



(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 02029

(22) A bejelentés napja: 1992. 06. 17.

(30) Elsőbbségi adatok:

07/717 155 1991. 06. 18. US

(40) A közzététel napja: 1993. 01. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1997. 07. 28.

(11) Lajstromszám:

213 511 B

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/57

(72) Feltalálók:

Atzinger, Anne E., Lebanon, Indiana (US)
Bequette, Robert J., Evansville, Indiana (US)
Davis, Robert E., Evansville, Indiana (US)

(73) Szabadalmas:

Bristol-Myers Squibb Co., New York, New York
(US)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54) **Eljárás megesztrol-acetátot tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás megesztrol-acetátot tartalmazó, vízben stabil flokkulált szuszpenziót képező orális gyógyszerkészítmény előállítására, melynek során a teljes készítményre vonatkoztatva 15–150 mg/ml koncent-

rációban mikronizált megesztrol-acetátot, 0,005–0,015 tömeg/térfogat% poliszorbáttal és több, mint 5 tömeg/térfogat% polietilén-glikollal, valamint adott esetben további, a gyógyszerészetben általánosan alkalmazott adalékanyaggal összekevernek.

A találmány megesztrol-acetátot tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására vonatkozik. A megesztrol-acetát a 17 α -acetoxi-6-metil-4,6-pregnadién-3,20-dion általános neve, melyet a Bristol-Myers Squibb Corporation Megace szabadalmazott név alatt forgalmaz dagasztógátló szerként.

Kirk és munkatársai a 3 356 573 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban tablettá formájú megesztrol-acetátot, laktózt, magnézium-sztearátot és keményítőt tartalmazó gyógyszerkészítményt ismertetnek. Kirk és munkatársai azt is leírják, hogy a megesztrol-acetát folyékony készítményei oldatok, emulziók, szuszpenziók, szirupok alakjában is előállíthatók, de nem közölnek részleteket az ilyen készítmények összetételéről.

Petrow és munkatársai a 4 396 615 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban eljárást ismertetnek androgén-függő betegségek kezelésére, mely szerint megesztrol-acetáttal egyidejűleg 6-metilén-progeszteront alkalmaznak, de nem részletezik a megesztrol-acetát készítmény összetevőit.

Greaney és munkatársai a 4 370 321 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban emlőrák kezelésére megesztrol-acetátot alkalmazó adjuváns terápiát írnak le, de speciálisan nem ismertetik a megesztrol-acetát készítményt.

Labrie a 4 666 885 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban kombinációs terápiát javasol női emlőrák kezelésére, mely szerint luteinizáló hormonokat alkalmaznak valamely anti-androgénnel, mint megesztrol-acetáttal kombinálva. E szabadalmi leírás 8. oszlopának 58–61. sorában kiemelik, hogy az anti-androgént szokásos gyógyszerészeti kötőanyagokkal (például porlasztva szárított laktóz és magnézium-sztearát) orálisan adható tablettákká vagy kapszulákká formulálják.

Labrie a 4 760 053 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban nemi hormon-dependens daganatok kombinációs terápiáját írja le, mely magában foglalja a megesztrol-acetát használatát, de a szerző nem írja le a kezelésre használt gyógyszerkészítmény típusát vagy összetételét.

Labrie, a 4 775 661 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban kombinációs terápiát közöl női emlőrák kezelésére, ahol a megesztrol-acetátot alkalmas anti-androgén szteroidként írja le. Közli továbbá, hogy a megesztrol-acetát mint hatóanyag kötőanyagokkal, mint polietilénlikollal keverhető össze és a tablettákba vagy draszté-magokba bedolgozható ízjavító anyagokat tartalmazhat.

Von Roenn J.H. és munkatársai közleményükben (*Annals of International Medicine* 109, 840–841 (1988)) a megesztrol-acetát felhasználását humán immunhiányos állapotot előidéző vírus (HIV) fertőzéshez társuló leromlott fizikai állapot (cachaxia) kezelésére javasolják. Közlik a megesztrol-acetát dózisát, de nem írják le a készítmény típusát vagy összetételét.

Jelenleg a megesztrol-acetát terápiás célokra tablettá formájában áll rendelkezésre. A fentebb idézett korábbi szakirodalomban a megesztrol-acetát tablettá vagy kap-

szula alakú gyógyszerkészítményein kívül egyéb gyógyszerkészítményeket nem írnak le.

Tekintettel a megesztrol-acetát széles körű klinikai alkalmazására, szükség lenne folyékony halmazállapotú gyógyszerészeti dózisformákra olyan esetekben, amikor a beteg nem képes tabletták vagy kapszulák lenyelésére, vagy amikor a nagy dózis viszonylag nagy számú tablettát elfogyasztását igényelné.

A találmány célja a megesztrol-acetát flokkulált (pelyhesített) szuszpenzió formájú orális, folyékony gyógyszerkészítményének előállítása.

A találmány egy másik célja a megesztrol-acetát olyan flokkulált szuszpenzió formájú, orális folyékony gyógyszerkészítményének előállítása, melynek pelyhes jellege a termék tárolása folyamán nem szűnik meg.

A találmány további célja a megesztrol-acetát olyan vizes diszperzió formájú orális, folyékony dózisformájának előállítása, amely könnyen diszpergálható marad egy legalább két éves tárolási idő alatt, biztosítva ezáltal a megesztrol-acetát egyenletes dózisát.

A találmánynak megfelelően a megesztrol-acetát orális gyógyszerkészítményét állítjuk elő, mely mikronizált megesztrol-acetátot tartalmaz poliszorbáttal és polietilénlikollal, valamint pufferező, édesítő és kellemes ízt adó zamatanyagokkal együtt.

A találmány egyéb céljai és előnyei kitűnnek az alábbi leírásból és az igénypontokból.

A találmány előnyös kivitelezését képezi a 15–150 mg/ml koncentrációban mikronizált megesztrol-acetátot, 0,005–0,015 tömeg/térfogat% koncentrációban poliszorbátot és 5%-nál tömeg/térfogat% koncentrációban polietilénlikolt tartalmazó gyógyszerkészítmény, amely vízben stabil flokkulált szuszpenziót alkot. A találmány egy előnyös kivitelének megfelelően 15–150 mg/ml, előnyösen 20–120 mg/ml, legelőnyösebben 40 mg/ml mikronizált megesztrol-acetátot tartalmazó orális gyógyszerkészítményt állítunk elő.

A diszperziók sajátos osztályát képezik a szuszpenziók, melyek mikrorészecskékből álló belső (szuszpendált) fázisból, és szuszpendáló közegből vagy vivőanyagból álló külső fázisból tevődnek össze, mely utóbiban a szuszpendált részecskék alapvetően oldhatatlanok, de abban egyenletesen szétoszlanak. A találmány szerinti legelőnyösebb készítményben a belső fázis mikronizált megesztrol-acetátot tartalmaz, melynek átlagos részecskemérete 3–10 mikron, a külső fázist pedig tisztított víz plusz poliszorbát 80, polietilénlikon 1450, xantán gumi, nátrium-benzoát, citromsav, nátrium-citrát, szacharóz és ízesítőanyagok képezik.

A flokkulált szuszpenzióban a részecskék laza aggregátumot (pelyhet) képeznek, ahol a különálló részecskéket hálószerű szerkezet tartja össze. A pehely – amelyet „stabil pehely”-nek nevezünk – a hálószerű szerkezetben általában változó mennyiségű megkötött folyékony közeget vagy vivőanyagot tartalmaz és hajlamos arra, hogy gyenge aggregátumokban összeapadjék. A flokkulált szuszpenziók álláskor nem koagulálódnak és felrázva könnyen diszpergálódnak. Flokkulált szuszpenzió készítmények előállítása általában felületaktív szer, nedvesítő szer, védő kolloid/szuszpendáló szer hozzáadását

igényli stabil hely képződése céljából, amely ellenáll a „deflokkuláció”-nak vagy összetömrülésnek és így az esetleges koagulációnak. Tartósítószer, pufferek, édesítő és ízesítőszer is használatosak. A segédanyagok megválasztása kritikus, minthogy viszonylag kis változások befolyásolhatják a stabil flokkulált szuszpenzió-készítmény tulajdonságait.

A hidrofób, szilárd halmazállapotú megesztrol-acetát vízzel nem könnyen nedvesíthető és viszonylag nagy felületi feszültséggel rendelkezik, amit a részecske felszínén abszorbeált, visszatartott levegő még fokoz. Így a szuszpenzió előállítása és fizikai stabilitásának fenn-tartása céljából felületaktív és nedvesítő szer szükséges.

A találmány szerinti flokkulált megesztrol-acetát szuszpenzió a hatóanyag olyan fokú mikronizálását igényli, hogy a részecskék 90 %-ának átmérője kisebb 20 μ -nál és a részecskék átlagos szemcsemérete 3,0–10 μ ; a mikronizált részecskéket vízben diszpergáljuk felületaktív vagy nedvesítő szerrel, mint poliszorbát 80-nal és polietilénlikol 1450-nel, melynek célja a részecskék, a visszatartott gáz és a víz közötti felületi feszültség csökkentése. A felületaktív vagy nedvesítő szer mennyisége különösen kritikus stabil hely előállításakor. Nash R.A. szerint (Pharmaceutical Suspensions, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, 5. fejezet, 181. oldal) a felületaktív szer szokásos koncentrációja 0,05–0,5 tömeg% között változik és a szuszpendálendő szilárd anyag-tartalomtól függ. Az ilyen szuszpenziókra példák találhatók az 1. táblázatban, ahol néhány jelenleg forgalmazott szteroid szuszpenziót (1989 Physicians Desk Reference, 43. kiadás) és a poliszorbát 80 felületaktív szer koncentrációját tüntetjük fel.

1. táblázat

Szteroid-szuszenziókban használt poliszorbát 80 koncentráció (%) a „Physician's Desk Reference” 43. kiadása szerint

Szteroid	Szteroid konc. mg/ml	Poli- szorbát 80 tömeg%
Artiscort Forte	40	0,2
Artistospan	20	0,4
	5	
Cortone Acetate	25–50	0,4
Decadron–LA	8	0,075
Depo-Provera	100	0,184
Hydeltra-T.B.A.	20	0,1
Hydrocortone Acetate	25–50	0,4
Kenalog–40	40	0,04

A fentebb megadott poliszorbát koncentrációkkal előállított megesztrol-acetát szuszpenziók nem stabilak, minthogy pelyhességük megszűnik és koagulálódás következik be.

Vízben stabil flokkulált megesztrol-acetát szuszpenzió nyerése céljából a poliszorbát koncentráció tömeg/térfogat alapon mintegy legfeljebb 0,02 %, előnyö-

sen 0,005–0,015 % és legelőnyösebben 0,01 % lehet. Alacsony, például 0,025 tömeg/térfogat% poliszorbát 80 koncentrációnál jelentősen csökken a pelyhesedés és koaguláció jön létre. 0,005–0,01 tömeg/térfogat% vagy ez alatti poliszorbát koncentrációknál fizikailag stabil terméket kapunk, de egyre nehezebb a mikronizált megesztrol-acetát nedvesítése az ilyen alacsony koncentrációknál. Poliszorbát 80-nal azonos tulajdonságokkal rendelkező felületaktív szerek szintén használhatók. E tekintetben a poliszorbát 85 nedvesítő tulajdonságai elfogadhatóak. Egyéb, használható felületaktív szerek a poliszorbát 20, 40, 60 és 65.

A mikronizált megesztrol-acetát nedvesíthetősége és szuszpendálhatósága fokozható hidrofíl polimerek segítségével. E vonatkozásban a találmány szerinti megesztrol szuszpenzió-készítményhez előnyös hidrofíl polimer a polietilénlikol (PEG) 1450 5–30 tömeg/térfogat%, előnyösen 12–24 tömeg/térfogat% és legelőnyösebben 20 tömeg/térfogat% koncentrációban. A 30 tömeg/térfogat% koncentrációjú PEG 1450 bizonyos kezelési problémákat okoz a szuszpenzió nagyobb viszkozitása következtében, de egyébként elfogadható fizikai tulajdonságokkal rendelkező szuszpenziót eredményez. A 8%-nál kisebb koncentrációjú PEG 1450-nel készült szuszpenziók további erőfeszítést igényelnek a szer nedvesítése szempontjából és a PEG-koncentráció nem bizonyult előnyösnek, mivel a szer néhány százaléka megkötött levegőt tartalmazva száraz állapotban maradt és a folyadék felszínén lebegett. A PEG 3350 3 tömeg/térfogat% koncentrációban kevésbé hatásos, mint a PEG 1450, tökéletesen nedvesedő szuszpenzió nyerése szempontjából. Más fajta PEG-ek is használhatók előnyös koncentrációban, beleértve a mintegy 400–4000 átlagos molekulatömegűeket. A PEG 1450-et különösen előnyösnek tartjuk, minthogy a nagyobb molekulatömegek nagy viszkozitást eredményeznek, és a kis molekulatömegek ízrontó hatásúak.

Szuszendáló szerként mintegy 0,2 tömeg/térfogat% koncentrációban előnyben részesítjük a xantán gumit. Szuszpendáló szer használata a megesztrol-acetát részecskéket hosszabb időn át egyenletesen szuszpendált állapotban tartja az alkalmazási időszak folyamán és így lehetővé teszi az egyenletes adagolást. A xantán gumi nagy molekulatömegű poliszacharid, melynek tixotróp tulajdonságai következtében a viszkozitás azonnal regenerálódik. E tekintetben a xantán gumi 0,1–0,3 tömeg/térfogat% a leghasznosabb és legelegánsabb dózisformát eredményezi, ezért használatát előnyben részesítjük, különösen 0,2 tömeg/térfogat% koncentrációban.

Szokványos tartósító szereket, puffereket, édesítő és ízesítő szereket használunk. Közülük előnyösek a következők:

Tartósítószer–nátrium-benzoát 0,2 tömeg/térfogat%
Puffer–citromsav és nátrium-citrát 0,244 illetve 0,0015 tömeg/térfogat%

Édesítőszer–szacharóz 5 tömeg/térfogat%
Ízesítőszer–citrom-aroma 0,91 tömeg/térfogat%.

1. példa

Megesztrol-acetát orális szuszpenzió készítmény

Citrom-aromával ízesített, 40 mg/ml megesztrol-ace-

tátot tartalmazó, orális szuszpenziót állítunk elő az alábbi összetételben. (2. táblázat)

2. példa

Citrom-aromával ízesített, 120 mg/ml megesztrol-acetátot tartalmazó orális szuszpenziót készítünk, melynek összetétele az alábbi. (3. táblázat)

2. táblázat
Megesztrol-acetát készítmény

Komponens	Mennyiség per ml	% tömeg/térfogat
Megesztrol-acetát, mikronizált	40 mg	4
PEG 1450	200 mg	20
Poliszorbát 80 (PS 80)	0,1 mg	0,01
Xantán gumi, TF	2,0 mg	0,2
Nátrium-benzoát	2,0 mg	0,2
Citromsav	2,44 mg	0,244
Nátrium-citrát	0,15 mg	0,015
Szacharóz	50,0 mg	5,0
N+A citrom-aroma # 400639	0,91 mg	0,091
Tisztított víz	szükség szerint	1,0 ml-ig.

3. táblázat
Megesztrol-acetát készítmény

Komponens	Mennyiség per ml	% tömeg/térfogat
Megesztrol-acetát, mikronizált	120 mg	12
PEG 1450	200 mg	20
Poliszorbát 80 (PS 80)	0,1 mg	0,01
Xantán gumi, TF	2,0 mg	0,2
Nátrium-benzoát	2,0 mg	0,2
Citromsav	2,44 mg	0,244
Nátrium-citrát	0,15 mg	0,015
Szacharóz	50,0 mg	5,0
N+A citrom-aroma # 400639	0,91 mg	0,091
Tisztított víz	szükség szerint	1,0 ml-ig.

A megesztrol-acetát szuszpenziót – arányos mennyiségű adalékokat használva – a következőképpen állítjuk elő. A PEG körülbelül 90 %-át megolvasztjuk (melegítjük) és ekvivalens tömegű vízzel és poliszorbát 80-nal egyesítve oldatot készítünk. Az oldatot lehűtjük szobahőmérsékletre, mikronizált megesztrol-acetátot adunk hozzá és nagy nyíróképességű pengével, mint Jiffy, Cowles vagy Hockmeyer pengével ellátott „Lightin” mixerrel diszpergáljuk. A xantán gumit a megolvasztott PEG mintegy 10 %-ával külön diszpergáljuk és a képződött iszapot vízhez adjuk a gumi egyenletes

hidratálása céljából. Ez az eljárás lehetővé teszi a gumi gyors hidratálását és a vízben történő egyenletes diszpergálódását. A gumidiszperzióhoz ezután hozzáadjuk a citrátokat, szacharózt, nátrium-benzoátot és ízanyagot, és a gumi-iszapot szitán bocsátjuk át. Ezután a gumi-diszperziót és a megesztrol-acetát diszperziót egyesítjük és keverés útján orális szuszpenziót állítunk elő. Az egész szuszpenziót ezután koloid malmon vagy homogenizáló készüléken vezetjük át és így 40 mg/ml megesztrol-acetátot tartalmazó orális szuszpenziót kapunk. 75–200 mg/ml megesztrol-acetátot tartalmazó szuszpenziókat hasonló módon állítunk elő.

3. példa

A szuszpenzió stabilitása

A szuszpenziók elfogadhatóságának értékelésekor az egyik legfőbb szempont a szuszpenzió flokkulációra való hajlamának megállapítása. Általában minél nagyobb a flokkuláció, annál jobb az újradiszpergálhatóság. Az ilyen értékelésre szokásos módszer a szedimentációs magasság mérése, ami a megesztrol-acetát szuszpenzió fizikai stabilitásának meghatározásához kényelmes és praktikus megközelítés. Lényegében az eljárás szerint osztással ellátott mérőhengert használunk a flokkulált szuszpenzió ülepedési sebességének meghatározásához, bizonyos időközönként – a rendszer megzavarása nélkül – megmérve a szedimentációs magasságot.

A szedimentációs magasságot a kezdeti teljes szuszpenzió magasságának %-ában kifejezve a 4. táblázatban tüntetjük fel, az 1. példa szerinti készítmény különböző poliszorbát 80 koncentrációinál.

4. táblázat

Szedimentációs magasság a kezdeti magasság százalékában

	PS 80 koncentráció %, tömeg/térfogat	Idő (hetek)		
		0	4	15
40	0,005	100	91	68
	0,01	100	90	70
	0,02	100	94	25
45	0,03	100	91	29

A táblázatból kitűnik, hogy a megesztrol-acetát szuszpenzió flokkulációjának relatív foka 0,005 és 0,01 tömeg% PS 80 koncentrációnál lényegesen jobb, mint 0,02 tömeg% vagy ennél nagyobb PS 80 koncentráció esetében.

4. példa

PEG 1450 szuszpenzió stabilitása

Az 1. példa szerinti készítményben a PEG 1450 koncentrációját 5 és 20 tömeg/térfogat% között változtatjuk. A szedimentációs magasságot időszakonként meghatározzuk. Az eredményeket az 5. táblázatban tüntetjük fel.

5. táblázat

Szedimentációs magasság a kezdeti magasság %-ában

PEG 1450 koncentráció %, tömeg/térfogat	0	Idő (hetek) 4	15	5
20	100	77	52	
15	100	85	57	
10	100	*	59	
8	100	*	59	10
6	100	*	*	
5	100	*	*	

* A részecskék gyengén nedvesednek és levegőt kötnék meg, amit a leülepedett részecskék és a felszínen lebegő részecskék közötti tiszta folyadék jelez.

Látható, hogy a PEG 1450 koncentráció alsó határa 10–15 tömeg/térfogat% az 1. példa szerinti készítmény fenti változatánál.

5. példa

Poliszorbát 80 szuszpenzió stabilitása

A PS80 koncentrációját az 1. példa szerinti készítményben 0,005 és 0,025 tömeg/térfogat% között változtatjuk xantán gumi szuszpendáló szer hozzáadása nélkül. Az ülepedési magasságot időközönként meghatározzuk és az eredményeket a 6. táblázatban tüntetjük fel.

6. táblázat

Szedimentációs magasság a kezdeti magasság %-ában

Poliszorbát 80 %, tömeg/térfogat	0,005	0,01	0,015	0,02	0,025
0. nap	100	100	100	100	100
1. nap	55	51	44	44	45
2. nap	51	48	41	39	16
3. nap	49	45	41	39	14
6. nap	48	45	41	38	14
36. nap	46	44	39	35	13
Felülúszó kinézete a 36. napon	tiszta	tiszta	homályos	felhős	felhős

E példa alátámasztja a 3. példa hosszabb időtartamokra vonatkozó eredményeit; bár flokkuláció minden

vizsgált PS80 koncentrációnál megfigyelhető, a mintegy 0,005–0,015 tömeg/térfogat% szintek stabilabb flokkulált szuszpenzióhoz vezetnek.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás megesztrol-acetátot tartalmazó, vízben stabil flokkulált szuszpenziót képező orális gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a teljes készítményre vonatkoztatva 15–150 mg/ml koncentrációban mikronizált megesztrol-acetátot, 0,005–0,015 tömeg/térfogat% poliszorbáttal és több mint 5 tömeg/térfogat% polietilén-glikollal, valamint adott esetben további, a gyógyszerészetben általánosan alkalmazott adalékanyagot összekeverünk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a mikronizált megesztrol-acetátot 20–120 mg/ml koncentrációban alkalmazzuk.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a mikronizált megesztrol-acetátot 40 mg/ml koncentrációban alkalmazzuk.
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy poliszorbát 80-at alkalmazzunk.
- 25 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a polietilén-glikolt 5–30 tömeg/térfogat% koncentrációban alkalmazzuk.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a polietilén-glikolt 12–24 tömeg/térfogat% koncentrációban alkalmazzuk.
- 30 7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a polietilén-glikolt 20 tömeg/térfogat% koncentrációban alkalmazzuk.
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a poliszorbátot 0,01 tömeg/térfogat% koncentrációban alkalmazzuk.
- 35 9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy adalékanyagként pufferező-, édesítő- és ízesítőszereket alkalmazzunk.
- 40 10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 4 tömeg/térfogat% megesztrol-acetátot, 20 tömeg/térfogat% polietilén-glikolt 1450-et, 0,01 tömeg/térfogat% poliszorbát 80-at, 0,2 tömeg/térfogat% xantángumit, 0,2 tömeg/térfogat% nátrium-benzoátot, 0,244 tömeg/térfogat% citromsavat, 0,15 tömeg/térfogat% nátrium-citrátot, 5 tömeg/térfogat% szacharózt, 0,091 tömeg/térfogat% citrom-aromát, valamint a fennmaradó részben tisztított vizet alkalmazzunk.
- 45