

K I V O N A T

AKTÍV ÉS INAKTÍV FÁZIST TARTALMAZÓ, ÚSZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY

A találmány tárgya úszó gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz legalább egy első, aktív fázist, és egy második, inaktív fázist.

A találmányt az jellemzi, hogy az aktív fázis legalább egy hatóanyagot tartalmaz egy vagy több kötőanyaggal, és az inaktív fázis legalább egy gázfejlesztő rendszert, valamint legalább egy hidrofíll polimert vagy porózus ásványi vegyületet tartalmaz. Az aktív fázisban a hatóanyag mennyisége legalább 80, előnyösen legalább 85, még előnyösebben legalább 90 tömeg%. Az inaktív fázis hidrofíll polimerje poliszacharid anyagok, ezekkel rokon anyagok és fehérje anyagok közül van kiválasztva, míg a porózus ásványi vegyület a szilikátok és származékaik közül van kiválasztva, például kalcium-szilikát vagy kalcium-fluorid alapú mátrix. A szén-dioxidot fejlesztő rendszer alkáli- vagy alkáliföldfém-karbonátot, például kalcium-karbonátot, vagy alkálifém-hidrogén-karbonátot, például nátrium-hidrogén-karbonátot vagy kálium-hidrogén-karbonátot tartalmaz. Az aktív fázis legalább egy olyan hatóanyagot tartalmaz, amely savas közegben ionos formában van jelen vagy savas pH-n elbomlik.

A találmány tárgya továbbá tablettá, amely legalább részben a fenti gyógyszerkészítményt tartalmazza, valamint eljárás a tablettá előállítására.

ABCS. Kálmán
2002 OKT 30.

P02 02 764
74.214/DE

S.B.G. & C.
Sompelkő
Szabolcs utca 10.
H-1062 Budapest, Kelenföldi út 113.
Telefon: 47 2 53 11 és 47 26 11

A2

1959

**AKTÍV ÉS INAKTÍV FÁZIST TARTALMAZÓ, ÚSZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A jelen találmány tárgya úszó gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz legalább egy első fázist, amely legalább egy nagyon nagy dózisú hatóanyagot tartalmaz egy vagy több kötőanyaggal kombinálva, valamint tartalmaz legalább egy második fázist, amely legalább egy gázfejlesztő rendszert tartalmaz.

A találmány tárgyát képezik továbbá azok a tabletták, amelyek ilyen gyógyszerkészítményt tartalmaznak, valamint a találmány tárgya az ilyen tabletták előállítására szolgáló eljárás.

A technika állása szerint többféle, úszó tablettá formájában előállított gyógyszerkészítmény ismert.

Úszó tablettákat állítanak elő többek között úgy, hogy az egész készítmény sűrűségét befolyásolják például a különböző polimer kötőanyagok - például a karboxi-metil-cellulóz, az etil-cellulóz, a térhálós povidon vagy a chitosan, egy kis sűrűségéről és a nyálkahártyához való tapadásáról jól ismert vegyület - tömegarányának változtatásával.

Egy másik megoldás szerint egy kötőanyag porózus ásványi anyag, például kalcium-szilikát, amelynek pórusaiban levegő van bezárva, és a tablettákat olyan polimerrel borítják, mint például a hidroxipropil-cellulóz vagy az etil-cellulóz, amely a levegőt megtartja a porózus ásványi mátrixban.

A technika állása szerint olyan zselatinkapszulák is ismertek, amelyeket iners gázzal vagy iners gázbuborékokat tartalmazó anyaggal töltönek meg.

Egy másik eljárás a hatóanyaggal megtöltött polikarbonát

gyanta üreges mikrogömbjeit használja vagy hatóanyagot tartalmazó, üreges mikrogömböket alkalmaz Eudragit-S jelenlétében; ezek 500-1000 μm átmérőjű tökéletes gömbök, és több mint tizenkét óráig képesek úszni egy 0,02%-os Tween-20 oldatban, savas közegben.

Egy másik stratégiának az a lényege, hogy a tabletta sűrűségét az alkalmazáskor csökkentik úgy, hogy a gyógyszerkészítménybe gázkibocsátásra képes vegyületeket építenek be, a gáz - legalább részben - a tablettában marad, és ennek következtében a tabletta úszhat a gyomorban a gyomornedv felületén.

A PCT No. WO 98/47.506 számú szabadalmi bejelentés olyan gyógyszerkészítményt ír le, amelyet úgy terveztek, hogy a gyomorban maradjon, és a benzamid családba tartozó hatóanyagot tartalmaz hidrofил polimerrel vagy porózus ásványi mátrixszal, valamint szén-dioxidot fejlesztő rendszerrel. Ilyen gyógyszerkészítmény alkalmas lehet alacsony dózisú hatóanyagokhoz, különösen akkor, ha a hatóanyag dózisa a tablettában nem haladja meg az 500 mg-ot, amint az a benzamidok esetében szokásos. Megfigyelték azonban, hogy a hatóanyag oldódási profilja ezekben a készítményekben megváltozik a hagyományos, gázfejlesztő rendszerrel nem tartalmazó gyógyszerkészítményekhez képest.

Továbbá a gázfejlesztő rendszer és a hatóanyag alaposan összekeverve van jelen, ami elősegíti a kölcsönhatásokat a hatóanyag és a gyógyszerkészítmény többi komponense között, és ez a hatóanyag legalábbis részleges bomlásához vezethet, így lényegesen csökkenhet a készítmény terápiás hatása és a hosszú távú tárolás is gondot okozhat.

Ichikawa és munkatársai (1991, Journal of Pharmaceutical

Sciences, Vol. 80, No. 11, 1062-1066. o.) olyan úszó tablettát írnak le, amely tartalmaz egy elnyújtott kibocsátású gyógyszerkészítményt, melyet pezsegtető párt (effervescent couple) tartalmazó első réteg borít, és magát az első réteget is polimer film borítja, amely képes a gáz visszatartására. A víz vagy a gyomornedv áthatol a külső polimer filmen, érintkezésbe lép a pezsegtető párral, amely ekkor szén-dioxidot fejleszt. A tabletta-ban kibocsátott szén-dioxid megduzzasztja a tablettát, amely "mikro-léggömb" formájában úszhat a gyomorban. Ennek a tablettának az a hátránya, hogy ipari előállítása nehéz és gyártása drága. A pezsegtető pár polimer filmmel való bevonásához továbbá víztől különböző oldószerek szükségesek, például etanol, diklórmétán vagy akár acetón, nehogy a pezsegtető pár a gyártáskor reakcióba lépjen.

A költségeken kívül a szerves oldószerek eltávolítása is gondot okoz a tablettagyártás utolsó lépéseiben, mert a gyógyszerek forgalmazásának engedélyezése érdekében meg kell felelni a szigorodó előírásoknak.

A jelen találmány kiküszöböli azt a számos hátrányt, amelyet a fentiekben ismertettünk a technika állása szerinti úszó készítményekkel kapcsolatosan. A találmány tárgya olyan új gyógyszerkészítmény, amely legalább egy aktív és egy inaktív fázist tartalmaz.

Tehát a találmány első célja olyan úszó gyógyszerkészítmény előállítása, amely tartalmaz legalább

a) egy első fázist, amelyet aktív fázisnak nevezünk, és legalább egy hatóanyagot tartalmaz egy vagy több kötőanyaggal;

b) egy második fázist, amelyet inaktív fázisnak nevezünk, és legalább egy gázfejlesztő rendszert, valamint legalább egy hidrofíli polimert vagy porózus ásványi vegyületet tartalmaz; az aktív fázisban az egy vagy több hatóanyag mennyisége az aktív fázisnak legalább 80, előnyösen legalább 85, még előnyösebben legalább 90 tömeg%-a.

Egy első jellegzetességnek megfelelően az aktív fázisnak és az inaktív fázisnak közös érintkezési felülete van.

Egy második jellegzetességnek megfelelően az aktív fázist és az inaktív fázist polimer réteg választja el.

Az aktív fázist és az inaktív fázist minden esetben egyetlen szerkezet, például egy tablettaszerkezet tartalmazza.

Egy előnyös megvalósításban az inaktív fázis közvetlenül érintkezik a külső közeggel, például a gyomornedvvel.

Pontosabban, amikor a gyógyszerkészítményt tablettá alakban előállítjuk, az aktív és az inaktív fázist a szakemberek által jól ismert eljárás szerint préseléssel összeragasztjuk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény inaktív fázisának olyannak kell lennie, hogy a benne levő gázfejlesztő rendszer által keltett gázbuborékokat elegendő ideig visszatartsa, hogy az említett gyógyszerkészítmény ússzon a levegő/folyadék határfelületen, miközben áthalad a gastrointestinalis rendszeren.

Ezért a második inaktív fázis vagy hidrofíli polimer(ek) alkotó mikrohálózatot, vagy porózus ásvány vegyületet tartalmazhat.

A gázfejlesztő rendszernek csökkentenie kell a találmány szerinti gyógyszerkészítmény nagy sűrűségét; ez a nagy sűrűség

abból adódik, hogy a készítmény aktív fázisában nagy a hatóanyag(ok) aránya.

A gázfejlesztő rendszer továbbá lehetővé teszi a gáz gyors leadását, amint a rendszer érintkezésbe kerül a gyomor vagy a gyomrot követő traktus vizes közegével. Ezért a gyógyszerkészítmény sűrűsége gyorsan csökken, és a reakciósebesség sokkal nagyobb, mint a duzzadó polimerek esetében megfigyelhető érték. A duzzadó polimereket tehát nem használhatjuk fel a találmányhoz, mert duzzadási sebességük nem elegendő, és nem segítik elő, hogy a találmány szerinti, nagy dózisu hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény sűrűsége kellőképpen csökkenjen.

Egy előnyös megoldásban továbbá az inaktív fázisnak legalább az egyik felülete közvetlenül érintkezik a külső közeggel. Ez azt jelenti, hogy az inaktív fázist nem borítja olyan film, amely minden érintkezést meggátol a külső közeggel.

Egy első megvalósítás szerint az inaktív fázis hidrofil polimerje poliszacharid anyagok, ezekkel rokon anyagok és fehérje anyagok közül van kiválasztva.

A poliszacharid anyagok és az ezekkel rokon anyagok előnyösen a galaktomannánok és származékaik, a keményítő és származékaik, az arabmézga, a tragantmézga, a pektinek és származékaik, az alginát, a cellulóz és származékai, a nagy molekulatömegű dextránok vagy a xantán és származékai közül vannak kiválasztva.

Ezek között a különböző anyagok között vannak kereskedelemben kapható termékek, amelyeket felhasználhatunk, mint például a Metolose® 90 SH 4000 SR (hipromellóz) vagy a Klucel® HXF (hidroxipropil-cellulóz).

A fehérje anyagok előnyösen a zselatin és tisztított származékai közül vannak kiválasztva.

Egy másik jellegzetességnek megfelelően az inaktív fázisban használt polimer a poloxamerek, a nagy molekulatömegű (nagyobb, mint 6000 kilodalton) polietilénglikolok vagy az akril- vagy metakrilsav polimerjei és származékaik közül van kiválasztva.

Az inaktív fázisban tartalmazott polimer vagy polimer keverék vizes közeggel érintkezve előnyösen "gélt" képez. A polimer részecskék fokozatosan hidratálódnak, miközben kissé megduzzadnak, majd feloldódva "gélt" képeznek. A gél megduzzad, mert a vizes közegből a víz a tablettá inaktív fázisába megy át.

Egy másik megvalósítás szerint a találmány szerinti gyógyszerkészítmény inaktív fázisa porózus ásványi vegyületet tartalmaz, amely a szilikátok és származékaik közül van kiválasztva.

Előnyösen kalcium-szilikát vagy kalcium-fluorid alapú mátrixot használunk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény inaktív fázisa továbbá olyan szert tartalmaz, amely a gyógyszerkészítmény sűrűségét csökkenti, amikor a készítményt embernek vagy állatnak beadjuk; ez a szer gázfejlesztő rendszert tartalmaz, például szén-dioxidot fejlesztő rendszert.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény inaktív fázisában előnyösen használt szén-dioxidot fejlesztő rendszer alkáli- vagy alkáliföldfém-karbonátot vagy alkálifém-hidrogén-karbonátot tartalmaz.

A kalcium-karbonát előnyös alkálifém-karbonát.

A nátrium-hidrogén-karbonát vagy a kálium-hidrogén-karbonát

előnyös alkálifém-hidrogén-karbonát.

Az a szén-dioxidot fejlesztő rendszer, amelynek a típusát fent definiáltuk, csak akkor termel szén-dioxidot, amikor érintkezésbe kerül egy vizes savas közeggel, például a gyomorban jelen levő gyomornedvvel. Ez egy úgynevezett "pH-függő" szén-dioxidot fejlesztő rendszer.

Egy másik megvalósítás szerint a találmány szerinti gyógyszerkészítmény inaktív fázisa olyan gázfejlesztő, különösen olyan szén-dioxidot fejlesztő rendszert tartalmazhat, amelyet "pH-függetlennek" neveznek.

Ebben az adott megvalósításban a szén-dioxidot fejlesztő rendszer - jól összekeverve - alkáli- vagy alkáliföldfém-karbonátot vagy alkálifém-hidrogén-karbonátot tartalmaz, amint a fentiekben definiáltuk, olyan savval együtt, amely a mono- vagy polikarbonsavak vagy egy polikarbonsav részleges sója közül van kiválasztva. Ezt a keveréket szokás szerint pezsegető párnak nevezzük.

A találmány szerint egy karbonsav részleges sóján olyan, több karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet értünk, amelyben a savvegyület karboxilcsoportjainak csak egy része egyesül kationokkal.

Karbonsavként megemlíthetjük például a citromsavat, a borkősavat és részleges sóikat, például a mononátrium- és/vagy a dinátrium-citrátot.

Abban az esetben, amikor a pH-független szén-dioxidot fejlesztő rendszert használjuk, előnyösen alkalmazunk olyan keveréket, amelyben az alkáli- vagy az alkáliföldfém-karbonát vagy az

alkálifém-hidrogén-karbonát, illetve a mono- vagy több polikarbonsav - amely akár só formájában van jelen, akár nem - aránya közel sztöchiometrikus, a szakemberek előtt jól ismert gyakorlattal összhangban.

Egy másik jellegzetességnek megfelelően a hidrofil polimer vagy a fent definiált porózus ásványi anyag az inaktív fázisban az említett fázis 10-70 tömeg%-át teszi ki.

Egy előnyös megvalósítás szerint a gázfejlesztő rendszer, akár pH-függő, akár pH-független, az inaktív fázisban az említett fázis 5-60 tömeg%-át teszi ki.

Amint korábban említettük, a találmány szerinti úszó gyógyszerkészítmény aktív fázisa legalább egy hatóanyagot tartalmaz egy vagy több kötőanyaggal együtt.

Ennek az aktív fázisnak a szerkezete a szakemberek által ismert bármely szerkezet lehet. Kimutattuk, hogy az aktív fázis oldódási profilja a találmány szerinti úszó gyógyszerkészítményben, vagyis az aktív fázis és az inaktív fázis kombinációjában, nem változott meg jelentősen ahhoz a hígulási profilhoz képest, amelyet az önálló aktív fázis esetén észleltünk.

Közelebbről, az aktív fázis tartalmazhat egyetlen hatóanyagot, vagy ellenkezőleg, tartalmazhatja több hatóanyag kombinációját, bármilyen legyen is a hatóanyag (legyenek is a hatóanyagok).

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény úszó tulajdonságai azonban különösen megfelelők olyan hatóanyagok alkalmazására, amelyeknek kicsi vagy szabálytalan a biológiai elérhetősége - például a lassú oldódás miatt.

Ha ezeket a hatóanyagokat a hagyományos, nem úszó készítményekben használják, korlátozott ideig vannak a gyomorban, majd a készítmény gyorsan a béltraktusba jut, ahol az említett hatóanyag kibocsátása folytatódik. Így abban az esetben, amikor a hatóanyag rendeltetési helye a gyomor vagy a vékonybél felső része, a hagyományos gyógyszerkészítmények nem teszik lehetővé a hatóanyag megfelelő biológiai elérhetőségét, az adott hely nem telítődik a hatóanyaggal és nem jöhet létre optimális terápiás hatás.

Az általános tapasztalat szerint egy hagyományos tabletta csak 1-3 percet tölt a gyomorban, ezután a gyomorkapun áthaladva a vékonybélbe, majd a béltraktuson át a vastagbélbe jut.

Ezzel szemben a találmány szerinti tabletta a gyomornedven úszik a gyomorban.

In vitro kimutattuk, hogy a találmány szerinti gyógyszerkészítményt tartalmazó tabletták vizes savas közegbe merítve kb. 30 másodperces érintkezés után úszni tudtak, és ezután kb. 10-20 órán át képesek voltak még úszni.

Ennek következtében egyrészt az aktív fázisban jelen levő hatóanyag hosszú ideig biológiailag elérhető a rendeltetési helyen, másrészt az aktív fázisban kezdetben jelen levő teljes dózis a rendeltetési helyekre juthat el.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény előnyösen egy vagy több hatóanyagot tartalmaz, amely lokális hatású felszívódási ablakkal rendelkezik.

Az úszás eredményeként a találmány szerinti gyógyszerkészítményt tartalmazó tabletta lehetővé teszi az aktív fázisban

tartalmazott hatóanyag(ok) kibocsátását a rendeltetési helyektől felfelé vagy a rendeltetési helyeken hosszú időn át, valamint a rendeltetési helyek telítését sokkal hosszabb időn át, mint a technika állása szerinti nem úszó tabletták. A találmány szerinti tabletták úszási jellemzői különösen előnyösek, ha kétmódusú kibocsátás szükséges. A rendeltetési helytől fölfelé lokalizálódva a tabletták az aktív fázisban levő hatóanyag(ok) nagy koncentrációját bocsátja ki azonnal, hogy a rendeltetési helyek gyorsan telítődjenek, majd a hatóanyag(ok) kisebb mennyisége szabadul fel elnyúlva, hogy a rendeltetési hely telített állapota hosszú ideig fennmaradjon, ami különösen előnyös.

Továbbá az, hogy a hatóanyagok teljes mennyisége a rendeltetési helyektől fölfelé kerül kibocsátásra gyakorlatilag kizárja vagy legalábbis igen jelentősen csökkenti a metabolizmus útvonalaktól való eltérést, amit a nem úszó tablettáknál figyeltek meg. Ez utóbbiak esetében a hatóanyag(ok) jelentős része a rendeltetési helyeknél lejjebb kerül kibocsátásra, és ekkor az említett hatóanyagot (hatóanyagokat) a tervezett metabolizmus útvonalaktól eltérő metabolizmus útvonalak alakítják át.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények olyan hatóanyagokat tartalmazhatnak, mint például a flutamide vagy a metmorfin.

A találmány előnyös továbbá egy vagy több olyan hatóanyag esetében, amely elsősorban a gastrointestinalis traktusban ionizálódhat, valamint azoknak a hatóanyagoknak az esetében, amelyek lassú kibocsátásuk miatt nem telíthetik az enzimátikus rendeltetési helyeket, amikor hagyományos gyógyszerkészítmények komponensei.

Egy másik jellegzetességnek megfelelően egy vagy több olyan hatóanyagot alkalmazhatunk, amely az emésztő nyálkahártyán fejti ki lokális hatását. A savközömbösítők, például a magnézium-hidroxid, amelyet nagy dózisú formában alkalmaznak, az ilyen típusú hatóanyagok közé tartoznak.

Általánosabban, a találmány szerinti gyógyszerkészítmény egy vagy több olyan hatóanyagot tartalmaz, amely a következő hatóanyagok közül van kiválasztva:

- antibiotikumok: kefalosporinok (cefaclor)
- hányás elleni szerek: metoclopramide
- görcsoldók: valpronsav és származékai, carbamazepine
- vírusellenes szerek: nukleozidok (acyclovir)
- kalcium-gátlók: nicardipine és származékai, virapamil
- vizelethajtók: szulfamidok (furosemide)
- antiaritmiás szerek: dihydroquidine
- ásványi kiegészítők: kálium
- antidiabetikumok: biguanidin (metformin és származékai)
- gyulladásgátlók: etodolac, ketoprofen, ibuprofen
- antihormonok: antiandrogének (flutamide)
- Parkinson-kór elleni szerek: levodopa/carbidopa
- béta-blokkolók: acebutolol
- neuroleptikumok: butirofenonok (penfluridol),
fenotiazinok.

A találmány szerint az aktív fázis nagy dózisú hatóanyagot (hatóanyagokat) tartalmaz.

Az aktív fázis előnyösen annyi hatóanyagot tartalmaz, amennyi az aktív fázis legalább kb. 80, előnyösen legalább 85, még

előnyösebben legalább kb. 90 tömeg%-a.

E szerint az adott megvalósítás szerint a találmány szerinti gyógyszer-készítményt továbbá az jellemzi, hogy az aktív fázis olyan készítményt tartalmaz, amely legalább egy hatóanyagot tartalmaz, valamint szétesést elősegítő szerként hidroxipropilmetil-cellulózt, erősen szubsztituált hidroxipropil-cellulózt és/vagy etil-cellulózt tartalmaz az aktív fázis 15 tömeg%-ánál kisebb mennyiségben és olyan formában, amely lehetővé teszi a dezintegráló hatás kifejtését, miközben megakadályozza a folytonos háló kialakulását.

A fent definiált aktív fázis szerkezete részletesen le van írva a 97 10 560 számú francia szabadalmi bejelentésben, amelynek tartalmára referenciaként hivatkozunk.

A találmány tárgya továbbá tablettá, amely legalább részben egy fenti definíció szerinti úszó gyógyszerkészítményt tartalmaz.

Egy ilyen tablettá általában kettős magú tablettát vagy többretegű tablettát tartalmazhat.

Egy első jellegzetességnek megfelelően a találmány szerinti tablettát az jellemzi, hogy kétrétegű kompozit, amely az aktív fázis első rétegét és az inaktív fázis második rétegét tartalmazza.

Egy első megvalósítás szerint az első és második rétegnek közös érintkezési felülete van.

Egy második megvalósítás szerint az aktív és az inaktív fázist polimer réteg választja el.

Egy második jellegzetességnek megfelelően a találmány sze-

rinti tablettát az jellemzi, hogy háromrétegű tablettá, amely az aktív fázis rétegét inaktív fázis első és második rétege között tartalmazza.

Az aktív fázist az első és a második inaktív fázistól polimer film választhatja el.

Egy harmadik jellegzetességnek megfelelően, a találmány szerinti tablettá tartalmaz egy háromrétegű tablettát, amely az inaktív fázis rétegét aktív fázis első és második rétege között tartalmazza.

Egy negyedik jellegzetességnek megfelelően a találmány szerinti tablettá mikrogranulátum formájában lehet jelen.

Egy másik megvalósítás szerint a találmány szerinti tablettá tartalmazza az aktív fázis belső magját és az inaktív fázis külső rétegét, amely a belső magot borítja (kettős magú tablettá).

Egy ilyen megvalósításban az aktív fázis belső magját az inaktív fázis külső rétegétől polimer film választhatja el, hogy megelőzze az aktív és az inaktív fázis közvetlen érintkezését, és ennek következtében az inaktív fázis kötőanyagait és az aktív fázis hatóanyagainak kölcsönhatását.

Egy másik megvalósítás szerint az aktív fázis maga is tartalmazhat egy belső magot és egy külső fázist:

a) a belső mag olyan készítményt tartalmaz, amely legalább egy hatóanyagot tartalmaz, és szétesést elősegítő szerként hidroxipropil-metil-cellulózt, erősen szubsztituált hidroxipropil-cellulózt és/vagy etil-cellulózt tartalmaz az aktív fázis 15 tömeg%-ánál kisebb mennyiségben és olyan formában, amely lehetővé teszi a dezintegráló hatás kifejtését, miközben megakadályozza

lyozza a folytonos háló kialakulását;

b) a külső fázis tartalmaz legalább egy olyan vegyületet, amelynek erős a dezintegráló hatása, valamint a belső magban tartalmazott hatóanyag(ok) hatásos mennyiségét tartalmazza.

A külső fázis egy vagy több hatóanyag legalább hatásos mennyiségét és legalább egy erős dezintegráló hatású vegyületet tartalmaz.

A jelen találmány egy ilyen megvalósítása különösen előnyös, mert a külső fázis oldódásával lehetővé teszi a hatóanyag nagy dózisának gyors leadását, majd a belső magban tartalmazott hatóanyag(ok) késleltetett leadását.

Az ilyen gyógyszerkészítmény előnyösen használható például a korábban leírt savközömbösítő hatóanyagok esetében vagy bármely más hatóanyag esetében, amely többmódusú, például kétmódusú kibocsátást igényel, amelyet a hatóanyag gyors, majd azt követő lassú leadása jellemez.

A találmány szerinti tablettának ebben az adott megvalósításában a kettős mag külső felületéhez például préseléssel rögzítjük az inaktív fázist.

A találmány szerinti tablettának egy másik adott megvalósításában a tablettá alkalmas arra, hogy a hatóanyagot a gyomor után adja le, például a béltraktusban és a jejunumban.

Egy első jellegzetességnek megfelelően, az ilyen tablettá a fent leírt aktív és inaktív fázison kívül olyan polimert tartalmaz, amely tapad a nyálkahártyához. Igen előnyös módon a nyálkahártyához tapadó polimer borítja az inaktív réteg külső felületét. A találmány szerinti tablettának ez az előnyös megvalósítá-

sa lehetővé teszi, hogy a tablettá tapadjon a nyálkahártyához, miközben az aktív fázisban tartalmazott hatóanyagok kibocsátásának pontos szabályozása is megvalósul.

E szerint a megvalósítás szerint az ilyen tablettá hozzáta- pad a nyálkahártyához, előnyösen a gyomor utáni nyálkahártyához, az inaktív fázis külső részével, miközben az aktív fázis, amely a külső vizes közeggel közvetlenül érintkezik, kibocsátja a ha- tóanyagot. A háromrétegű kompozit esetében, amelyben az aktív fázis rétegét egy első és egy második inaktív fázis rétege fogja közre, az inaktív fázis rétegeinek mindegyik külső felületét olyan polimer borítja, amely tapad a nyálkahártyához.

Ebben az adott megvalósításban a találmány szerinti tablettá a hatóanyagot az aktív réteg eróziója és diffúziója révén bo- csátja ki anélkül, hogy a nyálkahártyához tapadó polimerrel bo- rított inaktív réteg egyidejű eróziója is lejátszódna.

Ha a tablettá mikrogranulátum formájában van jelen, mind- egyik mikroszemcsét olyan polimer borítja, amely tapad a nyálka- hártához.

Az olyan polimer, amely tapad a nyálkahártyához, előnyösen a cellulózok és származékaik, a karbomer (Carbopol) és származé- kai, a povidon és származékai vagy a poli(vinil-acetát) (PVA) és származékai közül van kiválasztva.

Egy második jellegzetességnek megfelelően a találmány sze- rint tablettát gasztro-rezisztenssé tehetjük, ha az aktív fá- zisban levő hatóanyagot (hatóanyagokat) a gyomor alatt kell ki- bocsátani, például a bélben vagy a jejunumban.

Ennek az adott jellegzetességnek megfelelően a találmány

szerinti tablettát gasztro-rezisztens polimer réteggel vonjuk be, amely a gyomor pH-jánál magasabb pH-n, vagyis 4-nél magasabb pH-n, sokkal előnyösebben 2-nél magasabb pH-n oldódik.

Ha a tabletták mikrogranulátum formájában van jelen, minden mikroszemcse gasztro-rezisztens polimer réteggel van bevonva.

A gasztro-rezisztens polimer réteg előnyösen cellulóz-acetát-ftalát, hidropil-metil-cellulóz-ftalát (más néven hipromellóz-ftalát) vagy metakrilsav kopolimer közül van kiválasztva.

A találmány szerinti gasztro-rezisztens tabletták egy sokkal előnyösebb megvalósításában a tabletták nyálkahártyához tapadó polimer és gasztro-rezisztens polimer kombinációját tartalmazza a fent leírt megvalósítással összhangban.

A találmány szerinti gasztro-rezisztens tabletták különösen alkalmasak olyan hatóanyagok kibocsátására, amelyek kibocsátási ablaka érzékeny a savas pH-ra, és így a gyomornedv savas pH-ján elbomlanak.

A találmány szerinti gasztro-rezisztens tabletták tehát különösen jól használhatóak, ha olyan hatóanyag kibocsátása a cél, amelynek rendeltetési helyei a bélben vannak.

Egy másik jellegzetességnek megfelelően a találmány szerinti gasztro-rezisztens tabletták különösen előnyösek minden olyan esetben, amikor a hatóanyag(ok) gyomor utáni kibocsátása a cél.

A találmány szerinti gasztro-rezisztens tabletták előnyösen egy vagy több hatóanyagot tartalmaz, amely a következő hatóanyagok közül van kiválasztva:

- Acyclovir és sói

- Ranitidine és sói
- Alfusozine és sói
- Metformin és sói
- Nicardipine és sói
- antibiotikumok és különösen β -laktaminok, elsősorban a Cefaclor és sói vagy a Ciprofloxacin
- hormonok és különösen az ösztrogének és különösen menstruációt megelőző hormonok, például ösztradiol és progeszteron
- Methyldopa és sói
- Levodopa
- Inosine
- Verapamil
- Nifedipine
- Tribavidin
- Zidovudine
- Ketanserin
- Loperamide
- Cimetidine
- Misoprostol
- Omeprazole

A találmány tárgya továbbá eljárás a fent definiált tabletta előállítására, azzal jellemezve, hogy legalább egy réteg aktív fázist és legalább egy réteg inaktív fázist érintkezésbe hozunk, majd összenyomással összeragasztunk.

Egy másik jellegzetességnek megfelelően az aktív fázis mikrogranulátumot tartalmazhat, amely a hatóanyag(ok) és a kötő-

anyagok kombinációját tartalmazza. A megfelelő tablettá ekkor tartalmazza az aktív fázis magját, amely tartalmazza az említett mikrogranulátumot, és a magot az inaktív fázist tartalmazó külső réteg veszi körül. Ha szükséges, az aktív fázis belső magjának és az inaktív fázis külső rétegének elválasztására polimer filmet alkalmazunk a szakemberek által jól ismert eljárásokkal.

A találmány szerinti gasztro-rezisztens tablettát előnyösen olyan eljárásokkal állítjuk elő, amelyek levegőt alkalmazó fuidágyat, filmképző turbinát vagy keverő-granuláló-szárító (MGD) eljárást használnak a szakemberek által jól ismert módon.

A szakemberek általában minden hatóanyag esetében meghatározhatják az elégséges kötőanyag-mennyiséget, különösen akkor, ha a "European Pharmacopoeia" (1997, Method of Pharmacotechniques, 127-130. o.) oldódási vizsgálatait alkalmazzák. Ezeket a vizsgálatokat úgy végezzük el, hogy a hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményt lapátokkal, kosarakkal felszerelt vagy folytonos berendezésbe tesszük, és megfigyeljük a hatóanyag kibocsátásának kinetikáját.

A szakemberek így egyszerű és megbízható módon határozhatják meg a hatóanyag(ok)/kötőanyag(ok) arányait és a terápiás kívánalmaknak megfelelően módosíthatják a kibocsátást (azonnali vagy késleltetett).

A találmányt az ábrák és a következő példák illusztrálják anélkül, hogy korlátoznák.

Az 1. ábra a találmány szerinti úszó tablettá különböző megvalósításait illusztrálja.

A: Az aktív fázis belső magját és az inaktív fázis külső ré-

tegét tartalmazó tabletta.

B: Háromrétegű tabletta, amelyben az aktív fázis rétegét két inaktív fázis rétege veszi közre.

C: Kétrétegű tabletta, amely egy aktív fázis rétegét és egy inaktív fázis rétegét tartalmazza.

A 2. ábra a találmány szerinti kétrétegű úszó tabletta és egyetlen aktív fázis rétegét tartalmazó tabletta oldódási profiljának összehasonlító eredményeit illusztrálja.

Az abszcissa mentén a kibocsátott metformin hatóanyag százaléka van feltüntetve.

Az ordináta mentén a tabletták és a vizes közeg érintkezése után eltelt idő változik.

- A négyzetek az 1. példa szerinti tabletta aktív fáziséval kapott eredményeket reprezentálják.
- A rombuszok az 1. példa szerinti tablettával kapott eredményeket reprezentálják.

1. példa

Metformin hidrokloridot tartalmazó, programozott kibocsátású tabletta

A komponensek neve	Mennyiség (%)
<u>Aktív réteg</u>	
* Meformin HCl	51,33
* Karbomer (Carbopol® 974)	3,02
* Erősen szubsztituált hidroxipropil-cellulóz (Klucel® HXF)	4,53
* Magnézium-sztearát	0,06

Inaktív réteg

* Hidroxi-propil-metil-cellulóz (Metolose® 90SH4000SR)	24,64
* Vízmentes mononátrium-citrát	9,20
* Nátrium-hidrogén-karbonát (13/50)	7,23

A készítmény háromrétegű vagy kétrétegű tabletta.

Előállítási eljárás

a) Aktív réteg: nedves granulálási eljárás

- Tegyük metformin hidrokloridot és Carbopol®-t egy Rotolab® típusú vagy ezzel ekvivalens keverő granulátorba.
- Keverjük a komponenseket 3 percig háromlapátos keverővel.
- Kezdjük el a nedvesítési műveletet tisztított vízzel, amely a nedvesítő oldat szerepét játssza.
- Addig granuláljuk a teljes mennyiséget, amíg megfelelő szemcseminőséget nem kapunk.
- Szárítsuk meg a szemcséket.
- Kalibráljuk a szemcséket Erweka AR 401 oszcilláló granulátorral vagy ezzel ekvivalens berendezéssel.
- Keverjük először össze a hidroxi-propil-cellulózt, majd a magnézium-sztearátot a kalibrált szemcsékkel megfelelő keverőben.

b) Inaktív réteg

- A réteg különböző komponenseiből homogén keveréket ké-

szítünk.

Az így elkészített a) és b) készítményt olyan tablettázógépbe adagoljuk, amely 13.5R17 bélyegzőkkel van felszerelve.

Az így kapott tabletták kétrétegű vagy háromrétegű tabletták, egységenként átlagos tömegük 974 mg.

2. példa

Flutamide-tartalmú, programozott kibocsátású tablettá

A komponensek neve	Mennyiség (%)
<u>Aktív réteg</u>	
* Flutamide	70,00
* Povidone K90F	2,00
* Hidroxi-propil-metil-cellulóz (Metolose® 90SH4000SR)	1,00
* Magnézium-sztearát	0,25
<u>Inaktív réteg</u>	
* Hidroxi-propil-metil-cellulóz (Metolose® 90SH4000SR)	20,00
* Kálium-hidrogén-karbonát	6,75

Ebben az esetben az aktív réteget nedves granulálási eljárással állítjuk elő és 12 mm átmérőjű bélyegzőn tablettázzuk.

Az inaktív réteget a tablettázógépbe adagoljuk a kettős magú tabletták elkészítéséhez.

3. példa

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény oldódási profiljának vizsgálata hagyományos gyógyszerkészítmény oldódási profiljával összehasonlítva

A következő két gyógyszerkészítmény oldódási profilját tanulmányoztuk:

- az 1. példának megfelelő, találmány szerinti gyógyszerkészítményt tartalmazó tabletta,
- az 1. példának megfelelő tabletta, amely csak gyógyszerkészítményt tartalmazó aktív fázist tartalmaz.

A fenti gyógyszerkészítményeket tartalmazó tablettákat 6,8 pH-jú puffer közegbe merítettük lapátos keverőberendezésben a szokásos oldódási elemzéshez. A lapátok sebessége 100 fordulat/perc, a közeg térfogata 1000 ml, a hőmérséklet 37 °C volt.

A vizsgált tablettákat 13.5R17 préselési forma szerint állítottuk elő. A vizsgálatokat "ballasztos" tablettákkal végeztük, vagyis a tablettákat Jago típusú kosárba tettük, amely az oldódáshoz használt tartály alján volt.

Az eredményeket a 2. ábra szemlélteti.

Amint látható, a metformin hidroklorid hatóanyag oldódási profiljai azonosak a kétféle vizsgált tabletta esetében.

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti tablettában az inaktív fázis alkalmazása nem fejt ki észlelhető hatást az aktív fázisban levő komponens oldódási profiljára.

4. példa

A találmány szerinti gyógyszerkészítményt tartalmazó tabletta

tartósságának és úszásának vizsgálata

A vizsgált tabletta olyan háromrétegű tabletta, amelyet az 1B ábra ismertet, és lényegében az 1. példa leírása alapján készítettünk.

Az aktív fázis rétegét két, azonos összetételű, inaktív fázis rétege fogja közre.

Az inaktív fázis mononátrium-citrát/nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmaz 65/35 arányban. A tabletták repedési ellenállása kb. 390 newton.

A tablettákat a következő közegekbe merítettük:

- 100 ml víz. R a gyógyszerkönyv (Pharmacopoeia) "Reagensek" részének felel meg 37 °C hőmérsékleten.
- 100 ml 0,1 N HCl 37 °C-on.
- R-t tartalmazó vízben 37 °C-on a tabletták úszása előtti látens periódus 47. Ez a látens periódus 29 másodperc 100 ml 0,1 N HCl esetében.

A két vizes közegben a tabletták több mint 16 órán át úsznak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Úszó gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy tartalmaz legalább*

a) egy első fázist, amelyet aktív fázisnak nevezünk, és legalább egy hatóanyagot tartalmaz egy vagy több kötőanyaggal;

b) egy második fázist, amelyet inaktív fázisnak nevezünk, és legalább egy gázfejlesztő rendszert, valamint legalább egy hidrofíll polimert vagy porózus ásványi vegyületet tartalmaz;

az aktív fázisban az egy vagy több hatóanyag mennyisége az aktív fázisnak legalább 80, előnyösen legalább 85, még előnyösebben legalább 90 tömeg%-a.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy az inaktív fázis hidrofíll polimerje poliszacharid anyagok, ezekkel rokon anyagok és fehérje anyagok közül van kiválasztva.*

3. A 2. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy a poliszacharid anyagok és az ezekkel rokon anyagok a galaktomannánok és származékai, a keményítő és származékai, az arabmézga, a tragantmézga, a pektinek és származékai, az alginátok, a cellulóz és származékai, a nagy molekulatömegű dextránok vagy a xantán és származékai közül vannak kiválasztva.*

4. A 2. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy a fehérje anyagok a zselatin és tisztított származékai közül vannak kiválasztva.*

5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy az inaktív fázis hidrofíll polimerje a poloxamerek, a nagy molekulatömegű polietilén-glikolok vagy az akril- vagy*

metakrilsav polimerjei és származékaik közül van kiválasztva.

6. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy* az inaktív fázis porózus ásványi vegyülete a szilikátok és származékaik közül van kiválasztva, mint például a kalcium-szilikát vagy kalcium-fluorid alapú mátrix.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy* az inaktív fázis gázfejlesztő rendszere szén-dioxidot fejlesztő rendszer.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy* szén-dioxidot fejlesztő rendszer, amely alkáli- vagy alkáliföldfém-karbonátot, például kalcium-karbonátot, vagy alkálifém-hidrogén-karbonátot, például nátrium-hidrogén-karbonátot vagy kálium-hidrogén-karbonátot tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy* az említett alkáli- vagy alkáliföldfém-karbonátot vagy alkálifém-hidrogén-karbonátot olyan savval együtt alkalmazzuk, amely a mono- vagy polikarbonsavak vagy egy polikarbonsav részleges sója közül van kiválasztva.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy* a hidrofil polimer vagy a porózus ásványi anyag az említett inaktív fázis 10-70 tömeg%-át teszi ki.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy* a gázfejlesztő rendszer az említett inaktív fázis 5-60 tömeg%-át teszi ki.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy* az aktív fázis olyan készítményt tartalmaz, amely legalább egy hatóanyagot tartalmaz, valamint szétesést

elősegítő szerként hidroxipropilmetilcellulózt, erősen szubsztituált hidroxipropilcellulózt és/vagy etilcellulózt tartalmaz az aktív fázis 15 tömeg%-ánál kisebb mennyiségben és olyan formában, amely lehetővé teszi a dezintegráló hatás kifejtését, miközben megakadályozza a folytonos háló kialakulását.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy* az aktív fázis legalább egy olyan hatóanyagot tartalmaz, amely azok közül a hatóanyagok közül van kiválasztva, amelyek savas közegben ionos formában vannak jelen, valamint azok közül a hatóanyagok közül, amelyek savas pH-n elbomlanak.

14. Tabletta, amely legalább részben az 1-13. igénypontok szerinti készítményt tartalmazza.

15. A 14. igénypont szerinti tablettát, *azzal jellemezve, hogy* kétrétegű kompozit, amely az aktív fázis első rétegét és az inaktív fázis második rétegét tartalmazza.

16. A 15. igénypont szerinti tablettát, *azzal jellemezve, hogy* háromrétegű tablettát, amely az aktív fázis rétegét inaktív fázis első és második rétege között tartalmazza.

17. A 14. igénypont szerinti tablettát, *azzal jellemezve, hogy* háromrétegű tablettát, amely az inaktív fázis rétegét aktív fázis első és második rétege között tartalmazza.

18. A 14. igénypont szerinti tablettát, *azzal jellemezve, hogy* az aktív fázis belső magját, valamint az inaktív fázis külső rétegét tartalmazza, amely a belső magot borítja.

19. A 14. igénypont szerinti tablettát, *azzal jellemezve, hogy* mikrogramulátum formájában van jelen.

20. A 14. igénypont szerinti tabletta, *azzal jellemezve, hogy az aktív fázis kettős mag, amely belső magot és külső fázist tartalmaz:*

a) a belső mag olyan készítményt tartalmaz, amely legalább egy hatóanyagot tartalmaz, és szétesést megkönnyítő szerként hidroxipropilmetilcellulózt, erősen szubsztituált hidroxipropilcellulózt és/vagy etilcellulózt tartalmaz az aktív fázis 15 tömeg%-ánál kisebb mennyiségben és olyan formában, amely lehetővé teszi a dezintegráló hatás kifejtését, miközben megakadályozza a folytonos háló kialakulását;

b) a külső fázis tartalmaz legalább egy olyan vegyületet, amelynek erős a dezintegráló hatása, valamint a belső magban tartalmazott hatóanyag hatásos mennyiségét tartalmazza.

21. A 14-18. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, *azzal jellemezve, hogy az inaktív réteg külső felülete olyan polimerrel van bevonva, amely tapad a nyálkahártyához.*

22. A 19. igénypont szerinti tabletta, *azzal jellemezve, hogy mindegyik mikroszemcse olyan polimerrel van bevonva, amely tapad a nyálkahártyához.*

23. A 21-22. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve, hogy az olyan polimer, amely tapad a nyálkahártyához*

- a cellulózok és származékai,
- a szén és származékai,
- a povidon és származékai,
- a poli(vinil-acetát) (PVA) és származékai

közül van kiválasztva.

24. A 14-18. és a 21. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, *azzal jellemezve, hogy* gasztro-rezisztens polimer réteggel van bevonva.

25. A 19-22. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, *azzal jellemezve, hogy* mindegyik mikroszemcse gasztro-rezisztens polimer réteggel van bevonva.

26. A 24-25. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, *azzal jellemezve, hogy* a gasztro-rezisztens polimer a cellulóz-acetát-ftalát, a hidroxipropilmetilcellulóz-ftalát (hipromellóz-ftalát) és metakrilsav kopolimer közül van kiválasztva.

27. Eljárás a 14-17. igénypontok bármelyike szerinti tabletta előállítására, *azzal jellemezve, hogy* legalább egy réteg aktív fázist és legalább egy réteg inaktív fázist érintkezésbe hozunk, majd préseléssel összeragasztjuk.

D. J. K. M.
2002 OKT 30
42

A meghatalmazott:

[Signature]
[Faint text below signature]