818/95

3115

Alfuzozin-hidrokloridot tartalmazó, nyújtott hatóanyagleadású gyógyszerészeti készítmények

SYNTHELABO, Le Plessis-Robinson, FR

72650

A bejelentés napja: 1995. 03. 20.

Elsőbbsége: 1994. 03. 21. (94-03257) FR

K I V O N A T KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát

Alfuzozin-hidroklorid tartalmú, célzott hatóanyagleadású gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz egy a hatóanyagot tartalmazó magot, amely pH-függő oldódású polimert tartalmazó bevonattal van ellátva.

Ezt a készítményt nyújtott hatóanyagleadású, napi egyszeri orális adagolásra alkalmas gyógyszerészeti készítmények ~~előállítására~~ lehet felhasználni.

Budapest

'818/95

Képviselő:

DANUBIA Kft.

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Alfuzozin-hidrokloridot tartalmazó, nyújtott hatóanyagleadású gyógyszerészeti készítmények

SYNTHELABO, Le Plessis-Robinson, FR

Feltalálók:

ANDRIEU Véronique, Boulogne Billancourt, FR

MONTEL Jean, Chatou, FR,

WICK Alexander, Saint Nom La Breteche, FR

A bejelentés napja: 1995. 03. 20.

Elsőbbsége: 1994. 03. 21. (94-03257) FR

81063-3708 BÉ/Pk

A találmány tárgya alfuzozin-hidroklorid tartalmú, célzottan hatóanyagleadó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk nyújtott hatóanyagleadású gyógyszerészeti készítmények előállításához, amelyeket naponta egy alkalommal lehet adagolni.

Az alfuzozin-hidroklorid, amelyet orálisan alkalmaznak prosztata jóindulatú megnagyobbodásának tüneti kezelésére, olyan felszívódással rendelkezik, amelynek intenzitása az emésztőcsatorna mentén csökken, a csípőbélben és a vastagbélben a felszívódás gyenge.

A hagyományos orális adagolásra alkalmas formában a vegyületet naponta többször kell adagolni.

Alfuzozin-hidroklorid esetén az olyan nyújtott hatóanyagleadású orális adagolásra alkalmas forma, amely állandó és 24 órára elegendő plazmakoncentráció elérését lehetővé teszi, a hatóanyag leadását és felszívódását lényegében az emésztőcsatorna alsó részeiben biztosítja.

A találmány szerinti új gyógyszerészeti készítmények segítségével az alfuzozin-hidroklorid felszabadulása célzottan az emésztőcsatornában történik, ezt naponta orálisan egy alkalommal kell adagolni és a készítmény biztosan nem adja le a hatóanyagot túlságosan gyorsan.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények tartalmaznak egy magot: ez egy alfuzozin-hidroklorid tartalmú, azonnali hatóanyagleadású vagy nyújtott hatóanyagleadású tabletta vagy azonnal hatóanyagleadású mikroszemcse, amelyet egy olyan membrán vesz körül, amelynek minősége és vastagsága révén a pH és az idő függvényében szabályozható a hatóanyagleadás.

Az azonnali vagy nyújtott hatóanyagleadású hatóanyagtar-

talmú tabletta, amelynek minden mérete 10 mm-nél kisebb, 3-10 tömeg% alfuzozin-hidrokloridot tartalmaz.

Az előzőt úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot vivőanyagokkal együtt, például laktózzal, mikrokristályos cellulózzal, polivinil-pirrolidonnal, nátrium-karboxi-metil-keményítővel vagy magnézium-sztearáttal vizesen granuláljuk, az utóbbiakat úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot egy lipid mátrixszal együtt, amely például mikrokristályos cellulózból, dikalcium-foszfát-dihidrátból, hidrogénezett ricinusolajból, polivinil-pirrolidonból és magnézium-sztearátból áll, vizes vagy olvasztásos granulálásnak vetjük alá.

A hatóanyagot azonnal leadó mikroszemcsék 3-15 tömeg% alfuzozin-hidrokloridot tartalmaznak és méretük 0,50 és 1,25 mm közötti. Ezeket a hatóanyag, mannit és polivinil-pirrolidon vizes granulálásával készítjük.

A tablettát és a mikroszemcsét azután egy bevonó filmmel vonjuk be, úgy, hogy a bevonó oldatot fluidágyas készülékben vagy bármely más megfelelő készülékben porlasztjuk.

A bevonat egy pH-függő oldódású polimert tartalmaz, ilyen például az Eudragit-S (metakrilsav-kopolimer), amellyel olyan bevonófilm állítható elő, amely 7-nél nagyobb pH-nál oldódik, így biztosítva a hatóanyagnak a vastagbélben történő leadását. A bevonófilm vastagságával szabályozható a hatóanyag pH=7-nél történő felszabadulásának időtartama.

Mikroszemcsék esetén a bevonat a pH-függő oldódású polimeren kívül tartalmazhat egy impermeábilis polimert is, állhat például Eudragit-S-ből és etil-cellulózból, így a hatóanyag felszabadulásának sebessége változtatható és biztosítható az

előző esethez hasonlóan, hogy a hatóanyag pH és idő függvényében szabaduljon fel. Ezt egy bizonyos pH-nál oldható polimer jelenlétével és a bevonófilm vastagságával érjük el.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények 3-20 mg alfuzozin-hidrokloridot tartalmazhatnak.

Ezek a készítmények felhasználhatók olyan gyógyszerészeti készítmények előállítására, amelyek az alfuzozin-hidrokloridot nyújtottan adják le és napi egyetlen adagolást tesznek lehetővé. Ezek a gyógyszerészeti készítmények egy vagy több fentiekben definiált bevonattal ellátott magot tartalmazó gyógyszerkészítményből és adott esetben egy vagy több egyéb bevont vagy nem bevont magot tartalmazó gyógyszerkészítményből állnak. Az említett különböző formájú készítmények keverésével lehetséges a hatóanyag felszabadulását végig az emésztőcsatornában szabályozni.

Találmányunkat a következőkben példákkal illusztráljuk.

1. példa

Tabletta a hatóanyag vastagbélbe juttatásához

A tabletta összetétele:	tömeg%
alfuzozin-hidroklorid	3,3
laktóz	69,4
mikrokristályos cellulóz	17,8
polivinil-pirrolidon	5,0
nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,0
magnézium-sztearát	0,5

Bevonat

metakrilsav kopolimer	75,7
diacetilezett monoglicerid	7,5
talkum	16,8

2. példa

Mikroszemcsék a hatóanyag vastagbélbe juttatásához

A mikroszemcse összetétele	tömeg%
alfuzozin-hidroklorid	7,0
mannit	32,0
mikrokristályos cellulóz	56,0
polivinil-pirrolidon	5,0

Bevonat

metakrilsav kopolimer	65,0
etil-cellulóz	35,0
diacetilezett monoglicerid	9,0

3. példa

Tabletta lágy kapszulában, napi egyszeri orális adagoláshoz

1. számú tabletta	tömeg%
alfuzozin-hidroklorid	3,3
mikrokristályos cellulóz	30,0
dikálcium-foszfát-dihidrát	42,7
hidrogénezett ricinusolaj	18,0

polivinil-pirrolidon	5,0
magnézium-sztearát	1,0

2. számú tabletta:

alfuzozin-hidroklorid	3,3
laktóz	69,4
mikrokristályos cellulóz	17,8
polivinil-pirrolidon	5,0
nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,0
magnézium-sztearát	0,5

A 2. számú tabletta bevonata:

metakrilsav kopolimer	75,7
diacetilezett monoglicerid	7,5
talkum	16,8

A fentiekben előállított különféle gyógyszerkészítmények oldódási vizsgálatát pH=2 és pH=7 értéken végeztük. A következő eredményeket kaptuk:

Az 1. példa szerinti készítménynél a bevonat a tabletta tömegének 11 %-át teszi ki, vastagsága 100 μm.

	oldott %			
idő (óra)	0,5	1,5	2,0	3,0
pH = 2	0	0	0	0
pH = 7	0	0	30	100

Ez a készítmény, amelynél az alfuzozin-hidroklorid-felszabadulás savas pH-nál 0, 3 óra alatt pH=7-nél pedig teljes, a látens ideje pedig 1 óra, lehetővé teszi a hatóanyagnak a bélben történő felszabadulását.

Ha a bevonófilm vastagságát változtatjuk, a hatóanyagfelszabadulás látens idejét pH=7-nél szabályozni tudjuk.

A 2. példa szerinti készítménynél a bevonat a mikroszemcsék tömegének 14 %-át teszi ki.

	oldott %						
idő (h)	0,5	1	2	3	4	6	8
pH = 2	0,6	2	7	12	17	26	35
pH = 7	1	5	23	47	64	83	91

Ezzel a készítménnyel, amelynél az alfuzozin-hidroklorid felszabadulás a pH függvényében változik, megoldható, hogy a hatóanyagfelszabadulás sebessége az emésztőcsatorna hossza mentén változzék.

A 3. példa szerinti készítménynél a 2. számú tabletta bevonata a tabletta tömegének 11 %-át teszi ki.

	oldott %						
idő (h)	0,5	1	2	3	4	6	8
pH = 2	4	8	13	17	19	22	24
pH = 7	0,4	4	11	64	89	94	98

Ezzel a készítménnyel, amely egy kapszulán belül egyesíti a kétféle tablettát, megoldható, hogy az alfuzozin-hidroklorid felszabadulás változzék a pH függvényében, vagyis hogy a hatóanyagfelszabadulás sebessége változzék az emésztőcsatorna mentén.

Ha növeljük a kapszulán belül a vastagbélbe juttatott tabletták számát, akkor megnöveljük a vastagbélben felszabaduló hatóanyag mennyiségét.

Megvizsgáltuk a találmány szerinti gyógyszerkészítmények plazmakinetikáját is.

Az 1. példa szerinti, a hatóanyagot a vastagbélbe juttató tabletták plazmakinetikáját 12 egészséges önként jelentkező személynél vizsgáltuk napi egyszeri, orális adagolás után.

A kapott eredményekből látható, hogy az alfuzozin-hidroklorid tabletta átlagosan 5 óra alatt érkezik a vastagbélbe és hogy a hatóanyag legfeljebb 11 óra alatt szabadul fel. Ennél a készítménynél a látszólagos felezési idő 9 óra.

Ugyancsak megvizsgáltuk a 3. példa szerinti alfuzozin-hidroklorid tartalmú tablettát tartalmazó kapszula plazmakinetikáját. Három fajta kapszulát vizsgáltunk, amelyek különböző arányban tartalmazták a kétféle tablettát. A kapott eredményeket az 1. ábrán tüntetjük fel.

A -□- jellel jelölt görbe olyan kapszula plazmakinetikáját ábrázolja, amely egy darab 1. számú, bevonat nélküli, 3 mg alfuzozin-hidrokloridot tartalmazó tablettát és 3 darab 2. számú, bevonattal ellátott, egyenként 3 mg alfuzozin-hidrokloridot tartalmazó tablettát tartalmaz.

A -○- jellel jelölt görbe olyan kapszula plazmakineti-

káját ábrázolja, amely egy darab 1. számú, bevonat nélküli, 5 mg alfuzozin-hidrokloridot tartalmazó tablettát és 2 db 2. számú, az előző bekezdésben említett 2. számú tablettával azonos hatóanyagtartalmú tablettát tartalmaz.

A  jellel jelölt görbe olyan kapszula plazmakinetikáját ábrázolja, amely egy darab 1. számú, bevonat nélküli, 3 mg alfuzozin-hidrokloridot tartalmazó tablettát és 2 darab 2. számú, a fentiekben 2. szám alatt megadott hatóanyagtartalmú tablettát tartalmaz.

Az eredményekből látható, hogy ez a készítmény, amellyel az alfuzozin-hidroklorid felszabadulása szabályozható az emésztőcsatorna különböző részein, és így a plazmakinetika módosítható, alkalmas napi egyszeri adagolás céljára, és a pH és időbeli függés kombinációjának köszönhetően nagy biztonságot nyújt a gyorsabb hatóanyagleadás elkerülésében.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Alfuzozin-hidroklorid tartalmú, célzott hatóanyagleadású gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve, hogy** tartalmaz egy a hatóanyagot tartalmazó magot, amely pH-függő oldódású polimert tartalmazó bevonattal van ellátva.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve, hogy** a mag egy hatóanyagból és vivőanyagokból álló tabletta.

3. A 2. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve, hogy** a mag egy hatóanyagot tartalmazó mátrixból álló tabletta.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve, hogy** a mag mikroszemcsékből áll.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, **azzal jellemezve, hogy** a pH-függő oldódású polimer olyan metakrilsav-kopolimer, amelynek minősége és vastagsága lehetővé teszi a hatóanyag idő és pH függvényében történő felszabadulását.

6. A 4. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve, hogy** a bevonat etil-cellulózt tartalmaz.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, **azzal jellemezve, hogy** 3-20 mg alfuzozin-hidrokloridot tartalmaz.

8. Alfuzozin-hidroklorid tartalmú, nyújtott hatóanyagleadású gyógyszerészeti készítmény, **azzal jellemezve, hogy** egy vagy több az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti bevonattal ellátott gyógyszerkészítményt és adott esetben egy vagy több alfuzozin-hidroklorid tartalmú, bevonattal ellátott vagy bevonat nélküli magot tartalmazó készítményt tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmény, **azzal jellemezve, hogy** a különböző készítményeket egy kapszulában tartalmazza.

A meghatalmazott:

Buzáné

+1 rajzoldal

818/95

1/1.

1. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

