic[®] (BWC) vagy Synperonic[®] (ICI) típusú etilén-oxid/propilén-oxid blokkpolimerek.

A tabletták előnyösen bevonatosak.

Tehát a találmány tárgya egy találmány szerinti orális dózisforma alkalmazása, amely dózisforma bevonatos tablettá.

Az oxkarbazepin a tárolás során hajlamos elszíneződni, ezért a bevonás, például egy szimpla vagy dupla bevonat alkalmazása előnyös lehet az esetleges színeződés elfedésére. Tehát a találmány további tárgya egy, a fentiek szerinti szilárd orális dózisforma, amely stabil az elszíneződéssel szemben. Az elszíneződéssel szemben stabil orális dózisformák 25°C-os hőmérsékleten, 60 % relatív páratartalom mellett előnyösen legalább 3 évig stabilak maradnak.

A színeződés elfedésére a találmány szerinti orális dózisformákban színezőanyagokat, például pigmenteket is alkalmazhatunk. Tablettáknál a színezőanyagot bekeverhetjük az oxkarbazepinnel és tablettázó segédanyagokkal együtt a tablettamagba, vagy csak a bevonókeverékbe, vagy bekeverhetjük mind a magba, mind pedig a bevonókeverékbe.

Tekintettel azonban azokra a törvényi előírásokra, melyek bizonyos színezőanyagok gyógyszerkészítményekben való nagy koncentrációjú alkalmazására vonatkoznak, a színezőanyagok koncentrációját előnyös a lehető legalacsonyabb értéken, mindenesetre a hatóságok által megszabott szint alatt tartani. Például az FDA jelenlegi előírásai a paciens által elfogyasztható vas-oxid [(vas(II)- vagy vas(III)-oxid] mennyiségét napi 5 mg elemi vasma korlátozzák.

Továbbá az elszíneződés koncentráció-függő jelenség, tehát annál jobban látható, minél nagyobb az oxkarbazepin koncentrációja az adott orális dózisformában. Ebből következik, hogy az elszíneződés elfedéséhez szükséges pigment-

menyiség függ a hatóanyag koncentrációjától az egységdózisformában. Mint-hogy a találmány szerinti orális dózisforma viszonylag nagy koncentrációban tartalmazhatja az oxkarbazepint, az elszíneződés nem mindig fedhető el egyszerűen úgy, hogy a pigmentet hozzáadjuk a tablettamaghoz, miközben betartjuk az adott színezőanyagra vonatkozó törvényi előírásokat.

Most meglepő módon azt találtuk, hogy ha egy, a tablettamagot körülvevő bevonathoz viszonylag kis mennyiségű színezőanyagot adunk, ez olyan kis színezék-koncentrációk mellett is a kívánt maszkírozó hatás nyújtja, amelyek nem lépnek túl az elfogadható határértékeken.

A találmány megvalósításában bármely, a gyógyszerkészítményekben használatos színezőanyag alkalmazható, lásd például azok, amelyek leírása megtalálható például az alábbi szakirodalmi helyen: "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition (1994), Eds. Wade and Weller", pp 130-134. Alkalmas színezőanyagok például a titán-dioxid, vas-oxid [(vas(II)- vagy vas(III)-oxid], előnyös a vas(III)-oxid hidratált alakban.

Színezőanyag alkalmazása esetén a bevonatban alkalmazott mennyiség az adott dózisforma méretétől és az oxkarbazepin koncentrációjától függ. A színezőanyagból alkalmazott mennyiség előnyösen, például vas-oxid esetén körülbelül 0,1 - 0,6 mg/egységdózisforma (például tablettá), még előnyösebben 0,3 - 0,9 mg/egységdózisforma. Különösen jó fedőhatást fejt ki a színezőanyag, ha csak a bevonókeverékben alkalmazzuk.

Bevonószerként alkalmasak a tabletták, granulátumok és hasonló készítmények bevonására szokásosan használt anyagok. A bevonószernek előnyösen hidrofílek és a vizet és bélnedveket áteresztik és/vagy legalább bizonyos mértékig oldódnak bennük. A találmány céljára bármilyen bevonószer alkalmas, különösen

a PCT/EP 9800794 számon közzétett európai szabadalmi bejelentésben – melyek tartalma a jelen leírás részét képezi – leírt elasztikus bevonószerek.

A fenti bevonószereket más, a bevonó készítményekben használatos segédanyagokkal, például talkummal vagy szilícium-dioxiddal – mint például a Syloid® (Grace) típusú szintetikus amorf kovasavak, például SYLOID 244 FP – vagy nedvesítőszerekkel, például a fent említett polietilén-glikollokkal vagy szorbátokkal összekeverve is alkalmazhatjuk.

A bevonószerek további segédanyagokat is tartalmazhatnak, például lágyítókat – így trietil-citrátot, mint például a Citroflex® (Pfizer), triacetint, különböző ftalátokat, mint például a dietil- vagy dibutil-ftalát, Myvacet® típusú (Eastman) vegyes mono- vagy di-glycerideket, mint például például MYVACET 9-40, a fent említett polietilén-glikolokat, például körülbelül 6000 és 8000 közötti molekulatömegűeket, valamint Pluronic® (BWC) vagy Synperonic® (ICI) típusú etilén-oxid-propilén-oxid blokkpolimereket –, por alakú formaválasztó szereket (tapadás-gátlókat), például magnézium-triszilikátot, keményítőt vagy valamilyen Syloid típusú szintetikus amorf kovasavat, például SYLOID 244 FP-t.

A találmány szerinti, bevonatos tablettá alakú orális dózisformák egy egy-ségdózisformában nagy mennyiségű oxkarbazepint tartalmaznak. A találmány szerinti bevonatos tabletták oxkarbazepin-tartalma előnyösen legfeljebb 75 tömeg%, még előnyösebben 65 - 75, például 65 - 73 tömeg%.

Az oxkarbazepin kereskedelmi forgalomban kapható formái akár 75 tömeg% oxcarbazepint is tartalmazhatnak. Ezek a formák azonban bevonat nélküli tabletták. Más, kereskedelmi forgalomban kapható formákban nagy oxkarbazepin-koncentrációt értek el egy kis nyírófeszültségű etanolos granulálási eljárással. Az ipar eljárásokban azonban nem előnyös a szerves oldószerek alkalmazása. Mint-hogy a találmány szerinti eljárásban a tablettákon adott esetben egy további be-

vonási műveletet is végzünk, a nedves granulálás nyilvánvalóan azzal a hátránnyal járna, hogy a tablettamagot meg kellene szárítani, vagy lényegében száraznak kellene lennie a bevonás végrehajtása előtt, és ez jelentősen lelassítaná a gyártást. Ha viszont a tablettamag a bevonás előtt nem eléggé száraz, a tablettamag további szárítása károsíthatná a bevonat integritását.

Tapasztalataink szerint sajnos nagy gyakorlati nehézségeket okozott a nagy koncentrációjú tabletták előállítása a hagyományos száraz granulálási és tablettamassza-tömörítési eljárások alkalmazásával, mert a tablettamasszát (az oxkarbazepin, különösen az őrölt anyag sajátos tulajdonságai és részben a nagy dózisformák előállításához szükséges nagy mennyiségű segédanyag alkalmazása miatt) csak olyan nagy erővel lehetett sajtolni, amilyeneket ipari célokra nem célszerű alkalmazni.

Kimerítő vizsgálatok után azt találtuk, hogy egy nedves granulálási eljárással ipari gyártás céljára is elfogadható idő alatt előállíthatók (az oxkarbazepin szempontjából) nagy koncentrációjú bevonatos tabletták, és ezen eljárás folyamán a tabletták bevonatának integritása sértetlen marad.

Tehát a találmány tárgya az oxkarbazepin egy orális dózisformája bevonatos tabletta alakjában, amely a találmány további tárgyát képező eljárással állítható elő, és ezen eljárás tartalmaz egy vizes közegben, nagy nyírófeszültséggel végrehajtott műveletet az oxkarbazepin és a hagyományos tablettázási segédanyagok granulálására.

A vizes közegű, „nagy nyírófeszültségű” granulálás azt jelenti, hogy minden granulálási lépést víz jelenlétében és a jelenleg használatos nagy nyírófeszültségű granuláló berendezésekben – például az alábbi 1. példában szereplő nagynyírású keverőgépek bármelyikében – tipikusan fellépő nyíróerők hatása alatt hajtunk végre.

A granulátumokat valamilyen kézenfekvő módszerrel, például a „felépített” vagy „lebontott” granulátumok előállítására ismert vizes granulálási eljárásokkal állítjuk elő.

A „felépített” granulátumok előállítására szolgáló eljárás folyamatos, és például abból áll, hogy a granuláló masszát a granuláló oldattal egyszerre permetezzük és szárítjuk, például egy granuláló dobban, drázsírozóüstben vagy lemezes granulátorban, fluidágyon, porlasztásos szárítással vagy porlasztásos kristályosítással, vagy pedig a műveletet szakaszos üzemben, például fluidágyon, szakaszos keverőgépben vagy porlasztásos szárítódobban hajtjuk végre.

„Lebontott” granulátumok előállítására előnyösek a szakaszosan végezhető eljárások, amelyekben a granuláló massa a granuláló oldattal először nedves agglomerátumot képez, amit azután felaprítunk vagy ismert módszerekkel a kívánt szemcseméretű granulátummá alakítunk, majd a granulátumot megszárazítjuk. E célra alkalmas például az 1. példában ismertetett Alexander granuláló berendezés.

A granuláló massa a hatóanyag és a fent említett segédanyagok, például por alakú töltőanyagok – így AVICEL típusú mikrokristályos cellulóz – felaprított, előnyösen őrölt formájából áll. Különösen előnyös töltőanyag az AVICEL PH 102. Az alkalmazott módszertől függően a granuláló massa lehet előkeverék, vagy előállítható úgy, hogy a hatóanyagot egy vagy több segédanyagba bekeverjük, vagy úgy, hogy a segédanyagokat keverjük be a hatóanyagba. A nedves granulátumot előnyösen a fenti módon, például porlasztással vagy fluidágyon szárítjuk.

A tablettamagok sajtolását hagyományos, például EK-0 Korsch excentrikus tablettázógépeken végezzük. A tablettamagok különböző, például kerek, ovális, hosszúkás, hengeres vagy egyéb alakúak, és az alkalmazott hatóanyag-mennyiségtől függően különböző méretűek lehetnek.

A fenti eljáráshoz különösen előnyösen alkalmazható olyan oxkarbazepin, amelynek szemcsemérete 4 és 12 μm , például 6 és 8 μm közé esik, és maradéka 40 μm -es lyukbőségű szitán legfeljebb 2 %.

A találmány szerinti eljárással előállított tablettamagok bevonatosak is lehetnek.

A bevonókeveréket előnyösen vízben oldjuk, vagy szuszpendáljuk a kívánt mennyiségi arányban. Kívánt esetben segédanyagokat, például polietilenglikolt adhatunk hozzá. Az oldatot vagy diszperziót más segédanyagokkal, például talkummal vagy szilícium-dioxiddal – mint például SYLOID 244 FP – együtt ismert módszerekkel permetezhetjük a tablettamagokra, például fluidágyon végzett szóróbevonással, például az Aeromatic, Glatt, Wurster vagy Hüttlin (golyós bevonatoló) rendszer alkalmazásával, vagy egy drázsírozóüstben az Accela Cota néven ismert módszerekkel, vagy mártó bevonással.

Előnyösen egy hidroxí-propil-metil-cellulózt (cellulose HPMC) és pigmenteket tartalmazó vizes diszperziót permetezünk a tablettamagra hagyományos szóróbevonási módszerek alkalmazásával.

Az alábbi példák a találmány részletesebb ismertetésére szolgálnak.

1. példa

Készítmények

Tablettamag	[mg]	[mg]
TRILEPTAL AS extra fine	300,0	600,0
Cellulose HPM 603	8,4	16,8
mikrokristályos cellulóz	65,6	131,2
kolloid eloszlású vízmentes szilícium-dioxid	1,6	3,2
magnézium-sztearát	4,4	8,8
Crosspovidone	20,0	40,0
A mag tömege	400,0	800,0

Bevonat		
Cellulose HPM 603	7,351	11,946
Vas(II)-oxid (sárga) 17268	0,499	0,811
Polietilén-glikol (PEG) 8000	1,331	2,162
Talkum	5,323	8,649
Titán-dioxid	1,497	2,432
Bevonat tömege	16,000	26,000

A TRILEPTAL-t, a cellulose HPM 603 kötőanyagot és a mikrokristályos cellulóz egy részét (körülbelül felét) (tehát a kötőanyagot, töltőanyagot és a tabletta szétesését elősegítő anyagot) valamilyen keverőgépben, előnyösen egy nagysebességű, például DIOSNA, LOEDIGE, FIELDER vagy GLATT keverőgépben összekeverjük. A keverékhez vizet adunk, és előnyösen egy nagysebességű keverőgépben a megfelelő konzisztencia eléréséig gyúrjuk. A HPM 603-at előzőleg feloldhatjuk. A nedves szemcséket ALEXANDER Reibschützler, QUADRO-COMILL berendezéssel granuláljuk, és AEROMATIC, GLATT fluidágyas szárítóban szárítjuk. A száraz granulátumhoz hozzáadjuk a mikrokristályos cellulóz maradékát, AEROSIL 200-at (folyáskondicionáló) és crospovidone-t (a tabletta szétesését elősegítő szer), és egy aprító berendezésben (FREWITT, QUADRO-COMILL, FITZMILL) összekeverjük. Végül magnézium-sztearátot (csúsztatószer) adunk hozzá, és összekeverjük (STOECKLIN tartálykeverő, VRIECO keverőgép). A csúsztatószer közvetlenül is hozzáadhatjuk az aprított anyaghoz. Az így kapott keveréket végül TRILEPTAL tablettákká sajtoljuk (excenterprés, körforgó prés: KILIAN, KORSCH, FETTE, MANESTY).

A tablettákat forgó drázsírozóüstben (ACCELA-COTA, GLATT, DRI-ACOATER, DUMOULIN) egy cellulose HPM 603 filmképző anyagot, vasoxidsárga 17268 pigmentet, PEG 8000-t (lágyító a filmképzőhöz), talkum tapadásgátló és

dásgátló és fedőanyagot és titán-dioxid fedőanyagot tartalmazó vizes készítménnyel bevonjuk. A bevonáshoz például fluidágyas vagy levegőszuszpenziós berendezést (AEROMATIC, GLATT, FREUND, HUETTLIN) is alkalmazhatunk.

2. példa: Az étkezés hatása

Húsz önként jelentkező egészséges férfi két alkalommal 1200 mg (2 x 600 mg) trileptalt kapott. Az első alkalommal az önkényes páciensek 12 órás koplalás után kapták a gyógyszert, a második alkalommal pedig 15 perccel egy nagy zsírtartalmú – két kis csomag (50 g) cereáliából (gabonafélék), 150 g félzsíros tejből, 200 ml narancsléből, 2 szelet korpáslisztes piritósból, 10 g alacsony zsírtartalmú vajból vagy margarinból és 20 g lekvárból álló – reggeli elfogyasztása után. A trileptal tablettákat 200 ml vízzel vették be. Vérmintákat vettünk a beadás előtt, az egyensúlyi állapotban óránként, majd 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 32, 48, 56, és 72 órával az egyszeri dózis beadása után. A hatóanyag koncentrációját a plazmában nagynyomású folyadékkromatográfiával mértük. Minden önkéntes pácienst két beadási módra meghatároztuk a plazma-drogkoncentráció–idő görbe alatti területet (AUC).

A gyógyszer egyszeri beadása után az étkezés után és koplalás után mért AUC átlagos arányára 0,98-at kaptunk, a 90 %-os konfidenciaintervallum (megbízhatósági tartomány) alsó határa 0,94, felső határa 1,02. A gyógyszer egyszeri beadása után az étkezés után és koplalás után mért AUC átlagos arányára 0,99-et kaptunk, a 90 %-os konfidenciaintervallum alsó határa 0,96, felső határa 1,03.

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az étkezésnek semmiféle hatása nincs a trileptal készítmény biológiai hasznosíthatóságára.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Oxkarbazepin alkalmazása - melynek közepes szemcsemérete 2 - 12 μm közötti és maximális szitamaradéka 40 μm lyukbőségű szitán legfeljebb 5 % - egy arra rászoruló páciensnél görcsrohamok kontrollálására, megelőzésére vagy kezelésére orálisan alkalmazható gyógyszer előállítására, azzal jellemezve, hogy a páciens éhgyomri/koplalási állapotban van.
2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az oxkarbazepin közepes szemcsemérete 4 - 12 μm közötti.
3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az oxkarbazepin közepes szemcsemérete 4 - 10 μm közötti.
4. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az oxkarbazepin közepes szemcsemérete 6 - 8 μm közötti.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az oxkarbazepin maximális szitamaradéka 40 μm lyukbőségű szitán legfeljebb 2 %.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az előállított gyógyszer 300 - 600 mg oxkarbazepint tartalmaz.
7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az előállított gyógyszer bevonatos tablettá.
8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszerben lévő oxkarbazepin in vitro oldódási aránya 30 perc alatt legalább 70 %.
9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszerben lévő oxkarbazepin in vitro oldódási aránya 30 perc alatt legalább 90 %.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az oxkarbazepint tartalmazó gyógyszer étkezés utáni/éhgyomri C_{max} -aránya egyszeri dózis beadása után 0,7 és 1,43 közé esik.

Back Vets