



(19) **HU**

**MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**  
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **226 397**

(13) **B1**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 96 03151**

(22) A bejelentés napja: **1996. 11. 14.**

(51) Int. Cl.: **A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

(40) A közzététel napja: **1997. 12. 29.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2008. 11. 28.**

(30) Elsőbbségi adatok:

**08/637,139 1996. 04. 24. US**

(73) Jogosult:

**Wyeth, Madison, New Jersey (US)**

(72) Feltaláló:

**Barcomb, Reginald Joseph, Mooers Forks,  
New York (US)**

(74) Képviselő:

**Kerény Judit, DANUBIA Szabadalmi és Jogi  
Iroda Kft., Budapest**

(54)

**Szteroidok szabályozott felszabadítása cukorbevonatokból**

(57) Kivonat

A találmány préselt gyógyszer-tablettára vonatkozik, amely egy tablettamagból és egy cukorbevonatból áll, ahol a cukorbevonat hormonális szteroidból és szte-

roidfelszabadító sebességet szabályozó mennyiségű mikrokristályos cellulózból áll.

**HU 226 397 B1**

Az utolsó három évtizedben komoly erőfeszítéseket tettek azon módszerek azonosítására, amelyekkel a gyógyszer-tablettákból a hatóanyag felszabadulásának sebességét lehet szabályozni. A tablettamagokba segédanyagokat építettek be az oldódás szabályozására, és ezáltal a gyógyszerek felszívódásának szabályozására. Tablettákat és gömböket bevontak polimerekkel, hogy biztosítsák a gyógyszerhatóanyagok lassú, diffúzióval irányított felszabadulását vagy helyspecifikus felszabadulását.

Tablettákat és kapszulázott szteroid dózisformákat is előállítottak, amelyek több gyógyszert is tartalmaznak vagy elegy formájában, vagy különálló tablettáreg vagy szteroid formájában. A gyógyszereket úgy állították elő, hogy többszörös funkciót töltsenek be, vagy hogy szinergizmust hozzanak létre. Az ilyen tabletták különösen olyan körülmények között hasznosak, amikor a konvencionális gyógyászat több mint egy gyógyszer használatát teszi szükségessé, melyek különböző, de kompatibilis hatásúak. Így például a diuretikumokat gyakran vérnyomáscsökkentőkkel együtt adagolják, és a havi vérzést megelőző szereket pedig ösztrogénnel együtt adják be.

Az EP 722 720 számú korábbi szabadalmi bejelentés cukorbevonó készítményeket ír le, melyeket a magban hatóanyagot tartalmazó gyógyszer-tablettákhoz használnak. A WO 94/09762 számú közzétételi iratban egy bevont magot tartalmazó gyógyszer-adagoló készüléket írnak le. Az EP 009410 eltávolítható gyógyszerimplantátumokra vonatkozik, valamint kiterjed az implantátummal elért, kérdődzők súlygyarapodási ütemének javítására szolgáló módszerekre is.

A találmány szerint olyan gyógyszer-tablettát állítunk elő, amely egy belső préselt magot és egy külső cukorbevonatot tartalmaz, és ahol a préselt mag adott esetben nem tartalmaz gyógyászatiilag aktív hatóanyagot, és a javított eljárás abból áll, hogy a cukorbevonat-hoz hormonális szteroidot és hormonális szteroid felszabadulási sebességet szabályozó mennyiségben mikrokristályos cellulózt adagolnak. A préselt tablettamagban vagy egyáltalán nincs semmilyen gyógyszer, vagy tartalmazhat egy szteroidtól eltérő hatóanyagot, amely a cukorbevonatban lévő szteroiddal és bármilyen más gyógyászati hatóanyaggal is kompatibilis. Így a találmány szerinti cukorbevonatú tabletták egy vagy több gyógyászati hatóanyagot tartalmazhatnak, és a korábbi cukorbevonatú tablettákhoz képest az előny abból áll, hogy hormon szteroid felszabadító sebességet szabályozó mennyiségű mikrokristályos cellulózt adagolnak a cukorbevonathoz, együtt a hormonális szteroiddal. A cukorbevonatú tabletták kiszerezése történhet színezőbevonattal és fényezőanyaggal, ahogy ez szokásos a bevont tabletták esetében.

A tablettamag tartalma teljesen független a cukorbevonattól. A tablettamag kiszerezéséhez használt segédanyagok tartalmazhatnak gyógyászatiilag elfogadható vízoldékony és/vagy oldhatatlan anyagokat, például laktózt, kalcium-foszfátot, keményítőt, kalcium-karbonátot, dextrózt, szorbitot, mannitot, mikrokristályos cellulózt, szacharózt, poli(vinil-pirrolidon)-t, metil-cellulózt, karboxi-

metil-cellulózt, alginátokat, hidroxipropil-cellulózt, hidroxipropilmetil-cellulózt, etil-cellulózt, kroszkarmellóz-nátriumot, nátrium-keményítő-glikolatot, magnézium-sztearátot, sztearinsavat, polietilén-glikolt, nátrium-lauril-szulfátot, füstölt szilícium-dioxidot, talkumot stb.

A hormonális szteroidot tartalmazó cukorbevonat tartalmaz még szteroidfelszabadulási sebességet szabályozó mennyiségben mikrokristályos cellulózt, és bizonyos esetekben poli(vinil-pirrolidon)-t a cukorbevonat alkalmazásának megkönnyítésére.

A tablettamagot az előzetesen előnyösen granulált, gyógyászatiilag elfogadható segédanyagok elegye préselésével állítjuk elő. A tablettamagokat előnyösen placebo-tablettaként használják farmakológiai vizsgálatok során.

A találmány tehát javított tulajdonságú préselt tablettára vonatkozik, amely a szokásos belső tablettamag mellett adott esetben nem tartalmaz gyógyszert, vagy egy vagy több gyógyszert is tartalmaz, mely gyógyszerek farmakológiai kompatibilisek a külső cukorbevonatban lévő szteroiddal, és tartalmaznak egy cukorbevonatot, amely 0,1–20 tömeg% hormonális szteroidot tartalmaz a cukorbevonatra vonatkoztatva, és mikrokristályos cellulózt 0,1–3 tömeg% mennyiségben, szintén a cukorbevonat tömegére vonatkoztatva, továbbá tartalmaz 0–5 tömeg% poli(vinil-pirrolidon)-t a cukorbevonatra vonatkoztatva, valamint cukrot. Egységdózis-alapra a tabletták 0,01–50 mg, előnyösen 0,015–40 és még előnyösebben 0,02–30 mg össz hormon szteroidot tartalmaz a cukorbevonat-rétegben. Kívánt esetben alkalmazhatunk egy inert töltött cukor alsóbevonatot egy záróbevonaton, mielőtt kialakítanánk a szteroidot tartalmazó cukorbevonat-fázisréteget. Az inert töltőanyagot tartalmazó alrétég cukorbevonat előállítható 7,5–15 tömeg% mikrokristályos cellulózt tartalmazó szacharózból. A külső cukorbevonat tartalmazhat egy színezőszert, például titán-dioxidot vagy primer, szekunder vagy szürke színt, ahogy az a tablettázásban szokásos. Kívánt esetben a színezőszert külön bevonórétégként is alkalmazhatjuk a külső cukorréteg tetejére. Egy végső fényezőszert is alkalmazhatunk további kiszerezéshez, illetve a tabletták befejezésére.

A találmány szerint emlegetett cukorbevonatok előállításához használt cukor lehet répából vagy nádcukorból vagy keményítőből, szacharidból vagy poliszacharid konvertált forrásból származó cukor, például szacharóz, mindezeket megfelelőnek tekintjük a tablettabevonat előállításához. Előnyös cukor a szacharóz.

Azt találtuk, hogy a hormonális szteroid felszabadulását a cukorbevonatból úgy szabályozhatjuk, hogy korlátozzuk a mikrokristályos cellulóz mennyiségét 0,1–3 tömeg%-ra a cukorbevonatra vonatkoztatva. Egy kis mennyiségű mikrokristályos cellulóz alkalmazása a cukorbevonatban nem olyan, mint ennek a segédanyagnak préselési segédanyagként történő alkalmazása, vagy pedig a tablettamag szétesését elősegítő anyag alkalmazása. Utóbbi esetben a mikrokristályos cellulóz koncentrációja egészen 15–30 tömeg%-ig is megnövelhető.

A találmány szerinti cukorbevonat-készítményekhez például a következő hormonális szteroidok közül

választhatunk egyet vagy többet: medroxi-progeszteron-acetát, levonorgesztrel, gesztodén, medrogeszton, ösztradiol, ösztriol, etinil-ösztradiol, mesztranol, ösztiron, dienestrol, hexestrol, dietil-szilbesztról, progeszteron, dezogesztrel, norgesztimát, hidroxi-progeszteron, noretindron, noretindron-acetát, norgesztrel, megesztrol-acetát, metil-tesztoszteron, etil-esztrenol, metándienon, oxandrolon, trimegeszton, dionogeszt. Ezenkívül a szövetszelektív progeszteronok és/vagy progeszteronantagonisták, melyek rendelkezhetnek vagy nem rendelkeznek a tipikus szteroidműködéssel, ezzel a technológiával szerelhetők ki. Ezek lehetnek például: RU-486, onapriszton, ZK-137316, ORG-31730 és HRP-2000. Kívánt esetben az ösztrogén szteroidokat és a progesztogén szteroidokat kombinálva alkalmazhatjuk a cukorbevonatokban.

A következő példákban mutatjuk be az *in vitro* oldódási sebesség szabályozást, mikrokristályos cellulóz jelenlétében vagy anélkül.

#### 1. példa

A következő szilárd anyagokból álló cukorbevonatot alkalmazzuk egy tablettamagra, nem perforált vagy perforált bevonóüst alkalmazásával:

Szacharóz, NF	87%
Poli(vinil-pirrolidon)	3%
Medroxi-progeszteron-acetát, USP	10%

A szteroid oldódási sebességét <711> USP XX, p.959° (1980) segítségével határozzuk meg 50 rpm mellett működő 2-es készülék alkalmazásával úgy, hogy feloldjuk 0,54%-os nátrium-lauril-szulfátban, vízben 37 °C-on hat ismételt kísérletben (A módszer). A CV jelentése a kísérletek közötti variációs koefficiens százalékosan kifejezve.

Idő (perc)	Felszabadult szteroid százalék (CV%)
5	93 (5,2)
10	94 (5,3)
30	95 (5,3)
60	95 (5,4)
120	95 (5,4)

#### 2. példa

Hasonló módon, ugyanilyen cukorbevonattal vonjuk be a tablettákat, és ezeket feloldjuk 0,13%-os nátrium-lauril-szulfátban 0,1 N sósavban 37 °C-on, az 1-es USP készülék alkalmazásával 100 rpm mellett, 6 kísérletben (B módszer). A tanulmány eredményei a következők.

Idő (perc)	Felszabadult szteroid százalék (CV%)
5	83 (6,0)
10	85 (5,8)
30	85 (6,2)
60	85 (6,1)
120	85 (6,2)

#### 3. példa

Ugyanilyen módon további tablettákat bevonunk ugyanezzel a cukorkészítménnyel, és a tablettákat alávetjük átáramlási-oldódási tesztnek 0,12%-os nátrium-

lauril-szulfátban, 0,1 N sósavban 37 °C-on SOTAX Disosotest készüléken 5,7 ml/perc áramlási sebességgel (C módszer). A három különálló kísérlet eredményeit a következő táblázat mutatja.

Idő (perc)	Felszabadult szteroid százalék (CV%)
30	90,9 (2,9)
60	94,2 (3,0)
90	95,3 (2,9)
120	96,0 (3,0)
210	97,4 (3,0)
300	98,9 (3,6)

Az *in vitro* kísérletekből világos, hogy a tipikus hormonális szteroidként használt medroxi-progeszteron-acetát igen gyorsan szabadul fel a cukorbevonatból.

#### 4. példa

Összehasonlítási célból a találmány szerinti cukorbevonatok váratlan tulajdonságainak illusztrálására a tablettamagra a következő szilárd anyagokból álló cukorbevonatot visszük fel:

Szacharóz, NF	86,5%
Mikrokristályos cellulóz	0,5%
PVP	3,0%
Medroxi-progeszteron-acetát, USP	10,0%

A mikrokristályos cellulóztartalmú cukorbevonatú tablettákat az A módszer szerint alkalmazva a következő *in vitro* oldódási adatokat kapjuk a 3 kísérletből.

Idő (perc)	Felszabadult szteroid százalék (CV%)
5	19,5 (49,5)
10	29,9 (32,8)
30	50,0 (32,8)
60	61,6 (19,5)
120	74,2 (19,2)

#### 5. példa

A fenti módon a B módszerrel 6 menetben további mikrokristályos cellulóztartalmú cukorbevonatú tablettákat állítunk elő, és a következő adatokat kapjuk.

Idő (perc)	Felszabadult szteroid százalék (CV%)
5	2,3 (34,4)
10	8,2 (27,0)
30	17,9 (16,1)
60	26,5 (13,6)
120	32,7 (16,6)

#### 6. példa

A C módszerrel a cukorbevonatban mikrokristályos cellulózt tartalmazó tablettákkal 3 menetben a következő adatokat kapjuk.

Idő (perc)	Felszabadult szteroid százalék (CV%)
30	2,8 (34,4)
60	4,1 (24,8)
90	5,1 (22,3)
120	6,4 (22,3)
210	11,0 (19,4)
300	14,3 (11,0)

Az adatokból kitűnik, hogy a cukorbevonatban kis mennyiségű mikrokristályos cellulóz alkalmazásával (ez esetben 0,5 tömeg% alkalmazásával a cukorbevonat szilárd anyagra vonatkoztatva) lényegesen késleltették a hormonális szteroid felszabadulási sebességét.

#### 7. példa

Cukorbevonatú tablettákat állítunk elő, ahol a cukorbevonat 0,5–2% mikrokristályos cellulózt tartalmaz, 3,0% poli(vinil-pirrolidon)-nal, 10,0% medroxi-progeszteron-acetáttal és szacharózzal együtt. Ezeket a tablettákat négy vadásztacskónak adjuk éheztetés mellett, és a szteroid vérplazmaszintjeit 0., 0,5., 1., 1,5., 2., 3., 5., 8., 12., 16. és 24. órában határozzuk meg. A kapott adatokat függvényyszerűen ábrázoljuk, és a görbe alatti területet (AUC) egy 24 órás periódusra kiszámítjuk, és meghatározzuk azt az időt, amelynél a maximális plazmakoncentráció volt tapasztalható.

Mikrokristályos cellulóz %	AUC (0–24 óra) ng×óra/ml	t <sub>max.</sub> (óra)	C <sub>max.</sub> (ng/ml)
0,0	345	0,6	37,8
0,5	294	1,0	36,9
2,0	294	1,1	24,6

Az *in vivo* kutyaadatokból világos, hogy a hormonális szteroid biohosszúhatóságában lényeges változás áll be, ahogy a mikrokristályos cellulóz koncentrációja a cukorbevonatban 0-ról 0,5–2% mikrokristályos cellulózra nő. Így a cukorbevonatba beépített hormonális szteroid felszabadulásának sebességét úgy lehet szabályozni, hogy kis mennyiségű mikrokristályos cellulózt adagolunk a cukorbevonathoz.

#### 8. példa

Cukorbevonatú tablettákat állítunk elő, amelyekben a cukorbevonat 0,25%, 0,5% vagy 0,8% mikrokristályos cellulózt tartalmaz 0,5% poli(vinil-pirrolidon)-nal, 5% medroxi-progeszteron-acetáttal és szacharózzal kombinálva. A tablettákat *in vitro* oldódási teszttel vizsgáljuk, miközben USP szétesés készüléket használunk (USP XX, <201>, p958) (1980), 0,54%-os nátrium-lauril-szulfát oldószerben 37 °C-on. Az adatok a következők:

#### Feloldott medroxi-progeszteron-acetát százalék (CV%)

Idő (perc)	0,25% mikrokristályos cellulóz	0,5% mikrokristályos cellulóz	0,8% mikrokristályos cellulóz
15	97,8 (5,2)	72,6 (9,5)	32,4 (15,2)
30	98,8 (5,3)	89,9 (6,3)	62,8 (8,2)
45	99,3 (5,2)	95,2 (5,6)	76,6 (6,9)
60	99,1 (5,2)	98,3 (5,7)	84,8 (6,6)
90	99,9 (5,3)	100,9 (6,0)	94,4 (6,9)
120	100,3 (5,6)	102,4 (5,3)	98,0 (7,1)

Ezeket a dózisformákat humán biohosszúhatósági vizsgálattal értékeltük ki. A dózisformákat 12 egészséges nőténynek adagoljuk átkeresztezett változatban. A vérmintákat 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4,5, 6, 8 és 12 óra múlva izoláljuk, és a plazmát medroxi-progeszteron-acetátra megvizsgáljuk. A következő adatokat kapjuk.

Mikrokristályos cellulóz	AUC (0–12 óra)	t <sub>max.</sub> (óra)	C <sub>max.</sub> (ng/ml)
0,25%	26,0±14,3*	2,9±1,3	4,24±3,0
0,5%	25,8±10,5	3,2±1,2	3,88±1,87
0,8%	13,2±4,0	3,9±1,6	1,99±0,73

\*átlagos értékek ±1 standard deviáció

Az *in vitro* oldódási és *in vivo* humán biohosszúhatósági adatokból világos, hogy a hormonális szteroid gyógyszer felszabadulási jellemzőit és biohosszúhatóságát szabályozni lehet a cukorbevonatban lévő mikrokristályos cellulóz koncentrációjával.

#### 9. példa

5 mg medrogesztont szacharózmátrixban tartalmazó cukorbevonatot 0,4% mikrokristályos cellulózzal és 0,5% poli(vinil-pirrolidon)-nal egy lezárt cukorbevonatú tablettamagra viszünk fel. Ennek a dózisformának az *in vitro* oldódási profilját összevetettük az 5 mg medrogesztont tartalmazó, gyorsan széteső préselt tablettá megfelelő profiljával a fent leírt oldódási teszt alkalmazásával <711> USP XX, p. 959 (1980), 2-es készülékkel, amely 50 rpm mellett működik, és 900 ml 0,54%-os nátrium-lauril-szulfátot alkalmazunk 37 °C-on. A következő eredményeket kapjuk:

#### Felszabadult átlagos medrogesztont százalék (CV%)

Idő (perc)	Konvencionális gyorsan széteső tablettá	Cukorbevonatú tablettá, amely a cukorbevonatban medrogesztont tartalmaz
15	95 (2,0)	6 (11,2)
30	95 (2,9)	11 (6,9)
45	97 (1,6)	15 (6,4)
60	97 (1,9)	18 (6,6)
120	98 (1,9)	25 (6,2)

Világosan látszik az a medrogesztont oldódásában beállt drámai csökkenés, amikor a hormont beépítjük a 0,4% mikrokristályos cellulózt tartalmazó cukorbevonatba.

A találmány szerinti egyik előnyös megoldás olyan préselt tablettá, amelyben a tablettamag egy egységs dózis ösztrogénvegyületet vagy annak elegyét tartalmazza 0,1–5 mg mennyiségben, vagy még előnyösebben 0,3–2,5 mg mennyiségben, standard tablettázó segédanyagokkal és töltőanyagokkal összekeverve. Még

kívánatosabb, ha a tablettamagban talált konjugált ösztrogének természetes előfordulású konjugált ösztrogénterméket tartalmaznak, mely termék Premarin® néven ismert. A préselt tablettára alkalmazott cukorbevonatra még felviszünk egy további cukorbevonatot, amely 1–50 mg, előnyösen 1,5–30 mg medroxi-progeszteron-acetátot, színezőbevonatot, végül fényezőbevonatot tartalmaz. Más alkalmazásnál előnyös, ha egy nem gyógyszerezett magot alkalmazunk, szteroidot, például trimegesztonot tartalmazó cukorbevonattal, még előnyösebben szteroidok elegyét, például trimegesztonot és konjugált ösztrogént tartalmazó cukorbevonattal.

#### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszertabletta, amely egy belső préselt magot és egy külső cukorbevonatot tartalmaz, ahol a préselt mag nem tartalmaz gyógyászati hatóanyagot, *azzal jellemezve*, hogy a cukorbevonat hormonális szteroidot és hormonális szteroid felszabadulási sebességet szabályozó mennyiségű mikrokristályos cellulózt tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszertabletta, ahol a bevonatban levő cukor szacharóz.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszertabletta, ahol a cukorbevonatban levő hormonális szteroid medroxi-progeszteron-acetát, levonorgesztrel, gesztodén, medrogeszton, ösztradiol,

ösztriol, etinil-ösztadiol, mesztranol, ösztron, dienösztrol, hexesztrol, dietil-sztilbesztról, progeszteron, dezogesztrel, norgesztimát, hidroxiprogeszteron, noretindron, noretindron-acetát, norgesztrel, megesztról-acetát, metil-tesztoszteron, etil-esztrenol, metán-dienon, oxandrolon, trimegeszton vagy dienogeszt.

4. Az 1–2. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszertabletta, ahol a cukorbevonatban levő hormonális szteroid RU–486, onapriszton, ZK–137316, ORG–31730 vagy HRP–2000.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszertabletta, ahol a cukorbevonat 0,1–3 tömegszázalék mikrokristályos cellulózt tartalmaz.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszertabletta, ahol a cukorbevonat 0–5 tömeg% poli(vinil-pirrolidon)-t tartalmaz.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszertabletta, ahol a cukorbevonat 0,1–20 tömegszázalék hormonális szteroidot tartalmaz.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszertabletta, ahol a cukorbevonat ösztrogén szteroidot és progesztogén szteroidot tartalmaz.

9. Eljárás az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszertabletta előállítására, *azzal jellemezve*, hogy olyan cukorbevonatot alkalmazunk, amely hormonális szteroidot és hormonális szteroid felszabadulási sebességet szabályozó mennyiségű mikrokristályos cellulózt tartalmaz, ezt felvisszük egy magra, amely nem tartalmaz gyógyászati hatóanyagot.