

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200 683 B

(22) Bejelentés napja: 1986.11.14.

(21) 4694/86

(33) US

(32) 1985.11.18.

(31) 799229

(51) Int Cl⁵

A 61 K 9/22

(41) (42) Közzététel napja: 1987.07.28.

(45) Megadás meghírdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1990.08.28. SZKV 90/08.

(72) Feltaláló:

SHAH, Navnit Hargovindas Clifton, New Jersey (US)

(73) Szabadalmaz:

F. Hoffmann-La Roche et CO-AG Bazel (CH)

(54) ELJÁRÁS EGYENLETES HATÓANYAGFELSZABADULÁSÚ GYÓGYÁSZATI KESZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás tabletta alakjában levő, egyenletes hatóanyagfelszabadulási gyógyászati készítmény előállítására, amely

(1) a tabletta tömegének 90–95 tömeg%-át kitevő mennyiségben

(a) 65–95 tömeg%-ban vízzoldható hatóanyagból és

(b) 5–35 tömeg%-ban vízzoldhatatlan polimer mátrixból álló magot és

(2) membránbevonatot

tartalmaz, oly módon, hogy a fenti (1) szerint meg-

határozott tablettamagot a tabletta tömegének 5–10 tömeg%-át kitevő mennyiségű, a felszabadulási sebességet szabályozó polimerből – előnyösen etilcellulóz vagy etilcellulóz és hidroxipropil-metil-cellulóz vagy hidroxipropil-cellulóz keverékéből – álló membránbevonattal látjuk el.

A találmány szerint előállított készítményből a hatóanyag a gyomor-bélrendszer teljes hosszában, közel lineárisan, kis sebességgel és egyenletesen szabadul fel.

A leírás terjedelme: 4 oldal, ábra nélkül

HU 200 683 B

Találmányunk a hatóanyag szabályozott leadását biztosító gyógyászati készítmény előállítására vonatkozik, amely vízoldható hatóanyagot vízoldhatatlan polimer mátrixban tartalmaz és ezt a tablettamagot a hatóanyag felszabadulási sebességét szabályozó bevonat veszi körül.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítményből a hatóanyag a vízoldhatatlan polimer mátrixot bevonó polimer membránon keresztül kis és egyenletes sebességgel szabadul fel.

Találmányunk tárgya eljárás tabletták alakjában levő, egyenletes hatóanyagfelszabadulási gyógyászati készítmény előállítására, amely

(1) a tabletták tömegének 90–95 tömeg%-át kitevő mennyiségben

(a) 65–95 tömeg%-ban vízoldható hatóanyagból és

(b) 5–35 tömeg%-ban vízoldhatatlan polimer mátrixból álló magot és

(2) membránbevonatot tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a fenti (1) szerint meghatározott tablettamagot a tabletták tömegének 5–10 tömeg%-át kitevő mennyiségű, a felszabadulási sebességet szabályozó polimerből – éspedig etilcellulóz, vagy etilcellulóz és hidroxipropilmetilcellulóz vagy hidroxipropilcellulóz keverékéből – álló membránbevonattal látjuk el.

Találmányunk alapja az a jellemző új ismér, hogy a mátrixban levő hatóanyag a jelen találmány szerinti eljárás segítségével felvitt bevonaton keresztül átdiffundálhat és így módon a mátrix mellett a bevonat is szabályozza a hatóanyag felszabadulásának sebességét.

A tablettamag vízoldhatatlan polimer mátrixának elég szilárdnak kell lennie ahhoz, hogy a hatóanyagnak a magból való felszabadulását megfelelően késleltesse. A tablettamag a felszabadulási sebességet szabályozó külső membrán vázát képezi. A polimer mátrixmag megakadályozza a gyomor- és bélrendszer nedvei hatásának kitett membránbevonat zsugorodását és felszakadását. A membránbevonat továbbá megnehezíti a gyomor- és bélmedvek behatolását és ezáltal a hatóanyag hosszabb időn át marad a mátrixban.

A találmányunk szerinti mátrixmag számára vízoldhatatlan polimer anyagként etilcellulóz, zein és más hasonló anyagok, valamint ezek keverékei alkalmazhatók. Polimer anyagként előnyösen alkalmazhatunk kb. 3–100 cps viszkozitástartománynak megfelelő és kb. 45–49,5 tömeg% etoxi-tartalmú etilcellulózt.

A mátrixmag a polimer anyag mellett kívánt esetben olaj- vagy viasz-tartalmú anyagot (pl. lágyítót) is tartalmazhat, amely a készítmény hatóanyagfelszabadulásának sebességét megváltoztathatja. Viaszadalek segítségével a készítménybe a hatóanyag nagyobb koncentrációban dolgozható be. Olaj- vagy viasz-szerű anyagként pl. zsírsavakat (pl. sztearinsavat), hosszú szénláncú zsíralkoholokat (pl. sztearil-alkoholt, cetil-alkoholt), karnaubaviaszt, méhviaszt vagy fehér viaszt alkalmazhatunk. Olajként előnyösen C₆-18 zsírsavak gliceridjeit, ásványolajat, triacetint, dibutil-ftalátot, dibutil-szebacátot vagy trietil-citrátot használhatunk.

A polimer mátrixmag továbbá más gyógyászati

alkalmas excipienseket (pl. kötő- vagy töltőanyagokat, stabilizálószereket, préselési segédanyagokat, síkosítóanyagokat, granulációs segédanyagokat, folyósítóanyagokat stb) tartalmazhat. A készítményben levő hatóanyag felszabadulásának sebességét az inert gyógyászati excipiensek (pl. laktóz, szacharóz, manit, dextróz, sorbit stb.) a hatóanyag felszabadulásának ütemét növelik, míg oldhatatlan excipiensek (pl. kalcium-szulfát, báriumszulfát, egyszerűen, kétszeresen vagy háromszorosan bázikus kalcium-foszfát) csökkentik.

A membránbevonat a hatóanyagok a készítményből való felszabadulásának sebességét szabályozó egy vagy több filmképző anyagból áll. Találmányunk értelmében a membránbevonatban polimerként előnyösen etilcellulóz vagy etilcellulóz és hidroxipropilcellulóz vagy hidroxipropilmetilcellulóz keverékei alkalmazhatók. Előnyösen alkalmazhatunk membránbevonatként kb. 3–100 cps viszkozitástartományú és kb. 45–49,5% etoxi-tartalmú etilcellulózt vagy 16,5–32% metoxi-tartalmú, kb. 4–33% hidroxipropil-tartalmú, 1,12–2,03 metoxilezés-fokú és kb. 3–100.000 cps viszkozitású hidroxipropilmetilcellulózt.

A membránbevonat keményedésének és elszakadásának megakadályozása céljából gyakran kívánatos lágyítók alkalmazása a polimer bevonat-anyaggal kombinálva. Lágyítóként pl. triacetint, propilenglikolt, kb. 200–1000 molekulásúlyú poli(etilén-glikol)-t, dibutil-ftalátot, dibutil-szebacátot, trietil-citrátot, zsírsavakat, C₆-C₁₈ zsírsavak gliceridjeit stb. használhatunk. A membránbevonat továbbá más excipienseket (pl. opakizálószereket, pigmenteket vagy színezőanyagokat) is tartalmazhat.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint a fenti gyógyászati készítményeket oly módon állíthatjuk elő, hogy a fentiekben meghatározott tablettamagot a fentiekben meghatározott bevonattal látjuk el.

A találmányunk szerinti eljárást önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. A legtöbb esetben a mag kialakításánál nedves granulációs technológiát alkalmazunk. Amennyiben a felhasznált anyagok fizikai tulajdonságai lehetővé teszik, a tablettákat a komponensek homogén keverékének közvetlen préselésével állítjuk elő. A találmányunk szerinti eljárásnál felhasznált magot szokásos tablettázógépeken állíthatjuk elő.

A membránbevonatot önmagukban ismert módszerekkel (pl. drasztrozó üstben vagy örvényréteges berendezésben) vihetjük fel a mátrixmagra.

A találmányunk szerinti eljárással vízoldható hatóanyagok (különösen kálium-klorid, továbbá cibenzolin-szukcinát, pszeudofoedrin-hidroklorid, chorcitrimsav, prokainamid és teofilin) készíthetők ki.

A találmányunk szerinti eljárással előállított készítményekből a magban levő hatóanyag lényegében O. rendű sebességgel válik szabaddá.

Az EP-A-O 066 505 sz. európai szabadalmi bejelentésben leírt készítmények gyomorsaválló bevonatot tartalmaznak; e bevonat hidroxipropilmetilcellulóz-ftalátból áll. A hatóanyag a készítmény magjából akkor szabadul fel, mielőtt a bevonat a gyomron áthaladva – 6 fölötti pH-értéken – feloldódott. Nyilvánvaló, hogy a hatóanyag felszabadulását csupán a mátrix szabályozza.

Az EP-A-O 066 505 sz. európai szabadalmi bejelentésben ismertetett készítményekkel ellentétben, a találmányunk szerinti eljárással előállítható készítmények másfajta bevonatot tartalmaznak. A találmány szerinti bevonaton keresztül a mátrixban lévő hatóanyag kioldódhat és így a bevonat a mátrixszal együtt szabályozza a felszabadulási sebességet. A fentemlített európai szabadalmi bejelentés szerint alkalmazott hidroxi-propil-metil-cellulóz-ftalát nem tartozik a fenti követelménynek megfelelő bevonatok közé. A ftalát ugyanis a gyomorsaválló bevonatok tipikus képviselője és mint ilyen nem alkalmas az egyenletes felszabadulás szabályozására. A találmányunk szerinti eljárással előállított készítmények esetében a hatóanyag a gyomor-bélrendszer teljes hosszában – tehát a pH-értéktől függetlenül – szabadul fel.

Fentiekből egyértelműen kitűnik, hogy a találmányunk szerinti eljárással előállítható készítmények felépítésükben különböznek az idézett irodalmi helyen leírt kompozícióktól. A találmányunk szerinti eljárással előállítható készítményekből a hatóanyag felszabadulása lényegesen inkább lineáris (azaz O. rendű felszabadulás), mint a technika állásához tartozó irodalmi helyeken leírt kompozíciók esetében. Fenti megállapítást a jelen szabadalmi leírás I. táblázatában levő és az EP-O-O 066 505 sz. európai szabadalmi bejelentésben megadott számértékek összehasonlítása igazolja.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

Alábbi összetételű, szabályozott kálium-klorid leadási készítményt állítunk elő:

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
Kálium-klorid	600
Etil-cellulóz	100
Neobee M5 (közepes láncosszú triglicerid)	35
Magnézium-sztearát	3
Össztömeg: 738 mg	

Az etil-cellulózt és a Neobee M5-t tömegük 10%-ának megfelelő mennyiségű etanolban oldjuk és a kálium-klorid hozzáadása után granuláljuk. A granulátum-keveréket 55 °C-on 2%-nál kisebb nedvességtartalomra szárítjuk. Az elegyet szitáljuk, magnézium-sztearáttal összekeverjük, majd tablettákat préselünk.

A tablettamagot alábbi összetételű polimer-membránnal vonjuk be:

Komponens	Mennyiség, tömeg%
Etil-cellulóz (50 cps)	3
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	1
Sztearinsav	1
Metilén-klorid	47,5
Alkohol	47,5
	100,0

A filmbevonatot oly módon visszük fel, hogy a tableta végső tömegének 5–8%-át tegye ki.

A hatóanyagfelszabadulás jellemző értékeit az I. táblázatban ismertetjük.

2. példa

Alábbi összetételű, szabályozott kálium-klorid leadást biztosító tablettákat készítenk:

	Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
5	Kálium-klorid	600
	Ethocel (mikromesh)	80
	Ethocel	20
	Sztearinsav	5
10	Magnézium-sztearát	3
	Össztömeg: 708 mg	

A kálium-kloridot és ethocelt (mikromesh) alaposan összekeverjük, majd az ethocel és sztearinsav 10 tömeg%-os etanolos oldatával granuláljuk. A granulátumot egy éjjelen át 55 °C-on szárítjuk, sztearinsavval szitáljuk és a magnézium-sztearáttal összekeverjük, majd tablettákká préseljük.

A tablettamagot alábbi összetételű polimer-membránnal vonjuk be:

	Komponens	Tömeg%
15	Ethocel (10 cps)	3
	Metil-cellulóz E15	1
25	Dibutil-szebacát	1
	Metilén-klorid	47,5
	Alkohol	47,5
		100,0

A bevonatot oly módon visszük fel, hogy a tableta végső tömegének 5–8%-át tegye ki.

A hatóanyagfelszabadulás jellemző értékeit az I. táblázatban adjuk meg.

3. példa

Alábbi összetételű, kálium-klorid szabályozott leadását biztosító készítményt állítunk elő:

	Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
40	Kálium-klorid	1500
	Ethocel (50 cps)	80
	Sztearinsav	40
	Magnézium-sztearát	3

A kálium-kloridot az Ethocel és a sztearinsav egy részével alaposan összekeverjük, majd a maradék Ethocel és sztearinsav oldatával granuláljuk. A granulátumot 55 °C-on szárítjuk és szitáljuk, majd a magnézium-sztearátot hozzáadjuk és tablettákká préseljük. A tablettákat 2 órán át 76 °C-on melegítjük.

A tablettamagot alábbi összetételű polimer-membránnal vonjuk be:

	Komponens	Mennyiség, tömeg%
55	Ethocel (50 cps)	3
	Methocel E 15	1
	Neobee M5 (közepes láncosszú triglicerid)	1
	Metilén-klorid	47,5
	Alkohol	47,5
60		100,0

A bevonatot a tableta végső tömegének 5%-át kitevő mennyiségben visszük fel.

A hatóanyagfelszabadulás jellemző értékeit az I. táblázat tartalmazza.

4. példa

Alábbi összetételű, kálium-klorid szabályozott leadási biztosító készítményt állítunk elő:

Komponens	Mennyiség	
Kálium-klorid	600	5
Etil-cellulóz (50 cps)	50	
Dibutil-szebacát	15	
Sztearinsav	5	
Magnézium-sztearát	3	10

A mikronizált kálium-kloridot az Ethocel és dibutil-szebacát 10%-os etanolos oldatával granuláljuk. A szárított anyagot szitáljuk, a sztearinsavat és magnézium-sztearátot hozzáadjuk és tablettákká préseljük.

15

A tablettamagot alábbi összetételű polimer-membránnal vonjuk be:

Komponens	Tömeg%
Ethocel (50 cps)	3
Methocel E 5	1
Neobee M5	1
Metilén-klorid	47,5
Magnézium-sztearát	47,5
	100,0

A bevonatot a tableta végső tömegének kb. 5-8%-át kitevő mennyiségben visszük fel.

A hatóanyagfelszabadulás jellemző adatait az I. táblázatban ismertetjük.

I. táblázat

Kálium-klorid felszabadulási üteme, vízben, az USP-kosár-módszer szerint meghatározva, fordulatszám: percenként 100

Készítmény, példa száma	Bevonat vastagsága (a tableta tömegének %-a)	% -os felszabadulás, adott idő után								
		1. óra	2. óra	3. óra	4. óra	5. óra	6. óra	7. óra	8. óra	9. óra
1. példa	5	15	31	44	61	74	87	96	-	-
	8	11	21	32	43	54	65	75	87	94
2. példa	5	14	28	41	55	72	82	91	95	-
	8	10	21	30	41	51	60	71	82	89
3. példa ^x	5	8	16	25	32	41	49	56	66	74
4. példa	5	9	18	26	35	45	55	64	74	82

x= A felszabadulás sebességét különböző pH-értékeken határozzuk meg; a felszabadulás mértéke a pH-tól független.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás tableta alakjában levő, egyenletes hatóanyagfelszabadulási gyógyászati készítmény előállítására, amely

(1) a tableta tömegének 90-95 tömeg%-át kitevő mennyiségben (a) 65-95 tömeg%-ban vízzoldható hatóanyagból és

(b) 5-35 tömeg%-ban vízzoldhatatlan polimer mátrixból álló magot és

(2) membránbevonatot

tartalmaz, *azzal jellemezve*, hogy a fenti (1) szerint meghatározott tablettamagot a tableta tömegének 5-10 tömeg%-át kitevő mennyiségű, a felszabadulási sebességet szabályozó polimerből – éspedig etilcellulózból vagy etilcellulóz és hidroxipropilmetil-cellulóz vagy hidroxipropil-cellulóz keverékéből – álló membránbevonattal látjuk el.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a mátrix vízzoldhatatlan polimerjeként etilcellulózt vagy zeint alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy polimerként 3-100 cps viszkozitású és 45-49,5% etoxitartalmú etilcellulóz-polimert alkalmazunk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,

hogy olaj- vagy viasszerű anyagot is tartalmazó vízzoldhatatlan polimer mátrixot alkalmazunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olaj- vagy viasszerű anyagként sztearinsavat, sztearil-alkoholt, cetil-alkoholt, karnaubaviaszt, méhviaszt, fehérviaszt vagy C₆-C₁₈ zsírsavak gliceridjeit alkalmazzuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy etil-cellulózból vagy etil-cellulóz és hidroxipropilmetil-cellulóz vagy hidroxipropil-cellulóz keverékéből álló membránbevonatot alkalmazunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy etil-cellulózból álló membránbevonatot alkalmazunk.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lágyítót is tartalmazó membránbevonatot alkalmazunk.

9. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lágyítóként triacetint, propilén-glikolt, kb. 200-1000 molekulasúlyú poli(etilén-glikol)-t, dibutil-ftalátot, dibutil-szebacátot, trietil-citrátot, zsírsavakat vagy C₆-C₁₈ zsírsavak gliceridjeit alkalmazzuk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lágyítóként C₆-C₁₈ zsírsavak gliceridjeit alkalmazzuk.

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: Szvoboda D. Gabriella