

13930 / 92

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

697 19

ELDARÁS INDOLSZÁRMÁZÉKOT TARTALMAZÓ
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

MERCK PATENT GmbH Darmstadt, Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1992. 12. 11.

Elsőbbsége: 1991. 12. 14. (P 41 41 268.0)

Német Szövetségi Köztársaság

K I V O N A T

A *hatóanyag* *ismert* *hatóanyag*
Gyógyászati készítményt *ismert* *hatóanyag*
ismert *hatóanyag* *ismert* *hatóanyag*
nyagként egy (I) általános képletű vegyületet - a képletben
R jelentése -OH vagy -COOH -
vagy annak egy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza
előduzzasztott keményítőbe beágyazva, amely adott esetben
egy vagy több további segédanyagot tartalmaz.

75856-903-2

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT

NALC 6 A 61K 31/44
A 61K 31/20

ELTÁRÁS INDULSÁRMAZÉKOT TARTALMAZÓ
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

MERCK PATENT GmbH, Darmstadt, Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók:

BOLZ Joachim, Heidelberg,

BATU Attila, Darmstadt,

SEEGER Herbert, Modautal,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1992. 12. 11.

Elsőbbsége: 1991. 12. 14. (P 41 41 268.0)

Német Szövetségi Köztársaság

75856-903-SI

A találmány hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet - a képletben

R jelentése -OH vagy -COOH -

vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazó új gyógyászati készítményre vonatkozik, amely hatóanyag adott esetben egy vagy több további segédanyagot tartalmazó, előduzzasztott keményítőbe van beágyazva.

Az (I) általános képletű vegyületek közé tartozik a roxindol [(I) általános képletben $R = OH$, lásd EP 281,608] és a karmoxirol [(I) általános képletben $R = COOH$, lásd EP 144,012]. Ezek a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóik, közelebbről savaddíciós sóik, vagy - a karmoxirol esetében - bázisokkal képzett sóik formájában is alkalmazhatók. Savaddíciós sóként alkalmazhatók szervetlen savakkal, például kénsavval, salétromsavval, hidrogén-halogenidekkel, például hidrogén-kloriddal vagy hidrogén-bromiddal, foszforsavakkal, például ortofoszforsavval, szulfaminsavval; továbbá szerves savakkal, közelebbről alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy vagy több bázisú karbonsavakkal, szulfonsavakkal vagy kénsavakkal, például hangyasavval, ecetsavval, propionsavval, pivalinsavval, dietil-ecetsavval, malonsavval, borostyánkősavval, pimelinsavval, fumársavval, maleinsavval, tejsavval, borkősavval, almasavval, benzoesavval, szalicilsavval, 2- vagy 3-fenil-propionsavval, citromsavval, glukonsavval, aszkorbinsavval, nikotinsavval, izonikotinsavval, metán- vagy etánszulfonsavval, etándiszulfonsavval, 2-hidroxi-etánszulfonsavval, benzolszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval, naftalin-mono- és -diszulfonsavakkal,

lauril-szulfáttal képzett sóik. A roxindolt előnyösen metánszulfonátja, a karmoxirolt pedig hidrogén-kloridja formájában alkalmazzák.

A karmoxirol esetén a bázisokkal képzett sók, például nátrium-, kálium-, magnézium-, kalcium- és ammóniumsó, továbbá a szubsztituált ammóniumsók, például dimetil-, dietil-, vagy diizopropil-ammónium-, monoetanol-, dietanol- és trietanol-ammóniumk, ciklohexil-ammónium-, diciklohexil-ammónium- és dibenzil-etilén-diammónium-sók is számításba jönnek.

A roxindol dopamin-antagonista, és neuroleptikumként alkalmazzák. A karmoxirol dopaminerg vérnyomáscsökkentő.

A roxindolból és karmoxirolból a tárolásra alkalmas és reprodukálható módon stabil gyógyászati készítmények, különösen orálisan adagolható gyógyászati készítmények előállítására irányuló kísérletek során azonban jelentős problémák adódtak. A szokásos módszerek - úgymint granulátumok előállítására például laktóz-hidrát, mannit vagy mikrokristályos cellulóz mint töltőanyaggal, különösen cellulózéterek vagy zselatin oldatának alkalmazása mellett; zselatinba bekeverés, majd a töltőanyagok hozzáadása; a hatóanyag bevonása oldatban például laktóz-hidrát, mannit vagy mikrokristályos cellulózzal; a hatóanyag eldörzsölése laktóz-hidrát vagy előduzzasztott kukoricakeményítővel - nem vezettek eredményre.

Hasonlóképpen a fenti készítmények antioxidánsokkal, például aszkorbinsavval, tokoferollal vagy tokoferol-származékokkal, vagy citromsavval való stabilizálására irányuló

vizsgálatok sem vezettek sikerre.

A találmány célja az volt, hogy a fenti hatóanyagokból stabil készítményt állítsunk elő.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a fenti hatóanyagok előduzzasztott keményítőbe való beágyazása az ismert készítményekkel ellentétben a tárolhatóságra és stabilitásra vonatkozó elengedhetetlen követelményeket kielégíti.

Az előduzzasztott keményítők (előzselatinált keményítők), közelebbről az előduzzasztott kukoricakeményítő, de a burgonya-, búza-, rizs- vagy tápiókakeményítő is ismert, és kereskedelmi forgalomban beszerezhető. Duzzadási hajlamuk miatt hasonló esetekben általában nem alkalmazzák ezeket hatóanyagok hordozójaként. A találmány szerinti készítményekben való alkalmazásuk tehát egy szakmai előítélet leküzdését jelenti.

Előnyös, kereskedelmi forgalomban lévő termék egy előduzzasztott kukoricakeményítő, amelynek jellemzői:

szemcsenagyság: legalább 90 % < 150 μ

hordaléktérfogat: 1,6 ml/g

tömörített térfogat: 1,3 ml/g

hideg vízben oldható rész: 10-20 %

szárítási veszteség: legfeljebb 14 %

vizes diszperzió pH értéke: 4,5-7.

A találmány szerinti keverék egy vagy több további segédanyagot is tartalmazhat. A fenti célra például az alábbiak jöhetnek számításba: csúsztatószeresek, például magnézium- vagy kalcium-sztearát, kalcium-behenát, talkum; kötőanyagok, például cellulóz, különösen mikrokristályos cellu-

lóz; folyóképességet szabályozó szerek, például nagy diszperzitású szilícium-dioxid; dezintegrálószer, például karboxi-metil-cellulóz vagy karboxi-metil-keményítők nátriumsói vagy poli(vinil-pirrolidon); és töltőanyagok, például laktóz vagy dextrin.

A találmány szerinti keverék előnyösen 0,1-5 tömeg%, különösen előnyösen 0,5-2 tömeg% hatóanyagot, 70-99,9 tömeg%, különösen előnyösen 80-99 tömeg% előduzzasztott keményítőt és 0-29,9 tömeg%, különösen előnyösen 0,3-20 tömeg% további segédanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti keveréket az alábbiakban ismertetett módon állíthatjuk elő, és szokásos alkalmazási formává, például orális dózisformává, így például tablettává vagy kapszulává, vagy akár pasztillává alakíthatjuk.

A találmány tárgya ennek megfelelően új eljárás valamely gyógyászati készítmény előállítására, oly módon, hogy

- (a) a hatóanyag oldatát előduzzasztott keményítőre (vagy egy előduzzasztott keményítő és egy vagy több további segédanyag keverékére) felvisszük, vagy
- (b) a mikronizált formában levő hatóanyagot előduzzasztott keményítővel (vagy egy előduzzasztott keményítő és egy vagy több további segédanyag keverékével) elegyítjük, és vizet vagy víz/alkohol elegyet adunk hozzá,

az (a) vagy (b) eljárás szerint kapott keveréket szükséges esetben összegyűrjük, majd szitáljuk és szárítjuk, és kívánt esetben az így kapott keveréket szokásos módon tablettává vagy kapszulává alakítjuk.

A hatóanyagot előnyösen etanolban, vagy etanol és

víz vagy aceton és víz elegyében oldjuk.

A fenti eljárási lépéseket előnyösen 10 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten, még előnyösebben 20 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A kapott tablettákat kívánt esetben szokásos módon lakkbevonattal vagy - adott esetben gyomornedvvel szemben rezisztens vagy egyéb módon retardáló - tablettabevonattal láthatjuk el.

A találmány szerinti készítmény stabil, különösen oxidatív bomlással szemben, és lehetővé teszi a hatóanyag gyors felszabadulását (ha a retardált hatásra nem fektetünk súlyt).

1. példa

1 mg-os kemény zselatin kapszula

200 g roxindol-metánszulfonátot 30 °C-on 3 l etanol és 3 l víz elegyében oldunk. Dagasztó berendezésbe 27725 g előduzzasztott kukoricakeményítőt helyezünk, és a fenti oldatot felvisszük a kukoricakeményítőre. A masszát összegyűrjük és 1 mm belső átmérőjű granuláló szitán átengedjük. A kapott granulátumot csökkentett nyomáson 5-9 % víztartalomig szárítjuk, újra szitáljuk (0,8 mm belső átmérő), 75 g magnézium-sztearáttal összekeverjük és a kapott terméket kemény zselatin kapszulákba (4-es méret; a kapszula saját tömege 40 mg) töltjük. Minden egyes kapszula 1 mg roxindol-metánszulfonátot, 138,625 mg előduzzasztott keményítőt és 0,375 mg magnézium-sztearátot tartalmaz.

Hasonló módon eljárva állítunk elő olyan kapszulákat is, amelyek roxindol-metánszulfonát helyett hatóanyagként 1

mg karmoxirol-hidrogén-kloridot tartalmaznak.

2. példa

2,5 mg-os lakkbevonatos tabletta

50 g roxindol-metánszulfonátot 30 °C-on 300 ml etanol és 300 ml víz elegyében oldunk. Dagasztó berendezésbe 2330 g előduzzasztott kukoricakeményítőt és 400 g mikrokristályos cellulózt helyezünk, és a rávisszük a fenti oldatot. Az 1. példában leírtak szerint feldolgozzuk, majd hozzáadunk 20 g magnézium-sztearátot, és a keveréket tablettamagokká (7 mm átmérő, 6 mm boltozati sugár) préseljük, amelyek mindegyike 2,5 mg roxindolt, 116,5 mg előduzzasztott keményítőt, 20 mg mikrokristályos cellulózt és 1 mg magnézium-sztearátot tartalmaz. A magokat végül szokásos módon bevonó berendezésben lakkbevonattal látjuk el 14 g titán-dioxidot, 20 g vas-oxidot, 0,04 g vörös vas-oxidot, 36 g hidroxipropilmetilcellulózt, 9 g polietilén-glikol 400-at, 300 ml etanolt és 300 ml vizet tartalmazó szuszpenzió alkalmazásával. A kapott lakkbevonatos tablettákat 30 °C-on szárítjuk.

Hasonló módon eljárva állítunk elő olyan lakkbevonatos tablettákat is, amelyek roxindol-metánszulfonát helyett hatóanyagként 2,5 mg karmoxirol-hidrogén-kloridot tartalmaznak.

3. példa

2 mg-os kemény zselatin kapszula

40 g karmoxirol-hidrogén-kloridot először 500 g, majd újabb 2245 g előduzzasztott kukoricakeményítővel összekeverünk, hozzáadjuk 400 ml etanol és 400 ml víz elegyét, és 10 percen keresztül összegyúrjuk. A nedves masszát 1 mm

belső átmérőjű granuláló szitán átengedjük. A kapott granulátumot csökkentett nyomáson 5-9 % víztartalomig szárítjuk, újra szitáljuk (0,8 mm belső átmérő), 5 g nagy diszperzitású szilícium-dioxiddal és 10 g magnézium-sztearáttal összekeverjük és a kapott terméket kemény zselatin kapszulákba (4-es méret) töltjük. Minden egyes kapszula 2 mg karmoxirol-hidrogén-kloridot, 137,25 mg előduzzasztott keményítőt, 2,5 mg szilícium-dioxidot és 5 mg magnézium-sztearátot tartalmaz.

Hasonló módon eljárva állítunk elő olyan kapszulákat is, amelyek karmoxirol-hidrogén-klorid helyett hatóanyagként 2 mg roxindol-metánszulfonátot tartalmaznak.

4. példa

2 mg-os lakkbevonatos tabletta

40 mg mikronizált karmoxirol-hidrogén-kloridot 500 g előduzzasztott burgonyakeményítővel összekeverünk, hozzáadunk újabb 1445 g előduzzasztott burgonyakeményítőt és 400 g mikrokristályos cellulózt, és újra összekeverjük. A keverékhez hozzáadjuk 400 ml etanol és 400 ml víz elegyét, és 10 percen keresztül összegyúrjuk. A keveréket granuláló szitán (belső átmérő 1 mm) átszitáljuk, csökkentett nyomáson 5-9 % víztartalomig szárítjuk, újra szitáljuk (0,8 mm belső átmérő), majd hozzáadunk 5 g nagy diszperzitású szilícium-dioxidot és 10 g magnézium-sztearátot, és a keveréket tabletta-magokká (7 mm átmérő, 6 mm boltozati sugár) préseljük, amelyek mindegyike 2 mg karmoxirol-hidrogén-kloridot, 97,25 g előduzzasztott burgonyakeményítőt, 20 mg mikrokristályos cellulózt, 0,25 mg nagy diszperzitású szilícium-dioxidot és

0,5 mg magnézium-sztearátot tartalmaz. A magokat végül a 2. példában leírtak szerint lakkbevonattal látjuk el.

5. példa

5 mg-os lakkbevonatos tablettá

A 2. példában leírtak szerint eljárva állítunk elő olyan lakkbevonatos tablettákat, amelyek összetétele: 5 mg roxindol-metánszulfonát, 200 mg előduzzasztott rizskeményítő, 73 mg mikrokristályos cellulóz, 2 mg magnézium-sztearát.

S z a b a d a l m i i g é n y p o n t o k

1. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként egy
(I) általános képletű vegyületet - a képletben

R jelentése -OH vagy -COOH -

vagy annak egy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza
előduzzasztott keményítőbe beágyazva, amely adott esetben
egy vagy több további segédanyagot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény,
amelynek formája tablettá vagy kapszula.

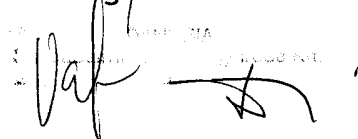
3. Eljárás az 1. igénypont szerinti gyógyászati ké-
szítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy

(a) a hatóanyag oldatát előduzzasztott keményítőre (vagy egy
előduzzasztott keményítő és egy vagy több további segéd-
anyag keverékére) felvisszük, vagy

(b) a mikronizált formában levő hatóanyagot előduzzasztott
keményítővel (vagy egy előduzzasztott keményítő és egy
vagy több további segédanyag keverékével) elegyítjük, és
vizet vagy víz/alkohol elegyet adunk hozzá,

az (a) vagy (b) eljárás szerint kapott keveréket szükséges
esetben összegyűrjük, majd szitáljuk és szárítjuk, és kívánt
esetben az így kapott keveréket szokásos módon tablettává
vagy kapszulává alakítjuk.

A meghatalmazott:



Aktaszámunk: 75856-903

Ügyintézőnk: dr. Kiss Ildikó

