

1688/97

13278

A

KODEINT TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK

77 386

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány olyan kodeintartalmú, szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek a találmány értelmében egy olyan komponenst tartalmaznak, amely hatékonyan gátolja a kodein szűréssel és oldószeres extrakcióval történő kivonását, míg nem akadályozza a kodein felszabadulását az emésztőrendszerben. Az említett komponens lehet egy filmképző anyag, különösen cellulózszármazék 1-10 tömeg% mennyiségben, anionos felületaktív anyag 0,1-3 tömeg% mennyiségben, vagy ioncserélő gyanta 2-15 tömeg% mennyiségben.

Jell. dlna: —

4

1688/97

13278

7

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KODEINT TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK

SmithKline Beecham PLC, Brentford, Middlesex, GB

Feltalálók:

CHAN Shing Yue, Cherrybrook,
JAMES David Charles, West Ryde,
OWEN Peter, Berowra,

AU

A bejelentés napja: 1995. 09. 14.

Elsőbbsége: 1994. 09. 14. (PM 8149) AU

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/AU95/00601

A nemzetközi közzététel száma: WO96/08252

85423-3072-GI/gcs

A találmány tárgya szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmények, amelyek kodeint tartalmaznak.

A kodein egy morfinszármazék, amelyet erős fájdalomcsillapító készítményekben általánosan alkalmaznak. Alacsonyabb dózisú kodeinkészítmények, különösen az olyanok, amelyek kodein és paracetamol (acetaminophen) kombinációját tartalmazzák, sok országban recept nélkül kaphatók, ezek különösen hasznosak erős fájdalmak kezelésében.

A kodein a fájdalomcsillapítókból kivonható és morfinná, illetve heroinná alakítható. Bár a legtöbb esetben ez gazdaságossági szempontból nem éri meg, megérheti azonban, ha az illegális heroinutánpótlás szűkül és az árak emelkednek.

A kodeinnek a legálisan hozzáférhető termékekből történő kivonására és heroinná alakítására kitalált eljárást közönségesen "otthonsütő" eljárásnak nevezik. Ennek a módszernek a részleteit itt nem ismertetjük, csupán annyit, hogy a kodeinnek a tablettákból történő kivonására szolgáló kezdeti fizikai elválasztás magában foglalja a szuszpendálás, szűrés és oldószeres extrakció lépéseit.

A találmány célja egy olyan szilárd gyógyszerészeti adagolási forma, különösen tablettá biztosítása, amely az otthonsütő eljárást bonyolultabbá teszi anélkül, hogy a termék hatékonysága csökkenne, amikor rendeltetésszerűen alkalmazzák.

A találmány szerinti megoldásra jellemző, hogy a kodeint tartalmazó gyógyszerkészítményhez olyan segédanyagot adagolunk, amely interferál az otthonsütő eljárással. Ez a segédanyag előnyösen a fizikai szűréssel és/vagy oldószeres

extraháló lépésekkel, mintsem az utána következő kémiai lépésekkel interferál.

A találmány tárgya tehát egy gyógyszerkészítmény olyan szilárd adagolási formája, amely kodein fájdalomcsillapító szempontból hatékony mennyiségét tartalmazza, az adagolási forma tartalmaz továbbá egy olyan alkotórész valamely mennyiségét, amely hatékonyan gátolja a kodein kivonását az adagolási formából, szűrés és/vagy a szűrlet oldószeres extrakciója útján anélkül, hogy meggátolná a kodein felszabadulását a humán emésztőrendszerben, az említett alkotórész lehet:

- (a) az adagolási forma teljes tömegére számítva 1-10 % filmképző anyag,
- (b) anionos felületaktív anyag vagy
- (c) ioncserélő gyanta.

A találmány szerinti megoldásban filmképző anyagként előnyösen cellulózszármazékokat, különösen hidroxipropilmetilcellulózt, metilcellulózt vagy hidroxipropilcellulózt alkalmazunk. A filmképző anyagokat olyan mennyiségben alkalmazzuk, ami az "otthonsütő" eljárásban végzett extrakciót megakadályozza, de nem okoz lassú hatóanyagleadási jellemzőket a humán emésztőrendszerben. Így az adagolási formában, annak teljes tömegére vonatkoztatva 10 %-nál kevesebb, előnyösen 1-5 % filmképző anyagot alkalmazunk.

Anionos felületaktív anyagként előnyösen nátrium-lauril-szulfátot, nátrium-lauriléter-szulfátot vagy egy alkil-aril-szulfonátot alkalmazunk. Úgy találtuk, hogy a nátrium-lauril-szulfát nagymértékben hatékony a találmány

szempontjából, így különösen előnyös. Az anionos felületaktív anyagot az adagolási formában, annak teljes tömegére vonatkoztatva 0,1-3 % mennyiségben alkalmazzuk.

Ioncserélő gyantaként előnyösen poliakrilin-káliumot vagy egy farmakológiailag elfogadható savas kationcserélő gyantát, például szulfonsav kationcserélő gyantát vagy karbonsav kationcserélő gyantát alkalmazunk. Az ioncserélő gyantát az adagolási formában, annak teljes tömegére számítva 2-15 % mennyiségben alkalmazzuk.

Az adagolási formák közül előnyösek azok, amelyek a kodeint egyetlen hatóanyagként tartalmazzák, vagy csak kodeint és paracetamolt tartalmaznak.

A további előnyös megvalósítási módokat az alábbi példákban ismertetjük, amelyekben olyan adagolási formákat írunk le, amelyek kodeint és paracetamolt tartalmaznak és jobban ellenállnak a kodein otthonsütő eljárás szerinti meg nem engedett kivonásával szemben.

A példaképpen bemutatott adagolási formák azonos alapösszetétellel rendelkeznek, amelyhez az anti-otthonsütő komponenst adagoljuk. A tabletták azután további olyan filmbevonattal láthatók el, amely cellulózszármazék filmképző anyagot tartalmaz, a filmbevonat a tabletták 2-5 %-os tömegnövekedését eredményezi. Előnyös azonban, ha az anionos felületaktív anyagot tartalmazó tablettákat nem látjuk el filmbevonattal, mivel az előzetes vizsgálatok azt mutatták, hogy az ilyen kombináció kevésbé hatékony, mint az anionos felületaktív anyag egymagában.

Az alapösszetétel a következő:

Hatóanyag: 500 mg/tabletta paracetamol és

8 mg/tabletta kodein-foszfát

Kötőanyag: például 3-8 tömeg% Povidone K25 agy

5-15 tömeg% kukoricakeményítő

Dezintegrálószer: például 3-8 tömeg% keményítő-gli-

kolát-nátriumsó

Síkosítóanyag: például 0,5-1,5 tömeg% magnézium-sztearát

vagy 1-3 tömeg% sztearinsav

Folyássegítő anyag: például 0,2-1 tömeg% kolloid

szilícium-dioxid vagy 1-3 tömeg% talkum

Hígítószer: például keményítő- vagy laktózszármazék mint töltőanyag.

1. példa

Az előgranulált paracetamolhoz hozzákeverjük a kodein-foszfát és az anti-otthonsütő komponens - egy anionos felületaktív anyag vagy cellulózszármazék - kívánt mennyiségét. A granulátumot ezután szokásos tablettasajtoló berendezéssel tablettává sajtoljuk. Ha az anti-otthonsütő komponens egy cellulózszármazék, akkor a tablettákat cellulóz filmképző anyagot tartalmazó filmbevonattal látjuk el, amely 5 %-ig terjedő tömegemelkedést eredményez.

2. példa

A hatóanyagot, kötőanyagot, granulátum-dezintegrálószer és az anti-otthonsütő komponenst - egy anionos felületaktív anyagot vagy egy cellulóz filmképző anyagot - átszitáljuk, és egy nagy nyíróerejű keverőbe/granulátorba

juttatjuk. Előkeverés után az anyagokat granuláljuk, majd részlegesen megszárítjuk egy fluidágyas szárítóban. A részlegesen szárított terméket szitáljuk, és végső szárításra visszajuttatjuk a fluidágyas szárítóba. A szárított granulátumot keverjük a síkosítóanyaggal és (kívánt esetben) a folyássegítő anyaggal, majd tablettává sajtoljuk. Ha az antiotthonsütő komponens egy cellulózszármazék, akkor a tablettákat cellulóz filmképző anyagot tartalmazó filmbevonattal látjuk el, amely 5 %-ig terjedő tömegemelkedést eredményez.

3. példa

A kodeint (bázis vagy foszfátszármazék formájában) feloldjuk egy alkalmas oldószerben, és egy kationcserélő gyanta-ágyon - amely a gyanta sav-erősségétől függően savformában vagy nátrium-só formában lehet - átengedjük. Kívánt esetben a kodeinoldat a gyantára többször visszavezethető, hogy biztosítsuk a kodein kellő kötődését a gyantán.

A kapott, gyantához kötött kodeint szárítjuk, szitáljuk és kívánt esetben őröljük. A kapott port kívánt esetben granulálhatjuk (néhány termék egészen granuláris formájú, és további feldolgozás nélkül, megfelelő tulajdonságokkal rendelkezik a tablettasajtoláshoz).

A granuláris, gyantához kötött terméket a kötőanyaggal és a dezintegrálószerrel együtt egy fluidágyas szárítóban szárítjuk, egy oszcilláló granulátoron átszitáljuk, majd a síkosítóanyaggal és a folyássegítő anyaggal keverjük. A végső granulátumot tablettává sajtoljuk, amelyet azután 2-5 % tömegnövekedést eredményező filmbevonattal látunk el.

A termék jogszerű használata során az anti-otthonsűrítő komponens felszabadul a tablettából és semmilyen hatást sem gyakorol a kodein aktivitására, illetve annak felszabadulási sebességére. *In vitro* körülmények között azonban a komponenseknek specifikus tulajdonságaik vannak, amelyek a kodein meg nem engedett kivonási eljárásának bizonyos lépéseit megzavarhatják.

A kodeint tartalmazó tablettákhoz a találmány értelmében adagolt komponensek interferálnak az otthonsűrítő eljárással, növelik az eljáráshoz szükséges időt és/vagy csökkentik a kivonás hatékonyságát. Közelebbről: ezek az adalékanyagok növelhetik a zagy szűréséhez szükséges időt és/vagy a folyadék-folyadék extrakcióban emulgeálhatják a két fázist, így a két réteg szétválasztása eredménytelen.

A választott cellulóz filmképző anyagnak, illetve az anionos felületaktív anyagnak kellően vízzoldhatónak kell lennie, hogy ne maradjon a szilárd fázisban, amikor az összetört tabletták felzagyolása során a kodeint kioldják. A filmképző anyagok interferálnak az otthonsűrítő eljárással, amennyiben vízzel érintkeztetve gél képeznek, megkötik a vizes fázist, eltömítve a szűrőt akadályozzák a szűrést, továbbá gátolják a kodein oldószeres extrahálását. Az anionos felületaktív anyag szerepe abban nyilvánul meg, hogy emulgeálja az oldószert és a folyékony fázisokat az oldószeres extrakció során. Az ioncserélő gyanták általában oldhatatlanok és a kodeint magukba zárják és így azt nem lehet kivonni.

Úgy találtuk, hogy 2,5 tömeg% hidroximetil-propil-cellulóz alkalmazása a találmány szerinti tablettakészítményben a kodein kivonhatóságát 45-65 %-kal csökkenti. Nátrium-lauril-szulfát esetén úgy találtuk, hogy ha 0,9 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk, 90 %-nál nagyobb mértékben csökkenti a kivonhatóságot. A vizsgált ioncserélő gyanták közül a Zeolex 23A és az Amberlite IRP69 (egy sztírol-alapú szulfonsav kationcserélő gyanta) adott nagyon jó eredményt, mindkettő mintegy 60 % mértékben csökkentette a kodein kivonhatóságát.

Nagyon előnyös, ha az anti-otthonsűrítő komponenst a tablettakészítmény teljes egészében eloszlatjuk ahhoz, hogy csökkentsük a komponens fizikai elválasztásának lehetőségét az otthonsűrítő eljárás megkezdése előtt.

A találmány szerinti megoldás ismertetett változatait csak illusztrációképpen, és semmiképpen sem korlátozó jelleggel adtuk meg. Szakember számára nyilvánvaló, hogy a lényeges jellemzők megtartása mellett más megvalósítási módok is lehetségesek.

Szabadalmi igénypontok

1. Szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmények, amelyek kodein fájdalomcsillapító hatású mennyiségét tartalmazzák, és amelyek tartalmaznak továbbá egy olyan komponenst, amely hatékonyan gátolja a kodein szűréssel és/vagy a szűrlet oldószeres extrakciójával történő kivonását az adagolási formából anélkül, hogy megakadályozná a kodein felszabadulását a humán emésztőrendszerben, az említett komponens lehet:

(a) az adagolási forma teljes tömegére számítva 1-10 % filmképző anyag,

(b) anionos felületaktív anyag, vagy

(c) ioncserélő gyanta.

2. Az 1. igénypont szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy tabletta.

3. A 2. igénypont szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy az említett komponens a tabletta teljes egészében el van osztatva.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy egy cellulózszármazék filmképző anyagot tartalmaz.

5. A 4. igénypont szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy filmképző anyagként hidroxipropilmetilcellulózt, metilcellulózt vagy hidroxipropilcellulózt tartalmaz.

6. A 4. vagy 5. igénypont szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy a

filmképző anyagot az adagolási forma teljes tömegére vonatkoztatva 1-5 % mennyiségben tartalmazza.

7. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy említett komponensként az adagolási forma teljes tömegére vonatkoztatva 0,1-3 % mennyiségben egy anionos felületaktív anyagot tartalmaz.

8. A 7. igénypont szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy anionos felületaktív anyagként nátrium-lauril-szulfátot, nátrium-lauril-éter-szulfátot vagy egy alkil-aril-szulfonátot tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy felületaktív anyagként nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz.

10. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy említett komponensként ioncserélő gyantát tartalmaz.

11. A 10. igénypont szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az ioncserélő gyantát az adagolási forma teljes tömegére vonatkoztatva 2-15 % mennyiségben tartalmazza.

12. A 11. igénypont szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy ioncserélő gyantaként poliakrilin-káliumsót vagy egy farmakológiailag elfogadható savas kationcserélő gyantát tartalmaz.

13. A 12. igénypont szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy ioncserélő

gyantaként egy szulfonsav kationcserélő gyantát, karbonsav kationcserélő gyantát vagy ezek sóját tartalmazza.

14. A 10-13. igénypontok bármelyike szerinti szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy a kodeint az ioncserélő gyantához kötve tartalmazza.

A meghatalmazott:

DANUSIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Abon
1998. 01. 21.