

Pct 4267

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

03701

72.370/SM

**KIVONAT**

Hosszan tartó hatóanyag-kibocsátású fluvoxamin tartalmú  
gyógyászati készítmény

~~Novartis AG., Basel CH~~

Feltalálók: SHAH Rajen,

Voorhees, NJ, US

PATEL Arun,

Succasunna, NJ, US

SANDRY Roy T,

Hopatcong, NJ, US

A bejelentés napja: 1999.10.12.

A bejelentés száma: PCT/EP99/07627

Elsőbbsége: 1998.10.14. (US 09/172,491)

~~A nemzetközi közzététel száma: WO 00/21525~~

A jelen találmány szilárd, hosszan tartó hatóanyag-kibocsátású, orális dózis formára hozott gyógyászati készítményekre vonatkozik, melyek valamely, gyógy-  
szerhatóanyag fluvoxamin tartalmú, továbbá  
hidroxi-propil-metil-cellulózt és valamely nem ionos, hidrofil polimert tartalmaz a  
következők közül választva: hidroxietil-cellulóz 90,000 - 1,300,000 átlagos mole-  
kulatömeeggel, hidroxipropil-cellulóz 370,000-1,500,000 átlagos molekulatöme-  
ggel, és poli(etilén-oxid) 100,000-500,000 átlagos molekulatömeggel.

Jelölési képlet:  
Dr. János Katal

72.370/SM

35701

S.B.G. & K.  
Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda  
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.  
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

*Novartis AG. kérésére*

Hosszan tartó hatóanyagkibocsátású gyógyászati készítmény és eljárás a gyógy-  
szer hatóanyag kibocsátására

Novartis AG., Basel CH

Feltalálók: SHAH Rajen,

Voorhees, NJ, US

PATEL Arun,

Succasunna, NJ, US

SANDRY Roy T,

Hopatcong, NJ, US

A bejelentés napja: 1999.10.12.

A bejelentés száma: PCT/EP99/07627

Elsőbbsége: 1998.10.14. (US 09/172,491)

A nemzetközi közzététel száma: WO 00/21525

A jelen találmány gyógyászati készítmények hosszan tartó hatóanyag-  
kibocsátású orális dózis formáira vonatkozik.

A gyógyászati készítmények szokásos, hosszan tartó hatóanyag-  
kibocsátású orális dózis formáit több okból is alkalmazzák. Az ilyen készítmények  
hosszabb időn át adják le a gyógyszer hatóanyagot, mint a nem elhúzódó ható-  
anyag-kibocsátású vagy az azonnali hatóanyag leadású készítmények, melyek  
esetében a készítmény lenyelését követő, rövid időn belül az összes gyógyszer  
hatóanyag leadása megtörténik. Minthogy az azonnali hatóanyag-kibocsátás kö-  
vetkeztében a beteg szervezetében a hatóanyag csúcskoncentrációja után a  
koncentráció a gyógyászatiilag hatásos szint alá csökken, a nem elhúzódó hatású  
készítményeket jellemzően napi többszöri dózisban kell beadni. A szokásos

hosszan tartó hatóanyag-kibocsátású készítmények tehát előnyösebbek a nem elhúzódo hatóanyag-kibocsátású készítményeknél, hiszen adott idő alatt (pl. napi egyszeri dózis a többszöri helyett) kevesebbszer kell a gyógyszert beadni, amit a beteg jobban visel, s emellett a vérben a hatóanyag koncentráció hosszú időn át állandóbb szinten marad.

Bár a hosszantartó hatóanyag-kibocsátású készítmények esetében a szükséges hatóanyag dózist jellemzően egyszerre lehet beadni egy kívánt időszakra, pl. lehetséges a napi egyszeri dózis, mimellett az ilyen készítmények a hatóanyag szignifikáns mennyiségét a kelleténél korábban adhatják le. A gyógyszer hatóanyag ilyen korai kibocsátása vagy annak „kitörése” több szempontból is csökkentheti az eljuttatni kívánt hatóanyag terápiás összhatását. Ilyen probléma adódhat, ha az a szerv, melyhez a hatóanyag el kell jutnia, konstans sebességgel dolgozza fel a hatóanyagot. A korai kibocsátás eredményeként a hatóanyag főlöslégben van ahhoz képest, amit a szerv képes egy adott idő alatt feldolgozni, vagyis a szervet elárasztja a hatóanyag. Emiatt a hatóanyag nagyja feldolgozás nélkül hagyhatja el a szervet és lényegében elvész az alkalmazó szervezete számára, ahol nem fejt ki terápiás hatást.

Az 5,376,383 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 8. példája olyan gyógyszer-beadásra alkalmas mátrix-ot ismertet, mely gyógyszer hatóanyagként lovasztatint tartalmaz, tartalmaz továbbá egy hidroxipropilcellulózt (KLUCEL® LF) és egy hidroxipropilmetilcellulózt (METHOCEL® K15M). A gyártó szerint a KLUCEL® LF molekula tömege kb. 95000. Ilyen kis molekulatömeg esetén azonban a KLUCEL® LF-ről nem tudni, hogy bármilyen hatással volna a gyógyszer beadásra szolgáló mátrix hatóanyag-leadás módjára.

A '383 számú szabadalmi leírás hallgat arról, hogy röviddel a beadás után milyen a hatóanyag leadás sebessége.

Kívánatos volna egy olyan készítmény, amely a szokásos hosszan tartó hatóanyag-kibocsátású készítmények minden előnyét megtartja és ugyanakkor minimalizálja a hatóanyag szignifikáns mennyiségeinek korai kibocsátását.

#### Az ábrák rövid ismertetése:

Az 1. ábra egy olyan készítmény vízben való oldódását mutatja az idő függvényében, melyben a hidroxil-propil-metil-cellulóz mennyisége változó.

A 2. ábra acetát-pufferben (pH 4,0) mutatja a készítmények oldhatóságát az idő függvényében.

A 3. ábra foszfát pufferben (pH 6,8) mutatja a készítmények oldhatóságát az idő függvényében.

A 4. ábra vízben mutatja a készítmények oldódását az idő függvényében:

Az 5. ábra egy olyan készítmény foszfát pufferben (pH 6,8) való oldódását mutatja az idő függvényében, mely a készítmény mind hidroxil-propil-metil-cellulózt, mind hidroxil-propil-cellulózt tartalmaz.

A 6. ábra egy olyan készítmény foszfát pufferben (pH 6,8) való oldódását mutatja az idő függvényében, mely készítmény hidroxil-propil-metil-cellulózt igen, hidroxil-propil-cellulózt viszont nem tartalmaz.

A jelen találmány gyógyászati készítményre vonatkozik, amely gyógyszerilag aktív anyagot, hidroxil-propil-metil-cellulózt és valamely nem ionos, hidrofil polimert tartalmaz a következők közül választva: hidroxil-etil-cellulóz 90,000 - 1,300,000 átlagos molekulatömeggel, hidroxil-propil-cellulóz 370,000-1,500,000

átlagos molekulatömeeggel, és poli(etilén-oxid) 100,000-500,000 átlagos molekulatömeeggel.

A jelen találmány vonatkozik továbbá valamely gyógyászati aktív anyag emlősökben történő felszabadítására, mely eljárásban az emlősnek a gyógyászati aktív anyagot orálisan egy olyan gyógyászati készítmény részeként adjuk be, mely készítmény gyógyászati aktív anyagot, hidroxipropilmetilcellulózt és valamely nem ionos, hidrofil polimert tartalmaz a következők közül választva: hidroxietilcellulóz 90,000 - 1,300,000 átlagos molekulatömeeggel, hidroxipropilcellulóz 370,000-1,500,000 átlagos molekulatömeeggel, és poli(etilén-oxid) 100,000-500,000 átlagos molekulatömeeggel.

Meglepő módon azt találtuk, hogy azoknál a készítményeknél, amelyek a hidroxipropilmetilcellulóz (a továbbiakban: HPMC) kívül legalább egy nem ionos, hidrofil polimert is tartalmaznak, a készítményből a gyógyászati aktív anyag nem szabadul fel idő előtt. Az idő előtti felszabadulás „(hatóanyag-kibocsátás)” azt jelenti, hogy rövid idővel a készítmény lenyelése után lényeges mennyiségű gyógyászati aktív anyag szabadul fel pl. egy olyan kitörés formájában, melynek során a biológiailag hozzáférhető formára alakított hatóanyag főleg mennyiségben van ahhoz képest, melyet az aktív cél-hely hatékonyan feldolgozni.

Az idő előtt kibocsátott hatóanyag emiatt elmegy az aktív cél-hely mellett, anélkül, hogy ott feldolgozásra kerülne. Következésképp a gyógyászati készítmény terápiás hatékonysága csökken.

A nem ionos, hidrofil polimerek, melyek a gyógyászati készítményben alkalmazhatók, a következők közül választhatók: hidroxietilcellulóz (a továbbiakban: HEC), melynek átlagos molekulatömege 90,000 - 1,300,000 előnyösen kb.

1,000,000 - kb. 1,300,000; hidroxipropil-cellulóz (a továbbiakban: HPC), melynek átlagos molekulatömege 370,000 - 1,500,000, előnyösen 850,000 - 1,500,000, előnyösebben 1,000,000 - 1,200,000 és poli(etilén-oxid) (a továbbiakban: PEO), melynek átlagos molekulatömege 100,000 - 500,000, előnyösen 150,000 - 300,000, előnyösebben 200,000.

HEC polimer fajtákat a Hercules Incorporated, Aqualon Division forgalmaz NATROSOL® 250 H vagy NATROSOL® 250L védjegyzett néven. HPC polimer fajtákat ugyancsak a Hercules Incorporated, Aqualon Division forgalmaz KLUCEL® vagy KLUCEL® HXF védjegyzett néven, a PEO polimereket pedig az Union Carbide Corporation forgalmazza POLYOX® védjegyzett néven. Az itt leírt készítményekben alkalmazható nem ionos, hidrofil polimerek előállítási módjai a szakember számára ismertek.

A nem ionos, hidrofil polimer kb. 1 - kb. 20 tömeg%, előnyösen kb. 3 - kb. 12 tömeg %, előnyösebben kb. 4 - kb. 7 tömeg% mennyiségben lehet jelen a gyógyászati készítményben. A nem ionos, hidrofil polimer olyan mennyiségben van jelen, mely elegendő a gyógyszer hatóanyag idő előtti felszabadulásának megakadályozására.

Mint már említettük, az itt leírt gyógyászati készítmények HPMC-t is tartalmaznak olyan mennyiségben, mellyel elérhető, hogy a gyógyszer hatóanyag a lenyelés után időben elhúzódóan szabaduljon fel. „A hosszan tartó (elhúzódó) hatóanyag-kibocsátás” azt jelenti, hogy a gyógyszerhatóanyag a dózis formából időben elhúzódóan, pl. kb. 6 órát meghaladó időtartamon át szabadul fel. A gyógyászati készítmények előnyösen a hatóanyag kevesebb mint 80 tömeg%-át bocsátják ki a készítmény lenyelését követő első 8 órában, a gyógyszer ható-

anyag fennmaradó részét pedig csak ezután. Az előnyös készítményekben a gyógyszerhatóanyag kevesebb, mint kb. 15 tömeg % szabadul fel a nyelés utáni első 0,5 órában, a gyógyszer hatóanyag kb. 10 - kb. 50 tömeg%-a szabadul fel a nyelés utáni kb. 2 órán belül és a gyógyszer hatóanyag kb. 40 - kb. 60 tömeg%-a szabadul fel a nyelés utáni kb. 6 órán belül.

A gyógyászati készítmények kb. 15 - kb. 50 tömeg% HPMC-t, előnyösen kb. 20 - kb. 40 tömeg% HPMC-t tartalmaznak a készítmény össztömegére számolva. A HPMC és a nem ionos, hidrofil polimer előnyösen kb.10:1 és kb. 3:1 közötti, előnyösebben kb.7:1 és kb. 5:1 közötti, és még előnyösebben kb. 6:1 tömeg arányban van jelen.

Az itt leírt gyógyászati készítményben alkalmazható egyik HPMC polimert a DOW Chemical forgalmazza METHOCEL® védjegyzett néven. A HPMC hidroxipropil (HP) szubsztitúciós foka előnyösen legfeljebb kb. 12, vagyis a HPMC legfeljebb kb. 12% HP funkcionalitást tartalmaz. A HPMC előnyösen kb. 7 - kb. 12%, előnyösebben kb. 7 - 9% HP funkcionalitást tartalmaz. A HPMC (2% HPMC vízben) normál viszkozitása kb. 100 - kb. 100,000 cp, átlagos molekulatömege, pedig kb. 20,000 - kb. 170,000 előnyös esetben. A HPMC különösen előnyös típusa a METHOCEL® K100LV, melynek átlagos molekulatömege kb. 20,000 - kb. 30,000. Az ilyen HPMC polimerek előállításai módjai a szakember számára ismertek. Lenyeléskor a HPMC és a nem ionos, hidrofil polimer gél-mátrixot képez, mely a hatóanyagot tartalmazza. Idővel a gyógyszer hatóanyagot a gél-mátrix kibocsátja, így a hatóanyag időben elhúzódva szabadul fel, olyan ütemben, hogy a kibocsátott hatóanyag alapvetően hatékonyan dolgozható fel az aktív célhelyen. A gél-mátrix előnyösen kellőképpen erős ahhoz, hogy a mátrix idő előtti

lényeges degradációját megakadályozza. A gél-mátrix képződésének olyan időtartamon belül kell megtörténnie, hogy a gél-mátrix képződését megelőzően a hatóanyag idő előtti kibocsátása ne történhessen meg. Így pl. a gél-mátrix előnyösen a készítmény lenyelése utáni 5 percen belül kell, hogy kialakuljon, ahhoz, hogy a gélképződést megelőzően hatóanyag-kitörés ne forduljon elő. Úgy véljük, hogy a nem ionos, hidrofil polimer szerepe abban áll, hogy a gélképződés sebességét elfogadható szintre csökkenti.

Azoknak a gyógyászatilag aktív szereknek a tipikus példái, melyek a jelen találmány szerint beadhatók, a következők (de nem korlátozódnak ezekre): (a) központi idegrendszerre ható szerek, mint amilyenek az antipszichotikumok, antikonvulzánsok (beleértve a karbamazepint és az oxkarbamazepint), antidepresszánsok, antiepileptikumok, hipoxia elleni szerek és altatók; (b) kardiovaszkuláris szerek, így az aritmia, lipémia és angina, elleni szerek, antikoagulánsok, vérnyomáscsökkentők, diuretikumok, véralvadásra ható szerek és elektrolitok (Ca, K, Mg); és (c) gyulladásgátlók, arthritis elleni szerek, orális hipoglikémiás szerek és aromataz inhibitorok, hogy csak néhányat említsünk.

A beadható gyógyszer hatóanyagok lehetnek szervetlen és szerves vegyületek, minden korlátozás nélkül, beleértve azokat a szereket, amelyek a perifériás idegekre, az adrenerg receptorokra, kolinerg receptorokra, az idegrendszerre, a vázizmokra, a kardiovaszkuláris rendszerre, a sima izmokra, a vérkeringésre, a szinapszisokra, a neuroeffektor átkapcsolódási helyekre, az endokrin és hormonrendszerre, az immunrendszerre, a reprodukzív rendszerre, a vázrendszerre, az alimentáris és exkréciós rendszerre hatnak, azokat, amelyek gátolják a hormon- és hisztamin rendszert; azokat az anyagokat, amelyek a központi idegrendszerre hatnak, mint amilyenek az antidepresszánsok, pl. amiflamin,

amitriptilin, alaproklat, protriptilin, doxepin, imiprimin, trazodin, paprotilin, zimelidin, fluvoxamin; ilyenek az antipszichotikus-neuroleptikus szerek, így pl: klór-promazin, haloperidol, tioridazin, trifluoperazin, MK-02012, remoxiprid; antikonvulzánsok, így pl. karbamazepin, oxkarbamazepin, fenitoin, fenobarbital, szedativ-hipnotikus szerek, így pl. triazolam, klór-diazepoxid, temazepam, klór-azepát, alprazolam, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, hidroxizin, prazepam, meprobamat, butalbital, orfenandrin, klór-oxazon, ciklobenzaprin; a Parkinson-klór elleni szerek, így pl. benzotropin, karbidopa, levodopa, L 647,339; fájdalomcsillapítók, pl. acetaminofen, oxikodon, hidrokodon, kodein, és propoxifen. Légzőrendszerre ható szerek, mint amilyenek a szimpatomimetikumok, a hörgőtágítók, az antihisztaminok és az aszma elleni szerek, így pl. dietil-propion, efedrin, epinefrin, izoproterenol, metaproterenol, terbutalin, ciproheptadin, azatadin, difenhidramin, prometazin, klór-feniramin, brómfeniramin, aminofillin, teofillin, albuterol, tranilaszt, enprofillin és budezonid is alkalmazható. Kardiovaszkuláris és vérnyomáscsökkentő szerek, így koszorúértágítók, szívglikozidok, beta-blokkolók, lassú kalcium-csatorna blokkolók, antiaritmiás szerek, perifériás értágítók, mint amilyenek az izozorbid-dinitrát, nitroglicerín, dipiridamol, digoxin, nadolol, propranolol, metaprolol, atenolol, timolol, dizopiramid, prokainamid, nifedipin, kinidin, lidokain, diltiazam, verapamil, prazosin, klinidin, hidralazin, metildopa, kaptopril, metiresin, enalapril, lizinopril, felodipin, tokainid, is alkalmazhatók. Diuretikumok, így pl. amilorid, spiranolocton, hidroklor-tiazid, klór-tiazid, acetazolamid, klór-talidon, metolazon, furozemid, triamteren, metiklotiazid, etakrinsav, indakrinon; arterioszklerózis elleni szerek, pl. konjugált ösztrogének, ösztradiol, etinil-ösztradiol, dietil-stilbösztrol; progeszteron hatású szerek, pl. progeszteron, hidroxiprogeszteron, medroxi-

progeszteron, noretindron; glükokortikoidok és mineralokortikoidok, pl. hidrokortizon, betametazon, dexametazon, metil-prednizolon, prednizolon, prednizon, triamcinolon és MK-0621 is alkalmazhatók. Nem sztereoid gyulladásgátlók, arthritis és köszvény elleni szerek pl. allopurinol, aszpirin, fenprofen, ibuprofen, indomeetacin, naproxen, fenilbutazon, sulindak, tolmetin, diflunizol, piroxikam, meklofenamát, penicillamin, probenecid és kolchicin; gastrointesztinális szerek, pl. antikolinergikus görcsoldó és hasmenés elleni szerek; és fekély ellenes- $H_2$ -antagonisták, mint amilyen a betanacol, klidinium, diciklomin, meklizin, proklorperazin, trimetobenzamid, loperamid, cimetidin, ranitidin, difenoxilát, famotidin és omeprazol; orális hipoglikémiás szerek pl. klór-propamid, tolazamid és tolbutamid; antikoagulánsok, így pl. warfarin, feninindion és anizindion; fertőzés elleni szerek, beleértve az antibiotikumokat is, antivirális, parazita ellenes szerek, mint amilyen a cefoxitin, tiabendazol, cefalexin, tetraciklin, ampicillin, amoxicillin, szulfametoxakol, cefaklor, eritromicin, penicillin, nitrofurantoin, minociklin, doxiciklin, cefadroxil, mikonazol, fenazopiridin, norfloxacin, klorszulon, fludalanin, pentizidon, cilasztin, foszfonomicin, ivermektin, imipenem, arprinocid, és foszkarnet; kiegészítők, beleértve a vitaminokat, mint amilyen az izotretinion (A-vitamint), D-vitamin, tokoferolok (E-vitamin) és fitonadion (K-vitamin); aminosavak, pl. L-triptofán és L-lizin; és lipidek, pl. kukoricaolaj és közepes lánchosszúságú trigliceridek, szintén használhatók. A gyógyszer hatóanyagok egy további, alkalmazható csoportjába azok a szerek tartoznak, amelyek elősegítik emberek koleszterin szintjének csökkenését.

Az előzőekben felsorolt gyógyszerhatóanyagok a készítményben kb. 0,1 - kb. 80 tömeg %-ban, előnyösen kb. 10 - kb. 50 tömeg %, előnyösebben kb. 20 - kb. 40 tömeg % mennyiségben lehetnek jelen.



A gyógyszer hatóanyagok egy HMG-CoA (Gonadotropin-KoA) reduktáz inhibitor néven ismert csoportjáról tudjuk, hogy ezek bizonyos gyógyászati készítményekben az emberi koleszterin szint csökkentésére használatosak. A gonadotropin-KoA reduktáz inhibitorok előállításának módjai a szakember számára jól ismertek; ezek közé tartozik pl. a forgalomban lévő fluvasztatin (forgalmazó: Novartis Pharmaceutical, Inc., védjegyzett név: LESCOL<sup>®</sup>), simvasztatin (forgalmazó: Merck & Co. Inc., védjegyzett név: ZOCOR<sup>®</sup>), atorvasztatin (forgalmazó: Warner-Lambert, védjegyzett név: LIPOTOR<sup>®</sup>), pravasztatin (forgalmazó: Bristol-Myer Squibb, védjegyzett név: PRAVACHO<sup>®</sup>), cerivasztatin (forgalmazó: BASF, védjegyzett név: LIPOBAY<sup>®</sup>), lovasztatin (forgalmazó: Merck & Co. Inc., védjegyzett név: MEVACOR<sup>®</sup>), és mevasztatin. A gonadotropin-KoA reduktáz inhibitorokat alkalmazhatjuk szabad savként, észter formájában vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik formájában. A gyógyászatiilag elfogadható sók példái a nátrium sók, a kalcium sók és észter sók.

A gonadotropin-KoA reduktáz inhibitorok felhasználhatók racém keverékek formájában, vagy az aktívabb sztereoiszomer formájában. Alkalmazhatjuk pl. a 3R,5S-fluvasztatin-nátrium és 3S,5R-fluvasztatin-nátrium racém keverékét, noha a 3R,5S-fluvasztatin-nátrium bizonyult az aktívabb formának.

A gonadotropin-KoA reduktáz inhibitorok olyan mennyiségben lehetnek jelen, hogy hatékonyan gátolják a koleszterin bioszintézisét emberben. Az egyik kiviteli mód szerint a gyógyászati készítmények kb. 5 - kb. 50 tömeg% gonadotropin-KoA reduktáz inhibitorot tartalmaznak a készítmény össztömegére számolva. Előnyösebb esetben a készítmények kb. 20 - kb. 40 tömeg%

gonadotropin-KoA reduktáz inhibitorot tartalmaznak a készítmény össztömegére számolva.

A készítmény más adalékanyagokat is tartalmazhat, melyek elősegítik a gyártást és/vagy a készítmény tulajdonságait javítják; ilyenek a jól ismert tablettázási kötőanyagok (pl. zselatin, cukrok, természetes és szintetikus gumik, polivinil-pirrolidon), a szétesést elősegítő anyagok (pl. kroszkarmelóz, kroszpovidon, nátrium-keményítő-glikolát), kenőanyagok (pl. magnézium-sztearát, hidrogénezett növényi olaj, karnauba viasz), folyást elősegítő anyagok (pl. szilícium-dioxid), tapadásgátlók vagy csúsztató anyagok (pl. talkum), valamint édesítőszer, színező anyagok (pl. vasoxid, alumínium pehely), töltőanyagok (pl. laktóz vagy más szénhidrátok, előzetesen zselatinizált keményítő, kálium-bikarbonát), ízesítőszer és antioxidánsok. Egy adott adalékanyag vagy más adalékanyag-kombináció megválasztása és ezek mennyiségének meghatározása a tablettázási, kapszulázási és más dózis formák készítésére irányuló standard eljárásokat ismerő szakembernek nem jelent problémát.

Az itt leírt gyógyászati készítményeket beadhatjuk emlősöknek, főképpen embereknek az adott gyógyszer hatóanyaggal történő kezelésként.

### 1. Példa

Az egy adag fluvasztatin-nátriumnak megfelelő mennyiségét kiszámoljuk és lemérjük. Kimérjük továbbá a kálium-bikarbonátot, mikrokristályos cellulózt, povidont, HPC-t, HPMC-t is és ezeket külön-külön, megjelölt tartályba tesszük. A sarzs mennyiséghez képest 20 tömeg% fölöslegben OPADRY®-sárgát (YS-0-6347-G) szintén megjelölt konténerbe teszünk. A mikrokristályos cellulózt, a

fluvasztatin-nátriumot, povidont, HPC-t, és HPMC-t - ebben a sorrendben - aprító berendezésbe (collette gral) tesszük és 5 percig lassú sebességre állított morzsolóval (plow) és kikapcsolt vágókéssel keverjük. A kapott keveréket 0,084 cm-es szitán nyomjuk át tornádó malom alkalmazásával (kések előremenetben, lassú sebességre állítva). Az átszitált anyagot újra összekeverjük (collette gral alkalmazásával): morzsoló lassú sebességre állítva, vágókések kikapcsolva.

A kálium-karbonátot tisztított vízben oldjuk, míg tiszta, homogén oldatot nem kapunk. A kálium-karbonát-oldatot a szitált anyaghoz keverjük és a kapott keveréket collette gral. -ban granuláljuk: a morzsoló gyors sebességre, a vágókés lassú sebességre kapcsolva. A fenti oldat hozzáadása után a granulálás 30 másodpercig gyors sebességre kapcsolt morzsolóval és lassú sebességre kapcsolt vágókéssel, majd további 30 másodpercig gyors sebességre kapcsolt morzsolóval és gyors sebességre kapcsolt késsel folytatjuk. A granulált keveréket ezután fluid-ágyas szárítóban 50°C-os bementi hőmérsékleten mindaddig szárítjuk, míg a kívánt 2-3%-os értéket el nem érjük.

A szárított granulátumot tornádó malom alkalmazásával 0,15 cm-es szitán átnyomjuk (kések előremenetben, lassú sebesség). Ezután magnézium-sztearátból megfelelő mennyiséget számolunk ki és mérünk ki, annak alapján, hogy a 0,15 cm-es szitán végzett művelet utáni tényleges kitermelés hogy viszonylik az elméleti kitermeléshez. A mért magnézium-sztearátot ezután 60-as lyukbőségű szitán átnyomjuk és hozzákeverjük a szárított granulátumhoz, majd a kapott granulátum keveréket műanyag bevonatú megjelölt dobba kisedjük. A granulátum keverékből tablettákat préselünk, a tablettákat leporoljuk, egy fém méret-ellenőrzőn át bocsátjuk és megjelölt műanyag dobban tároljuk.

A tabletta bevonáshoz az OPADRY®-sárgából 10 tömeg%-os vizes szuszpenziót készítünk. A tablettákat bevonó üstbe tesszük és 40-45°C-ra melegítjük. Az OPADRY®-sárga szuszpenziót spray formában visszük fel a tablettákra, míg tablettaként 3% szilárd tömeg növekedést el nem érünk. Ekkor a bevonó sprayt lezárjuk, és a tablettákat az üst fűtésének leállításával, majd az üst további 5 percen át történő járatásával lehűtjük.

## 2. Példa

84,24 mg fluvasztatin-nátriumból egyszeri dózisformát készítünk az 1. példában leírt módszerrel az 1. táblázatban feltüntetett excipiensek felhasználásával.

### 1. Táblázat

Fluvasztatin-nátrium	84,24 mg
Kálium-bikarbonát*	8,42 mg
Mikrokristályos cellulóz, NF, PH101 (AVICEL®)	111,26 mg
Povidon*	4,88 mg
HPC, NF (KLUCEL® HXF)	16,25 mg
HPMC (METHOCEL® K 100LV)*	97,50 mg
Magnézium-sztearát	2,44 mg
OPADRY®-sárga	9,75 mg

\* Az USA gyógyszerkönyvnek megfelelő minőség

## 3. Példa

84,25 mg fluvasztatin-nátriumból egyszeri dózis-formát készítünk az 1. példában leírt módszerrel a 2. táblázatban feltüntetett excipiensek felhasználásával.

## 2. Táblázat

Fluvasztatin-nátrium	84,25 mg
Kálium-bikarbonát*	8,42 mg
Mikrokristályos cellulóz, NF, PH101 (AVICEL®)	111,2 mg
Povidon*	4,88 mg
HPC, HF (KLUCEL® HXF)	16,25 mg
HPMC (METHOCEL® K 100LV)*	32,50 mg
HPMC (METHOCEL® K15M)*	32,50 mg
HPMC (METHOCEL® K4M)*	32,50 mg
Magnézium-sztearát	2,44 mg
OPADRY®-sárga YS-1-6347-G	9,75 mg

\* Az USA gyógyszerkönyvnek megfelelő minőség

## 4. Példa

168,48 mg fluvasztatin-nátriumból egyszeri dózisformát készítünk az 1. példában leírt módszerrel a 3. táblázatban feltüntetett excipiensek felhasználásával.

## 3. Táblázat

Fluvasztatin-nátrium	168,48 mg
Kálium-bikarbonát*	8,42 mg
Mikrokristályos cellulóz, NF, PH101 (AVICEL®)	65 mg
Povidon*	20,5 mg

HPC, NF (KLUCEL <sup>®</sup> HXF)	20,5 mg
HPMC (METHOCEL <sup>®</sup> K 100LV)*	110,7 mg
HPMC (METHOCEL <sup>®</sup> )*	12,3 mg
Magnézium-sztearát NF (1%)	4,1 mg
OPADRY <sup>®</sup> -vörös	12,3 mg

\* Az USA gyógyszerkönyvnek megfelelő minőség

### 5. Példa

A 2. példában leírt gyógyászati készítmény dózis-formáját állítjuk elő, azonban a HPMC mennyiségét 30 tömeg%-ról indulva 5 tömeg%-onként 10 tömeg%-ra csökkentjük. Az egyes összetételekből készült dózis-formákat vízoldhatóságra teszteljük: a lapátos keverő fordulatszáma 50 fordulat/perc, a hőmérséklet 37°C.

A kísérletek eredményét az 1. ábra mutatja, melyen a %-os oldhatóságot az idő függvényében ábrázoltuk.

### 1. Összehasonlító példa

Az 1. példában leírt módszerrel a 4. táblázatban feltüntetett összetétellel dózis-formát készítünk.

### 4. Táblázat

Fluvasztatin-nátrium	42,12 mg
Nátrium-bikarbonát*	4,21 mg
Mikrokristályos cellulóz, NF, PH101	146,17 mg

Povidon	6,25 mg
HPC, NF (KLUCEL <sup>®</sup> HXF)	50,00 mg
Magnézium-sztearát NF	1,25 mg
OPADRY <sup>®</sup> -sárga	10,00 mg

### 2. Összehasonlító példa

Az 1. példában leírt módszerrel, az 5. táblázatban feltüntetett összetétellel dózis-formát készítünk.

### 5. Táblázat

Fluvasztatin-nátrium	42,12 mg
Nátrium-bikarbonát*	4,21 mg
Mikrokristályos cellulóz, NF, PH101	118,67 mg
Povidon	6,25 mg
HPC, NF (METHOCEL <sup>®</sup> HXF)	77,50 mg
Magnézium-sztearát NF	1,25 mg
OPADRY <sup>®</sup> -sárga	10,00 mg

### 3. Összehasonlító példa

A 2. példa, 1. összehasonlító példa és a 2. összehasonlító példa szerinti dózis-formákat oldhatóság szempontjából teszteltük 100 mM acetát-pufferben, 37°C hőmérsékleten, 50 fordulat/perc sebességű keverésnél.

Az acetát-puffer 4 g nátrium-hidroxidot tartalmazott kb. 450 ml vízben feloldva. A pH értékét ecetsav hozzáadásával 4,0-ra állítottuk be, és az oldatot desztillált vízzel 1 literre hígítottuk.

Az egyes oldhatósági adatokat a %-os oldódásnak az idő függvényében történő ábrázolásával a 2. ábrán tüntettük fel. Az ábrából látható, hogy az 1. összehasonlító példa szerinti fluvasztatin készítmény - mely HPC-t, tartalmazott, HPMC-t viszont nem - kedvezőtlenül gyors kioldódást mutat a 2. példa szerinti készítményhez képest.

#### 4. Összehasonlító példa

A 2. példa, 1. összehasonlító példa és a 2. összehasonlító példa szerinti dózis-formákat oldhatóság szempontjából teszteltük 50mM foszfát pufferben (pH 6,8) 37°C hőmérsékleten 50 és 100 fordulat/perc sebességű keverésnél.

A foszfát puffer 3,312 g nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrátot és 3,692 g dinátrium-hidrogén-foszfátot (vízmentes) tartalmazott kb. 500 ml vízben feloldva. Az így kapott oldatot desztillált vízzel 1 literre hígítottuk.

Az egyes oldhatósági adatokat a %-os oldódásnak az idő függvényében történő ábrázolásával a 3. ábrán tüntettük fel. Az ábrából látható, hogy a 2. példa szerinti fluvasztatin készítmény hatóanyag kibocsátási üteme (profilja) 50 fordulat/perc sebességű keverés esetén összemérhető a csak HPMC-t, vagy csak HPC-tartalmazó fluvasztatin készítményekével.

#### 5. Összehasonlító példa

A 2. példa, 1. összehasonlító példa és a 2. összehasonlító példa szerinti dózis-formákat oldhatóság szempontjából teszteltük desztillált vízben, 37°C hő-

mérsékleten 50 fordulat/perc sebességű keverés esetén. Az egyes oldhatósági adatokat a %-os oldódásnak az idő függvényében történő ábrázolásával a 4. ábrán tüntettük fel. Az ábrából látható, hogy a 2. példa szerinti fluvasztatin készítmény kioldódási üteme (profilja) összemérhető a csak HPMC-t vagy csak HPC-t tartalmazó fluvasztatin készítményekével.

### 6. Összehasonlító példa

A 2. példa és a 3. összehasonlító példa szerinti dózis-formákat oldhatóság szempontjából ismételten teszteltük 37°C hőmérsékleten 50mM foszfát-pufferben (pH 6,8), 50 fordulat/perc sebességű keverésnél.

A foszfát puffer 3,312 g nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrátot és 3,692 g dinátrium-hidrogén-foszfátot (vízmentes) tartalmazott kb. 500 ml vízben feloldva. Az így kapott oldatot desztillált vízzel 1 literre hígítottuk.

A 2. példa és a 2. összehasonlító példa szerinti készítmény oldhatósági adatait a %-os oldhatóságnak az idő függvényében történő ábrázolásával az 5. illetve a 6. ábrán tüntettük fel. Az 5. és 6. ábrát összevetve azt láthatjuk, hogy a 2. példa szerinti készítmény - mely mind HPMC-t, mind HPC-t tartalmaz - hatóanyag kioldódási üteme (profilja) jobb reprodukálhatóságot mutat, mint a csak HPMC-t tartalmazó, 2. összehasonlító példa szerinti készítményé.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyászati készítmény, amely fluvasztatint vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza, továbbá hidroxipropilmetilcellulózt és valamely nem ionos, hidrofil polimert tartalmaz a következők közül választva: hidroxietilcellulóz 90,000 - 1,300,000 átlagos molekulatömeggel, hidroxipropilcellulóz 370,000-1,500,000 átlagos molekulatömeggel, és poli(etilén-oxid) 100,000-500,000 átlagos molekulatömeggel.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a nem ionos, hidrofil polimer a következők közül választva: hidroxietilcellulóz 1,000,000-1,300,000 átlagos molekulatömeggel, hidroxipropilcellulóz 850,000-1,500,000 átlagos molekulatömeggel és poli(etilén-oxid) 150,000-300,000 átlagos molekulatömeggel.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a nem ionos, hidrofil polimer hidroxipropilcellulóz kb. 1,150,000 átlagos molekulatömeggel.

4. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely a fluvasztatint vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját kb. 5 - kb. 50 tömeg %-ban tartalmazza a készítmény össztömegére számolva.

5. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely a fluvasztatint vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját kb. 20 - kb. 40 tömeg %-ban tartalmazza a készítmény össztömegére számolva.

6. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely a hidroxipropilmetilcellulózt kb. 15 - kb. 50 tömeg %-ban tartalmazza a készítmény össztömegére számolva.

7. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely a hidroxil-propilmetil-cellulózt kb. 20 - kb. 40 tömeg %-ban tartalmazza a készítmény össztömegére számolva.

8. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely a nem ionos, hidrofil polimert, kb. 3 - kb. 12 tömeg %-ban tartalmazza a készítmény össztömegére számolva.

9. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely a nem ionos, hidrofil polimert, kb. 4 - kb. 7 tömeg %-ban tartalmazza a készítmény össztömegére számolva.

10. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a hidroxil-propilmetil-cellulóz és a nem ionos, hidrofil polimer aránya kb. 10:1 és kb. 3:1 közötti.

11. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a hidroxil-propilmetil-cellulóz és a nem ionos, hidrofil polimer aránya kb. 7:1 és kb. 5:1 közötti.

12. Eljárás gyógyászati aktív szer emulziókban történő felszabadítására, mely eljárásban az emulzióknak a gyógyászati aktív szer egy olyan gyógyászati készítmény részeként adjuk be, mely fluvaszátint vagy ennek gyógyászati elfogadható sóját tartalmazza, továbbá hidroxil-propilmetil-cellulózt és valamely nem ionos, hidrofil polimert tartalmaz a következők közül választva: hidroxil-etil-cellulóz 90,000 - 1,300,000 átlagos molekulatömeggel, hidroxil-propil-cellulóz 370,000-1,500,000 átlagos molekulatömeggel, és poli(etilén-oxid) 100,000-500,000 átlagos molekulatömeggel.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, amelyben a nem ionos, hidrofil polimer a következők közül választva: hidroxil-etil-cellulóz 1,000,000-1,300,000 átlagos

molekulatömeggel, hidroxipropil-cellulóz 850,000-1,500,000 átlagos molekulatömeggel és poli(etilén-oxid) 150,000-300,000 átlagos molekulatömeggel.

14. A 12. igénypont szerinti eljárás, melyben a nem ionos, hidrofil polimer hidroxipropil-cellulóz kb. 1,150,000 átlagos molekulatömeggel.

15. A 12. igénypont szerinti eljárás, melyben a gyógyászati készítmény a fluvasztatint vagy gyógyászatilag elfogadható sóját kb. 5 - kb. 50 tömeg%-ban tartalmazza a készítmény össztömegére számolva.

16. A 12. igénypont szerinti eljárás, melyben a gyógyászati készítmény a hidroxipropil-metil-cellulózt kb. 15 - kb. 50 tömeg %-ban tartalmazza, a készítmény össztömegére számolva.

17. A 12. igénypont szerinti eljárás, melyben a gyógyászati készítmény a nem ionos, hidrofil polimert kb. 3 - kb. 12 tömeg %-ban tartalmazza a készítmény össztömegére számolva.

(6. ábra)

A meghatalmazott

  
**Somlai Mária**

szabadalmi ügyvivő  
az S.B.G. & K. Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda tagja

H-1062 Budapest, Andrásy út 113.  
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

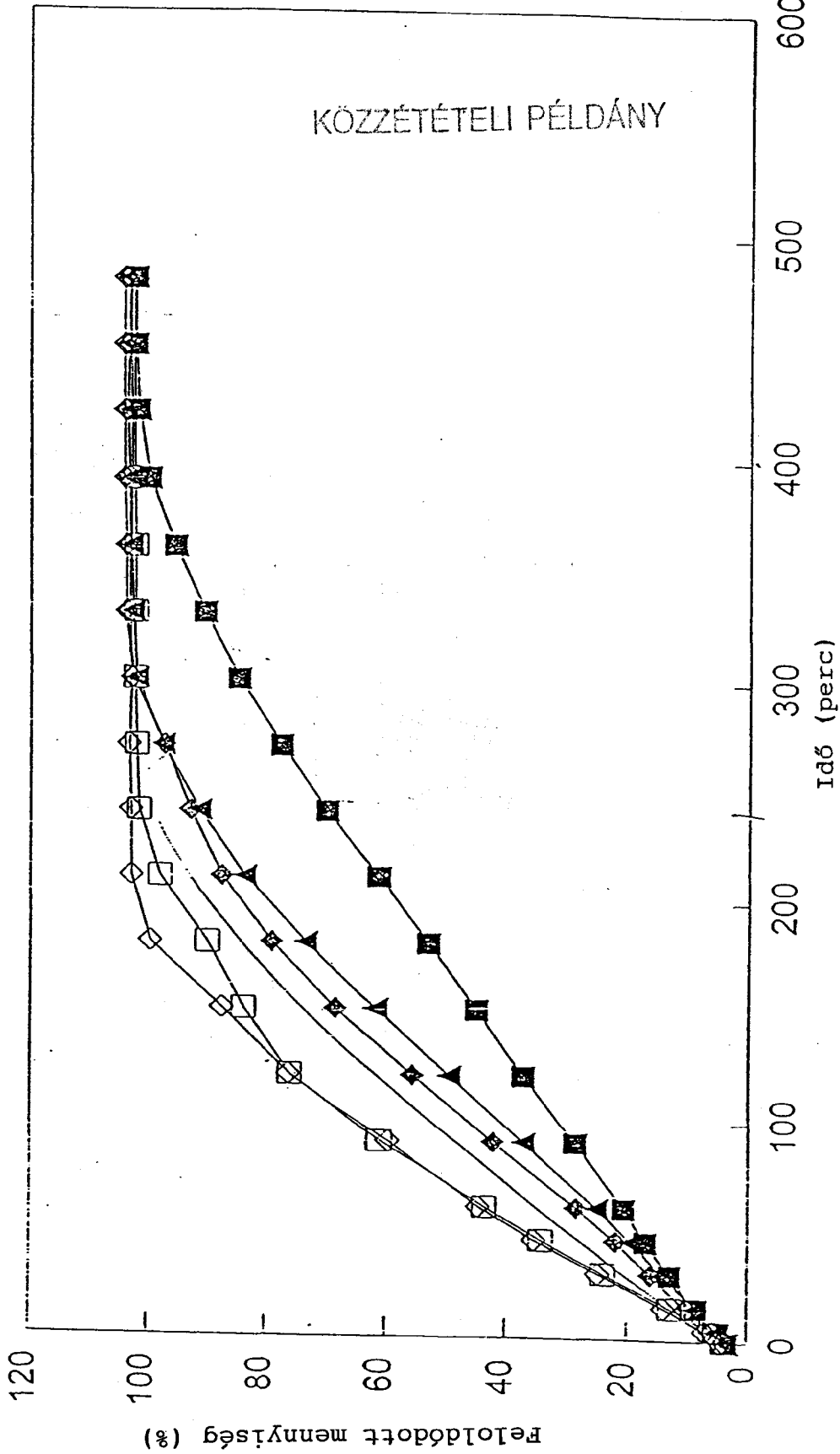
+ 6 lap rajz

Dr. János Kóti

1. Ábra

Gyorsabb Mátrix

Különböző Methocel K100 LVP CR szintek

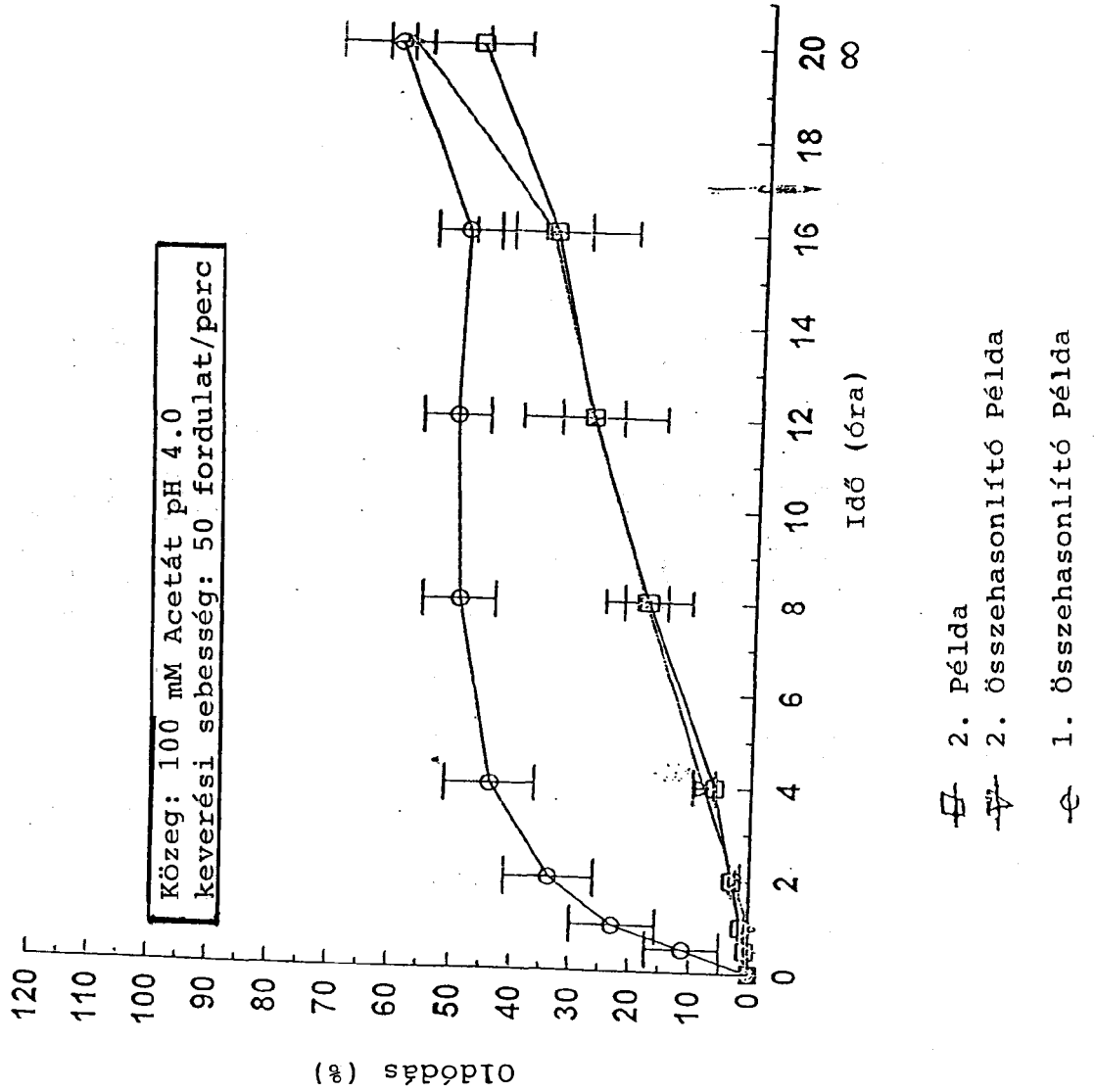


■ 30% HPMC ◆ 25% HPMC ▲ 20% HPMC ▢ 15% HPMC ◇ 10% HPMC

Vízoldhatóság: lapátos keverő fordulatszáma: 50 ford./perc

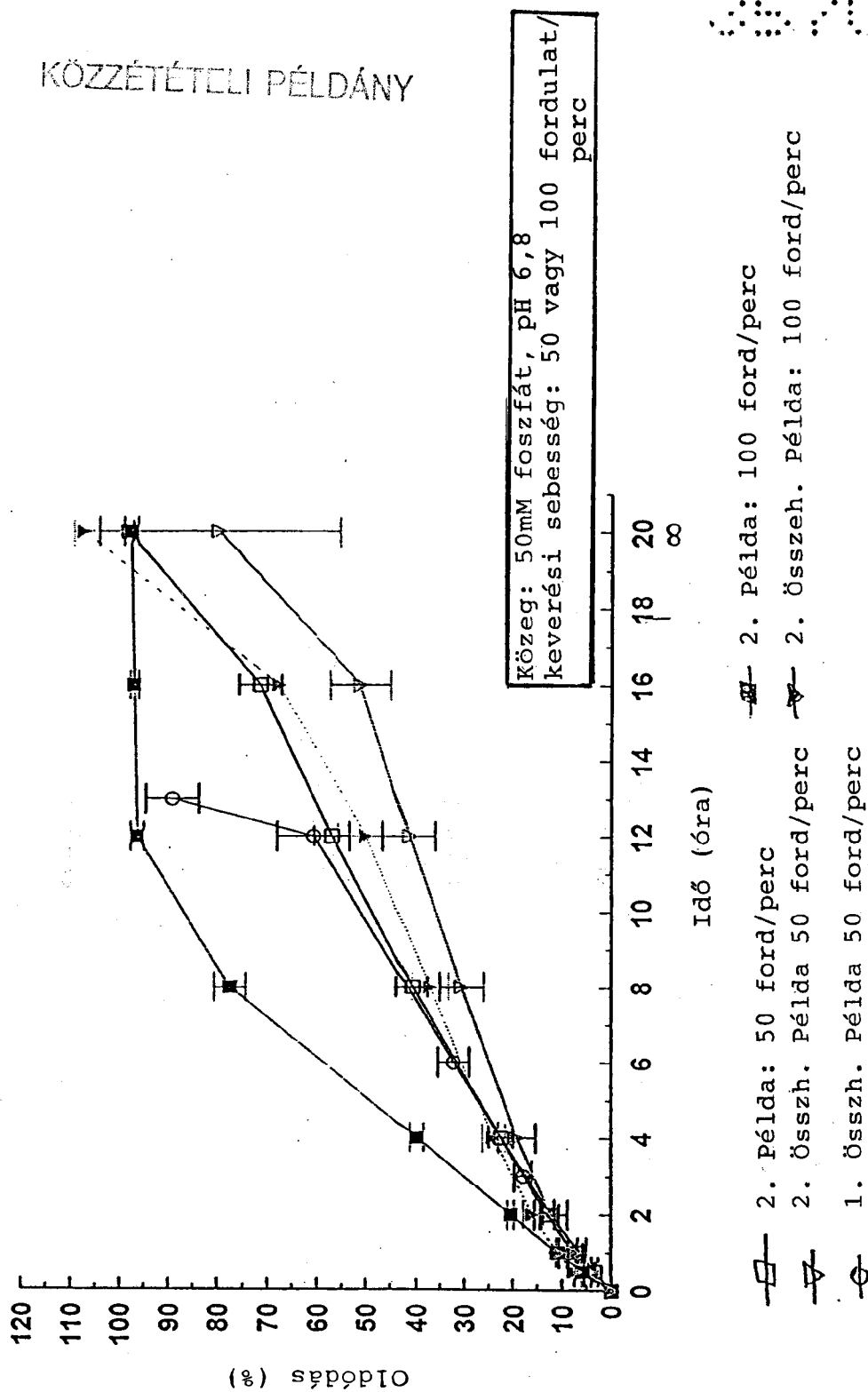
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. Ábra

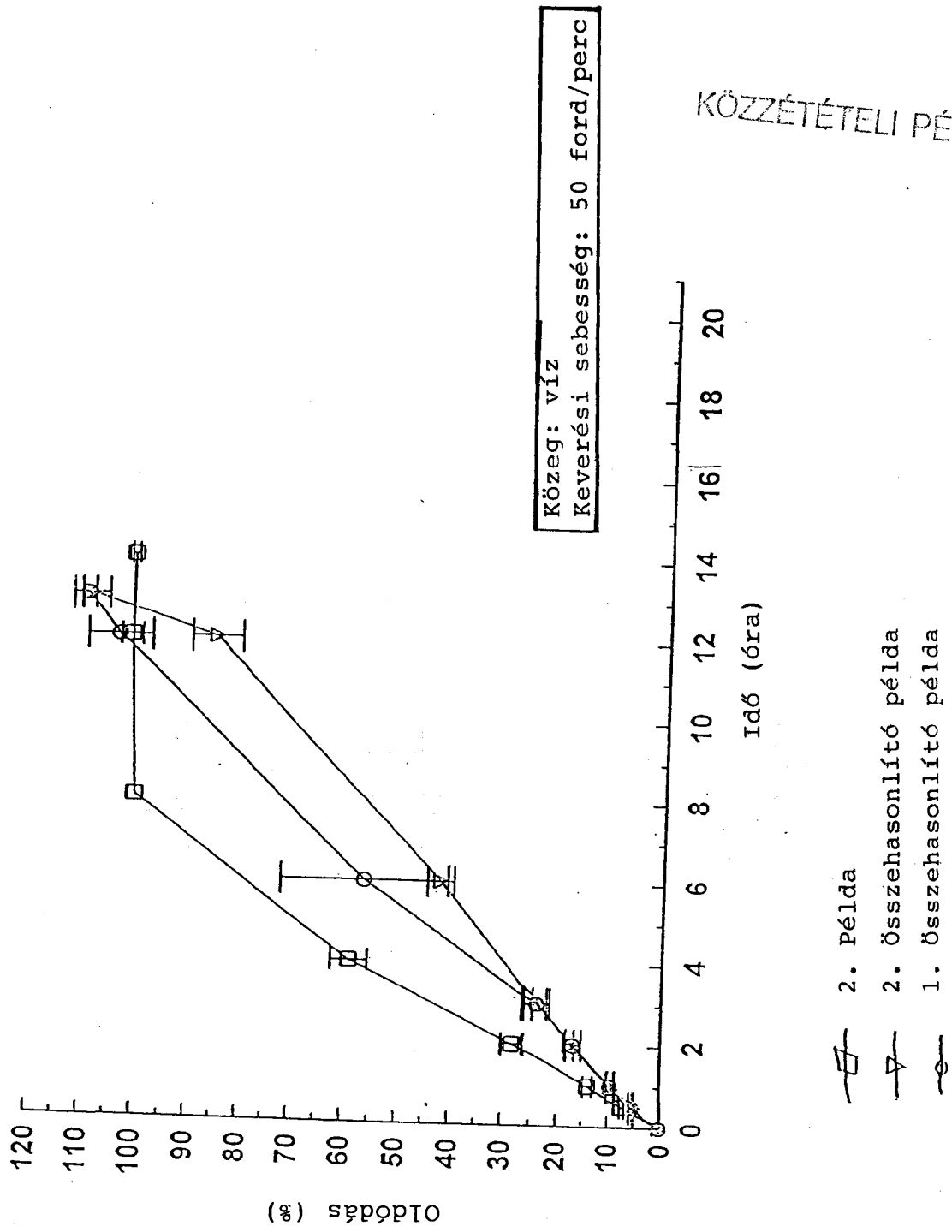


## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

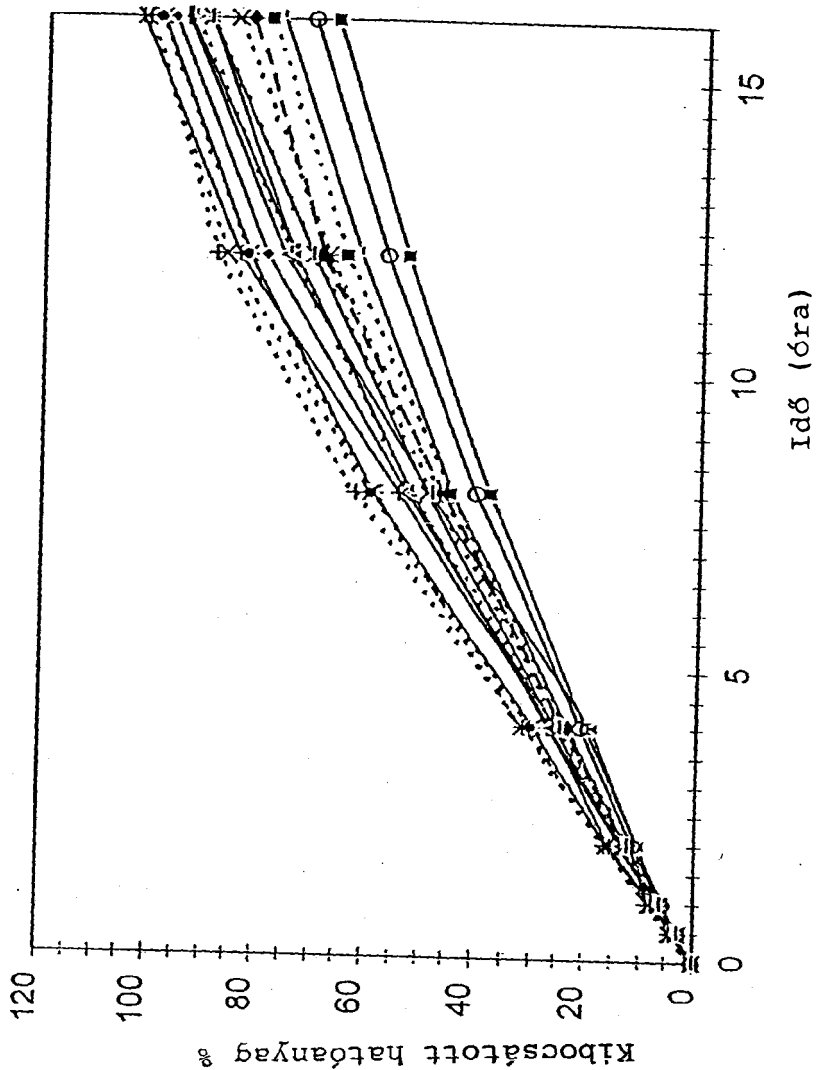
3. Ábra

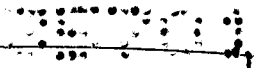


4. Ábra



5. Ábra





6. Ábra

