

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

201867 B

(22) Bejelentés napja: 1987. 11. 26. (21) (5324/87)

Bejelentés elsőbbsége: (33) GB
(32) 1986. 11. 27.
(31) 8628359

(40) Közzététel napja: 1988. 06. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1991. 01. 28.

(51)

NSZO₅
A61K 9/10
A61K 9/20
A61K 45/08
A61K 47/30

(72) Feltaláló(k):
dr. VENTOURAS Kimon Le Lignon, CH

(73) Szabadalmas:
Zyma SA, Nyon, CH

(54) ELJÁRÁS VÍZBEN DISZPERGÁLHATÓ TABLETTA ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás vízben diszpergálható, vízben gyorsan széteső és nagy viszkozitású, könnyen lenyelhető homogén szuszpenziót képző tablettá előállítására, mely

a) legalább egy gyógyszerészeti hatóanyagot tartalmazó mikroszemcséket és

b) legalább egy szétesést elősegítő anyagot tartalmaz.

Az eljárás során a fenti a) és b) komponensek, valamint duzzadóképes, vízzel érintkezve nagy viszkozitást eredményező anyagként guaránt, xantán mézgát, alginátokat, dextránt, pektineket, poliszacharidokat, nátrium- vagy kalcium-karboximetil-cellulózt, hidroxipropil-cellulózt és/vagy hidroxipropil-metilcellulózt alaposan összekevernek, és ismert módon tablettává sajtolnak.

A leírás terjedelme: 8 oldal, ábra nélkül

HU 201867 B

A találmány tárgya eljárás tökéletesített tablettá előállítására, amely legalább egy gyógyszerészeti hatóanyagot tartalmaz, vízzel érintkezve gyorsan szétesik és viszkózus, homogén szuszpenziót képez. A vízzel való érintkezés után képződött diszperziót a gyógyszerészeti hatóanyag(ok)ra szoruló beteg könnyen le tudja nyelni.

A gyógyszerészeti hatóanyagok ilyen úton való alkalmazása különösen akkor előnyös, amikor viszonylag nagy eredeti dózist kell orálisan alkalmazni, minthogy tabletták, vagy más alakos formák, például kapszulák túlságosan terjedelmese az orális bevitelhez. Ha nincs szükség különösebben nagy egyedi dózis alkalmazására, a fenti alkalmazási mód akkor is előnyös lehet, minthogy kényelmesebb gyermekek és idős személyek részére, és mások számára is, akinek gyakran nehézségeik vannak szilárd formájú gyógyszerek, mint tabletták és egyéb alakos formák lenyelésekor. Ezenfelül vannak bizonyos szerek, amelyeknek az osztott egységdózis formák különösen előnyösek a gyomor-bélrendszer helyi ingerlések leküzdésére a perorális alkalmazást követően; ilyenek például a nem-szteroid gyulladásgátló szerek, mint ibuprofen, vagy más szerek, például kálium-klorid vagy nátrium-fluorid.

Gyorsan széteső tabletták ismertek a szakirodalomból, például az EP-A-52076 számú és a WO-A-86/04817 számú közzétételi iratból. Az ismert tablettáknak azonban hátrányaik vannak: így szétesés után izolált – többnyire bevont – mikrorészecskéket tartalmazó diszperziót képeznek. Még azokban az esetekben is, amikor a használt mikrorészecskék kis méretűek – például 0,3–0,6 mm átmérőjűek –, lenyeléskor kellemetlen módon egyedi szemcsékként érzékelhetők a szájban és fennakadhatnak a fogak közötti résekben. Az ilyen tablettákból készített diszperziók általában bizonyos érdesség-érzetet keltenek a szájban.

Ezenfelül gyakran folyékony ételek, például almamártás vagy lekvár szükségesek a már ismert tabletták alkalmazáshoz. Az utóbbiak alkalmazásának hátrányai vannak: 1) gyógyszerre szoruló személynek a készítmény lenyelésével egyidejűleg táplálékot kell fogyasztani. Ez azonban gyakran hátrányos, például tömeg gyarapodási okokból. 2) A szer felszívódását az egyidejűleg bevitt táplálék nemkívánatos módon befolyásolhatja.

A találmány célkitűzése ezeknek a hátrányoknak a kiküszöbölése és olyan tabletták előállítása, amelyek vízben teljes mértékben homogén diszperzióvá esnek szét; e diszperzió bevételekor a szájban és lenyeléskor már nem érzékelhetők egyedi szemcsék. Emellett e cél elérésére nincs szükség további folyékony táplálék bevitelére.

Így a találmány tárgyát vízben diszpergálható tablettá előállítása képezi, amely

- (a) legalább egy gyógyszerészeti hatóanyagot tartalmazó mikrorészecskékből,
 - (b) legalább egy szétesést elősegítő anyagból és
 - (c) duzzadóképes, vízzel érintkezve nagy viszkozitást eredményező anyagból áll,
- vízben gyorsan szétesik és nagy viszkozitású, könnyen lenyelhető homogén szuszpenziót képez.

A mikrorészecskék (a) bevont mikrorészecskékből, bevont és be nem vont mikrorészecskék keverékéből,

vagy be nem vont mikrorészecskékből állhatnak, amelyeknek kioldódása szabályozott, vagy ízt elfedő tulajdonságokkal rendelkeznek. Az előnyben részesített bevont mikrorészecskék valamely gyógyszerészeti hatóanyag szemcséjéből vagy kristályából állnak, amely ismert, a célnak megfelelő anyaggal, például szerves oldószerben oldott polimer anyagokkal, vagy vízben diszpergált latexszal van bevonva vagy bekapszulázva. A bevonás célja például bizonyos ismert gyógyszerészeti hatóanyag kioldódásának szabályozása, vagy az ilyen anyag nemkívánatos ízének, például keserűségének maszkírozása. A fenti polimer anyag egyedül, vagy más oldhatatlan vagy oldható polimerekkel elkeverve alkalmazható. Ezenfelül a bevont például lágyító, síkosító és/vagy ízesítő anyagokat tartalmazhat.

Be nem vont mikrorészecskék is rendelkezhetnek szabályozott kioldódási tulajdonságokkal, például vízben csak nagyon kevésbé oldódó anyagok esetében.

A használt mikrorészecskék átmérője például 0,2–1,0; előnyösen 0,3–0,8 és különösen 0,3–0,5 mm.

A találmány szerinti tablettá gyógyszerészeti hatóanyagként tekintetbe jön minden perorálisan alkalmazható szer. Ez vonatkozik például (a) a hipokaliémia (a vér kórosan alacsony káliumszintje) kezelésére használt kálium-kloridra, (b) pszichoterápiában használt lítiumsókra, (c) nem-szteroid gyulladásgátlókra, például ibuprofenre, (d) hipokalcémiás állapotok (a vér alacsony kalciumszintje) kezelésére vagy kalcium-pótlásra használt kalciumsókra, (e) például csontritkulás kezelésére használt piridinolra vagy ennek sójára, (g) antihisztaminikumként használt dimetindénre vagy ennek sójára, (h) például hörgőtágítóként használt metil-xantinokra, mint proxifillinre, diprofillinre és/vagy teofillinre, például vénás betegségek kezelésére használt O-béta-hidroxi-etil-rutozidok keverékére (Venoruton®), (j) köhögéscsillapító szerekre, például butamirátra vagy sójára, mint butamirát-citrátra, kodeinre vagy ennek származékaira, vagy noszkapinra, (k) lázcsillapítókra, például acetaminofenre, (l) vitaminokra vagy polivitamin készítményekre, (m) szív-érrendszerre ható szerekre, mint béta-blokkolókra, vagy például 1-O-etil-3-O-propil-5,6-di-O-(4-klórbenzil)-D-glukofuranozidra, (n) gyermekkori vagy öregkori betegségek ellen használt szerekre (geriátriai vagy pediátriai szerek), például piriszkideanolra vagy sóira, mint piriszkideanol-dimaleátra, tiklopidinre, dipiridamolra vagy diazepamra, (o) az elektrolit- és vízháztartás egyensúlyának helyreállítására használt szerekre, például hasmenés kezelésére alkalmazott nátrium- és káliumsókra, (p) antibiotikumokra, például eritromicinre vagy sóira, vagy doxiciklinre vagy sóira, vagy (q) noötrop (pszichés működésének szellemi részét befolyásoló) szerekre, például piracetamra. A találmány szerinti alkalmazáshoz a fenti sóknak természetesen gyógyszerészetileg elfogadhatóknak kell lenniük.

A (b) szétesést elősegítő anyag előnyösen kroszpovidon (N-vinil-2-pirrolidon térhálós homopolimerje), amely például Polyplasdone-XL® (GAF Corp., New York, Amerikai Egyesült Államok) és Kollidon-CL® márkaneven ismert. De más szokásos szétesést fokozó anyagok, mint nátrium-keményítő-glikolat (például Primojel®, Explotab®), nátrium-kroszkarmellóz (nátrium-karboxi-metil-cellulóz térhálós poli-

merje), például Ac-di-sol® (FMC Corp., Philadelphia, Amerikai Egyesült Államok), keményítők vagy anionos vagy kationos gyanták is használhatók.

A (c) duzzadóképes anyag előnyösen guarán („guar gum”), például Meyprogat®-150 (Meyhall Chem., Kreuzlingen, Svájc), különösen granulált formában, de embernek adható egyéb duzzadóképes anyag is lehet, például természetes előfordulású vagy szintetikus polimer. Alkalmas duzzadóképes anyag a fentieken kívül a xantán mézga, alginátok, dextrán, pektinek, poliszacharidok, nátrium- vagy kalcium-karboxi-metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz és hidroxipropil-metil-cellulóz.

A szétesés elősegítése és a (c) duzzadóképes anyag túlságosan gyors és ezáltal szétesést gátló duzzadásának megakadályozása céljából más ismert adalékanyagok is bedolgozhatók a tablettába. Ezek például elektrolitek lehetnek, azaz vízben elektromos töltést hordozó vegyületek, például ionos anyagok, mint nátrium-klorid. További példáként megemlíthetők a savak, főleg szerves savak, például citromsav, és bázisok, mint nátrium-hidrogén-karbonát. Ezenfelül vízben ionokat nem képező vegyületek, mint cukrok, például szorbit is alkalmazhatók.

A találmány szerinti tabletták szokásos segédanyagokat, mint töltő, kötő, síkosító, tapadásgátló és ízesítő anyagokat is tartalmazhatnak.

A gyors szétesést például 2 perc, előnyösen 1 perc alatti és különösen 1 percen belüli szétesést jelent.

A képződött homogén szuszpenzió nagy viszkozitása 20 °C-on 30–3000 mPa.s, előnyösen 30–1000 mPa.s, előnyösebben 100–600 mPa.s és különösen 150–500 mPa.s látszólagos viszkozitást jelent (Brookfield viszkoziméter).

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény alapját képező elv – a vízben diszpergálható tablettából való homogén szuszpenzió képződése – a következőképpen foglalható össze: a találmány szerinti tablettát a használt szétesést elősegítő anyagnak köszönhetően vízzel érintkezve gyorsan szétesik, általában 1 percen belül, ami megelőzi a duzzadóképes anyag okozta ellentétes duzzadó hatást. Miután a tablettát a vízben szétesett, a duzzadóképes anyag megduzzadása azzal az eredménnyel jár, hogy vízben diszpergált makromolekulái a mikropelletekből és a használt segédanyagokból álló viszkozus, homogén szuszpenziót hoznak létre. A duzzadóképes anyag, például a guarán részecskéi közötti távolság természetesen nagyon fontos, mint-hogy a tablettát teljes szétesésének azelőtt kell megtörténnie, mielőtt a duzzadóképes anyag duzzadása meggátolja a szétesést. Például ha granulált guarán helyett szokásos finomságú guaránport használunk az 1. példa szerinti tablettát készítményben, lenyelhetetlen és terjedelmes, hidrofíl mátrix tablettát képződik a vízben, a guarán jelenléte következtében. A találmány szerinti készítményben azonban normális finomságú guaránpor is eredményesen használható. Ehhez például a fenti, szétesést elősegítő segédanyagokat nagyobb mennyiségben alkalmazzuk és ezáltal elkerüljük a duzzadóképes anyag túlságosan gyors megduzzadását, csökkentve a guarán duzzadásának sebességét.

A találmány szerinti tablettát (a) és (c) komponenseinek keveréke por, granulátum és/vagy például

burkolt mikrorészecskék formájában éppúgy használható, mint maga a tablettát. Az ilyen keverék például kapszulába zárható és vízzel rekonstruálható az egyedi dózisú orális alkalmazáshoz (2. példa). Az ilyen keverékek a találmány egy másik kiviteli alakját jelentik.

A találmány szerinti tabletták önmagában ismert módon állíthatók elő az alaposan összekevert komponensek sajtolása útján, szokványos tablettapréselő gépet használva. Kapszula készítményekhez az alaposan összekevert komponenseket tokokba töltjük, majd azokat önmagában ismert módon lezárjuk.

A következő példák a találmány szerinti készítmény bemutatására szolgálnak, anélkül, hogy hatókörét korlátoznák. A hőmérsékleteket °C-ban adjuk meg.

1. példa

Frissen készítenő szuszpenziók előállításához metil-xantinok különösen jó organoleptikus tulajdonságokkal rendelkező, idős személyeknek és gyermek-eknek adható, vízben diszpergálható mikropellet tablettáit állítjuk elő oly módon, hogy (a) a metil-xantinokat tartalmazó, bevont mikropelletek, (b) meg-savanyított guarán granula és (c) száraz granula alkalmas keverékét tablettázzuk.

(a) Körülbelül 1 kg tömegű, 0,3–0,5 mm részecskeméretű metil-xantin mikropelletet állítunk elő a következő formula és eljárás szerint:

330 g proxifillin, 330 g diprofillin, 220 g vízmentes teofillin, 30 g Prejel®-PA-5 (előgésesített, enyhén oxidált burgonyakeményítő, AVEBE, Weendam, Hollandia) és 50 g Avicel®-PH-105 (mikrokristályos cellulóz, 20 µ részecskeméret, FMC Corp., Philadelphia, Amerikai Egyesült Államok) porok keverékét állítjuk elő bolygóműves keverőben (Erweka) mintegy 15 perc alatt. A keveréket 10 g szilikon emulzió, 40 g Eudragit®-NE30D [körülbelül 800 000 molekulatömegű etil-akrilát/metil-metakrilát 70:30 kopolimer 30%-os vizes diszperziója, Röhm Pharma, Darmstadt, NSZK] és 60 g Aquacoat®-ECD-30 [30%-os vizes etil-cellulóz polimer diszperzió kis részecskemérettel (latex forma) és szűk tartományba eső részecskeméret-eloszlással, FMC Corp., Philadelphia, Amerikai Egyesült Államok) és 20 g víz keverékével megnedvesítjük. A masszát mintegy 5 percig keverjük, majd 0,5 mm lyukbőségű szitán átsajtoltjuk (Fuji Paudal EXKS-1 készülék). Az átsajtolt tömeget 30 másodpercig szferoidizáljuk („marumizer Q-230”) 900 fordulat/perc sebességgel.

A kapott mikropelleteket 20 percig 50 °C-on szárítjuk. 300 g mikropelletet fluidágyban (Aeromatic Strea-1) párhuzamos áramú technika segítségével kezelünk 214 g Eudragit®-NE30D és 36 Aquacoat®-ECD-30 szuszpenzió keverékével. A bevont szuszpenzió porlasztási sebessége 5 g/perc és a bebocsátott levegő hőmérséklete 45 °C. A bevont mikropelleteket a fluidágyban 2 óráig 70 °C-on kezeljük, majd 22 °C-os levegővel lehűtjük.

(b) A meg-savanyított guaránból fluidágyban mintegy 400 g granulátumot állítunk elő (Aeromatic Strea-1) párhuzamos áramú technikával. 320 g Meyprogat®-150 (guarán) és 60 g laktózpórt keverékére 20 g citromsav 350 vízzel készült oldatát porlasztjuk. Az oldat porlasztási sebessége 10 g/perc és a bevezetett levegő hőmérséklete 45 °C.

(c) Mintegy 2 kg száraz granulomot készítenk 756 g Avicel®-PH-105, 360 g Avicel®-PH-101 (mikrokristályos cellulóz, 50 m részecskeméret, FMC Corp., Philadelphia, Amerikai Egyesült Államok), 300 g Polyplasdone®-XL, 360 g Tabletose® (mikroszemcs formájú laktóz közvetlen komprimáláshoz, Meggle, Reitmehring, NSZK), 90 g talkum, 6 g Aerosil®-200 [pirrolízissal előállított kovásv (SiO₂), Degussa, Frankfurt, NSZK], 6 g magnézium-sztearát és 6 g szacharin-nátrium porkeverékének tablettázásával, 20 mm-es lyukakkal ellátott sajtológépben (KORSCH-EKO).

1,3 g tömegű tablettákat kapunk, melyekből szemcsés formát állítunk elő. 4 mm, majd 1 mm lyukbőségű szitán való átnyomás útján.

Vízben diszpergálható, szabályozott kioldódású metil-xantin tablettákat kapunk, ha KORSCH-EKO présben 650 g bevont metil-xantin mikropelletet (a), 275 g megsavanyított guarán granulomot (b), 785 g száraz granulomot (c), 35 g poralakú banáníz, 1,25 g magnézium-sztearátot és 1,25 g Aerosil®R-200 keverékét tablettázzuk. A kapott tabletták tömege 3495 mg (1,4% változás egyúthathatóval), keménysége 100 N (newton), átmérője 25 mm, és egy pohár vízben közvetlenül előállítható szuszpenzió nyeréséhez szükséges diszpergálódási ideje körülbelül 1 perc.

2. példa

Az 1. példában leírtához hasonló eljárást használunk a kapszulába töltendő metil-xantinhoz száraz szuszpenziójának előállításához:

Összetétel

Metil-xantinokat tartalmazó, 0,3–0,5 mm méretű bevont mikropelletek	1300,0 mg	
Avicel®-PH-101	344,0 mg	
Avicel®-PH-105	722,0 mg	
Tabletose®	344,0 mg	száraz
Banáníz por	100,0 mg	granulálás
Szacharin-Na	5,7 mg	
Mg-sztearát	5,7 mg	
Aerosil®-200	5,7 mg	
Talkum	86,0 mg	
Meyprogat®-150	680,0 mg	nedves
Laktóz por	120,0 mg	granulálás
Összesen	3713,1 mg	

A metil-xantinok vízben diszpergálható mikropellet tablettákból (1. példa) és kapszulákból (2. példa) való in vitro kioldódási %-át az 1. ábra szemlélteti.

3. példa

a) O-béta-hidroxi-etil-rutozidok keverékéből (Venoruton®) mikrorészecskéket állítunk elő fluidágyban való nedves granulálás útján (Aeromatic S-2, 10⁶ Pa). 6 kg O-béta-hidroxi-etil-rutozidból és 1,116 kg Prejel®-PA-5-ből kiindulva 2,8 kg vízben oldott 0,753 kg O-béta-hidroxi-etil-rutoziddal való nedves granulálás útján fluidágyban, ellenáramú technikával körülbelül 8 kg granulomot kapunk. Az oldat porlasztási sebessége 40 g/perc, a bevezetett levegő hőmérséklete 40 °C, és térfogata 280 m³/óra. A granulát végül fluidágyban megszáritjuk.

0,2–0,5 mm méretű mikroszemcséket gyűjtünk össze szitálással, és e részecskéket 400 g-ját 228 g Eudragit®-NE30D és 39 g Aquacoat®-ECD-30 diszperzió keverékének fluidágyban (Aeromatic Strea-1) bevonjuk. A bevonó anyag porlasztási sebessége 5 g/perc és a bevezetett levegő hőmérséklete 40 °C. Végül a részecskékre 20 g vízben oldott 40 g Aquacoat®-ECD-30-at porlasztunk. A bevont mikrorészecskéket 10 percig 40 °C-on szárítjuk, majd a fluidágyban 2 óráig 70 °C-on kezeljük és végül 22 °C-os levegővel lehűtjük.

b) O-béta-hidroxi-etil-rutozidok keverékét tartalmazó vízdoldható tablettákat állítunk elő a következőképpen:

O-béta-hidroxi-etil-rutozidok keverékét tartalmazó 61,6 g hőkezelt, bevont mikrorészecskéket (előállítva a 3a. példa szerint), 20 g Avicel®-PH-105-öt, 12 g Polyplasdone®-XL-et, 16 g Sorbex®-RP/F-et (szorbit), 20 g fentebb leírt megsavanyított szemcsés guaránt (1b. példa), 0,6 g magnézium-sztearátot, 0,2 g nátrium-szacharint és 6 g citromíz port összekeverünk.

25 mm átmérőjű, ferde szélű lyukakkal ellátott hidraulikus tablettaprés (SPECAC) segítségével a keveréket 7,6 mm vastag és 3361 mg súlyú tablettákká sajtoljuk. A tabletták keménysége 60 N. Szobahőmérsékleten, egy pohár vízben a szétesés és diszpergálódás ideje körülbelül 1 perc.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás vízben diszpergálható, vízben gyorsan szét-eső és nagy viszkozitású, könnyen lenyelhető homogén szuszpenziót képző tablettá előállítására, mely
- legalább egy gyógyszerészeti hatóanyagot tartalmazó mikrorészecskéket és
- legalább egy szétesést elősegítő anyagot tartalmaz, *azzal jellemezve*, hogy a fenti a) és b) komponenst, valamint duzzadóképes, vízzel érintkezve nagy viszkozitást eredményező anyagként guaránt, xantán mézgát, alginátokat, dextránt, pektineket, poliszacharidokat, nátrium- vagy kalcium-karboximetil-cellulózt, hidroxipropil-cellulózt és/vagy hidroxipropil-metilcellulózt alaposan összekeverünk és ismert módon tablettává sajtolunk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan vízben diszpergálható tablettát állítunk elő, amely bevont mikrorészecskéket tartalmaz.
- Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan vízben diszpergálható tablettát állítunk elő, amely 0,3–0,8 mm átmérőjű bevont mikrorészecskéket tartalmaz.
- Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan vízben diszpergálható tablettát állítunk elő, amely szétesést elősegítő anyagként kroszpovidont tartalmaz.
- Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan vízben diszpergálható tablettát állítunk elő, amely duzzadóképes anyagként guaránt tartalmaz.
- Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan vízben diszpergálható tablettát állítunk elő, amely duzzadóképes anyagként granulált guaránt tartalmaz.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan vízben diszpergálható tablettát állítunk elő, amely gyógyszerészeti hatóanyag(ok)ként hipokália kezelésére szolgáló szert, pszichoterápiás szert, nem-szteroid gyulladásgátló szert, hipokalcémiás állapot kezelésére vagy kalcium-pótlásra szolgáló szert, csontritkulás kezelésére

5

szolgáló szert, hörgőtágítót, vénás megbetegedések kezelésére szolgáló szert, köhögéscsillapítót, lázcsillapító, vitaminokat, szív-érrendszerre ható szert, öregkori és gyermekkori betegségek kezelésére szolgáló szert, víz- és elektrolit-háztartás egyensúlyát befolyásoló szert, antibiotikumot vagy pszichés működés szellemi részére ható szert tartalmaz.