



P0202744

Orális szabályozott hatóanyag-leadású készítmények

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány gyógyászati készítményre vonatkozik, amely egy gyógyászatilag hatásos szert vagy aktív hatóanyag-keveréket, például rivasztigmint, egy előre meghatározott időben, azaz időbeli késéssel, például a gasztro-intesztinális környezetben jelenlevő ionok koncentrációjától és típusától, például a hidrogénionok és hidroxilionok koncentrációjától, azaz a pH-tól, a foszfátionoktól és az enzimektől lényegében függetlenül képes a környező testnedvbe leadni.

3/4. oldal
2003.06.17. 13.00



P02 02 744

Orális szabályozott hatóanyag-leadású készítmények**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány szabályozott hatóanyag-leadású orális gyógyászati készítményre, közelebbről olyan egységdózisra vonatkozik, amely a beadást követően a hatóanyagot időben szabályozott módon adja le.

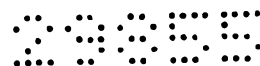
A szabályozott hatóanyag-leadású készítmények a következő szempontok figyelembevételével formulálhatók:

- a) a hatóanyag felszabadulásáig eltelt idő (lag idő vagy késleltetési idő)
- b) a hatóanyag felszabadulási sebessége (gyors vagy lassú)
- c) a hatóanyag felszabadulásának időtartama (hosszú vagy rövid).

Az ilyen jellemzőket standard *in vitro* oldódási tesztekben, például vízben vagy kívánt esetben testnedvekben, például mesterséges gyomornedvben figyelhetjük meg.

Kevés közlemény jelent meg megbízható, időben szabályozott hatóanyag-leadású készítményekről, amelyek lehetővé teszik a hatóanyagok egyetlen vagy ismételt dózisainak egy előre meghatározott időben való felszabadulását. Fennáll az igény ilyen készítményekre, amelyek kereskedelmi forgalomba hozhatók.

Széleskörű vizsgálatok után azt találtuk, hogy lehetséges olyan gyógyászati készítményt előállítani, amely képes egy gyógyászatilag hatásos szert vagy aktív hatóanyag-keveréket egy specifikus időben, azaz időbeli késéssel vagy lag idővel például a gasztro-intesztinális környezetben jelenlevő ionok koncentrációjától és típusától, például a hidrogénionok és hidroxilionok



koncentrációjától, azaz a pH-tól, a foszfátionoktól és az enzimektől lényegében függetlenül a környező testnedvbe leadni.

A találmány egyik vonatkozásban gyógyászati készítményt bocsát rendelkezésre, a készítmény egy első komponensből, amely egy első hatóanyag-dózist tartalmaz, ahol az első komponensből a vízzel (vagy testnedvvel) való érintkezés hatására a dózis 70-95 %-a 3-4 óra alatt a vízbe felszabadul, és egy második komponensből áll, amely egy második hatóanyag-dózist, vízben oldható, ozmózist indukáló szert és vízben duzzadó excipienst tartalmaz, ez a második komponens egy vízáteresztő (vagy testnedv áteresztő) bevonattal van ellátva, amely az alkalmazás során a víz behatolása következtében egy bizonyos késési idő eltelte után, például a duzzadóképes excipiens duzzadása következtében szétszakad, és (egy előre meghatározott időben) a hatóanyagot leadja (a következőkben a fenti készítményre mint jelen találmány szerinti gyógyászati készítményekre is utalunk).

A találmány olyan gyógyászati készítményre is vonatkozik, amely egy első hatóanyag-tartalmú komponensből, ahol az első komponensben levő hatóanyag 70-95 %-a vízben 3-4 óra alatt felszabadul, és egy második komponensből áll, amely hatóanyagot, vízben oldódó, ozmózist kiváltó szert és vízben duzzad excipienst tartalmaz, a második komponens egy bevonattal van ellátva, amely a vizes folyadékok penetrációja következtében, a duzzadó excipiens duzzadásának hatására egy bizonyos időszak után felszakad, és a hatóanyagot egy előre meghatározott időpontban leadja.



A „3-4 órán belül” meghatározás azt jelenti, hogy a 3-4 órás időszak időszak végére a hatóanyag megadott dózisának például >80 %-a vagy >85 %-a felszabadul.

A hatóanyag lehet egyetlen hatóanyag vagy lehet keverék. A hatóanyag az első és második dózisban lehet azonos vagy különböző. A hatóanyag előnyösen azonos.

A találmány egyik megvalósítási módjában a második komponens bevonata egy film, például egy féligáteresztő membrán. A duzzadó excipiens megduzzad víz vagy testnedv jelenlétében, amely áthatol a bevonaton, és a második komponensen belül mechanikai nyomást hoz létre, ezáltal a bevonat felszakadását vagy törését, és a rendszernek a felnyílását idézi elő, amely például egy doboz tetejének a felnyitásához hasonlít. A duzzadó excipiens hathat ozmotikus szerként is, amely a vizet a második komponensbe szívja. A bevonat vastagsága egyike azon paramétereknek, amelyek szabályozzák az időbeli késést, a vastagabb bevonat hosszabb késési időt eredményez.

A „felszakad” meghatározás előnyösen hasadást jelent, azonban utalhat bármilyen filmrendszerre, amely gyorsan (például 30 perc vagy rövidebb idő alatt) feloldódik vagy eltűnik vagy megváltoztatja a tulajdonságait, ami lehetővé teszi a hatóanyag távozását.

A találmány a továbbiakban olyan szabályozott hatóanyagleadású készítményre vonatkozik, ahol például a második komponens a hatóanyag dózist a bevételtől számítva 6-12 órás, például 8 órás késési idővel adja le.



A találmány egy különösen érdekes vonatkozásában a második komponenst két filmréteggel is bevonhatjuk. Azt találtuk, hogy a késési idő kisebb variációja kapható az ilyen kiviteli alakkal.

A találmány gyógyászati készítményre vonatkozik, amely egy farmakológiailag hatásos szert tartalmazó magból és egy bevonatból áll, ahol a bevonatot egy külső és egy belső film képezi, a belső membrán formájú, amely a vízre vagy testnedvekre nézve féligáteresztő.

Egy további megvalósítási módnak megfelelően a találmány olyan gyógyászati készítményre vonatkozik, amely hatóanyagként rivasztigmint tartalmazó magból és egy bevonatból áll, ahol a bevonatot egy belső és egy külső film képezi, amely a vízre vagy testnedvekre nézve áteresztő.

Egy még további megvalósítási mód szerint a találmány két-ütemű hatóanyag-leadású gyógyászati készítményre vonatkozik, amely egy fenti készítménynek például egy első komponenssel alkotott kombinációja.

Az első (belső) filmréteg lehet például közvetlenül érintkezésben a második komponenssel (amelyre fentebb "mag"-ként utaltunk) és előnyösen egy féligáteresztő membrán. A második (külső) film lehet féligáteresztő (amely lehetővé teszi például a víz vagy a hatóanyag egy irányban való áthaladását) vagy áteresztő tulajdonságú. Ebben a megvalósítási módban használt filmek például 2-5-ször vékonyabbak lehetnek, mint az egy-filmes megvalósítási módban használtak. Az ilyen készítmény kívánt esetben hosszabb késési időt biztosíthat a második komponensnek, a máso-



dik hatóanyag-dózis jó leadásával. Ez a megoldás bizonyos előnyökkel jár, például az alkalmazott bevonat mennyiségét csökkenti.

Az „első komponens” egy olyan komponenst jelent, amely képes a hatóanyag első terápiásan hatásos dózisát azonnal vagy szabályozott módon, például elnyújtva leadni, amikor az első komponenst vízzel vagy testnedvekkel hozzuk érintkezésbe.

A „második komponens” olyan komponens, amely képes a hatóanyag egy második terápiásan hatásos dózisát azonnal vagy szabályozott módon, például nyújtottan leadni, amikor a második komponenst vízzel vagy testnedvekkel hozzuk érintkezésbe.

A „féligáteresztő membrán” olyan membránra utal, amely alkalmas arra, hogy a vizet (vagy testnedvet) a fenti membránnal bevont, hatóanyag-tartalmú magba beengedje, és meggátolja egy feloldott hatóanyagnak a magból való kijutását.

A „film”, a „filmbevonat” vagy „membrán”, amennyiben másképpen nem utalunk rá, olyan bevonat, amelyet egy mag-komponensre, például az első vagy második komponensre felviszünk.

A „késési idő vagy lag idő” a készítmény beadása és a hatóanyag hatásos dózisának az első vagy második komponensből való felszabadulása között eltelt időt jelenti.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy különböző plazmaprofilok kaphatók például

- az első és/vagy második komponens összetételének, például az exipienszek és/vagy hatóanyag(ok) természetének és mennyiségének változtatásával,
- a késési időnek a változtatásával,



- a féligáteresztő és/vagy nem féligáteresztő membrán típusának változtatásával,
- a hatóanyag felszabadulás sebességének és természetének (például gyors, lassú, exponenciális, logaritmikus, lineáris) változtatásával, amely a membrán széthasadásának sebességétől függhet.

A találmány szerinti készítményt a legkülönbözőbb hatóanyagok adagolására használhatjuk.

A találmány szerinti készítményt például vízoldható és vízben nem oldódó szilárd, gyógyászatiilag hatásos anyagok adagolására használhatjuk, amelyek szervetlen vagy különösen szerves hatóanyagok, indikációjukat tekintve fájdalomcsillapítók, lázcsillapítók, reumaellenes szerek, nyugtatók, altatószerek, epilepsziaellenes szerek, depresszánsok és stimulánsok, érzéstelelítő, neuroleptikus analgetikumok, antihisztaminok, vérnyomás csökkentő szerek, antikoagulánsok, antitrombotikus szerek, pszichofarmakológiai szerek, pszicholeptikumok, kemoterápiás szerek, például antibiotikumok, szulfonamidok, antituberkulózis szerek (tuberkulosztatikus szerek) vagy trópusi fertőzések ellenható kemoterápiás szerek, diuretikumok, görcsoldók, kardiovaszkuláris szerek, például szimpatomimetikumok, vérnyomáscsökkentő szerek, szívstimulánsok, például szívglikozidok és digitaloidok, parenterális cukor terapeutikumok, analeptikumok, amelyek a központi idegrendszerre hatnak, geriátriai szerek, tonolitikumok (a harántcsíkolt izmokra), anti-Parkinson szerek, citosztatikus szerek, immunszuppresszánsok, roburálószer és



vitaminok lehetnek B. Helwig (Moderne Arzneimittell, 1980) szerint.

Antibiotikumként például penicillint, tetraciklint, klórtetraciklint, bacitracint, nisztatint, sztreptomicint, neomicint, polimicint, gramicidint, oxitetra-ciklint, kloramfenikolt, eritromicint, rifampicint, cefazolint, cefoxitint, cefszulodint, cefotiamot és mefoxint, és kemoterápiás szerként szulfametazint, szulfamerazint, szulfametizolt és szulfizoxazolt használhatunk szilárd hatóanyagként a találmány szerinti megoldáshoz. Emellett például nyugtató és altatószerként klorál-hidrátot, penta-barbitált, fenobarbitált, szekobarbitált, kodeint és karbromalt, szívglükózidként és digitaloidként digitoxint és digoxint, és szimpatomimetikumként epinefrint foglalhatunk a készítménybe szilárd hatóanyagként vízzoldható formában vagy vízben nem oldódó formában.

Különösen lázcsillapítókat, fájdalomcsillapítókat és reuma-ellenes szereket használatunk a jelen találmány szerinti megoldásban szilárd hatóanyagként vízzoldható formában vagy vízben nem oldódó formában, ilyen például a propifenazon, aminofenazon, aszpirin (ASA), antipirin, metilnifenazin, melaminszulfon, szulfenazon, fenacetin, pentazocin, laktofenin, paracetamol, kinin, flufenaminsav, mefenaminsav, tolfenaminsav, meklofenaminsav, nifluminsav, klonixin vagy klonixidin, flunixin, ibuprofen, szuprofen, ketoprofen, fenoprofen, pirprofen, diklofenak, ibufenak, prokticinsav, naproxen, cikloprofen, tolmetin, klopírak, tiaprofénsav, oxaprozin, fenklozinsav, fentiazak, klídanak,



fenklonak, fenoprofen, flurbiprofen, karprofen, szulindak, cinmetacin, fenbuten, etodolak, butifufen.

Legelőnyösebben pszichofarmakológiai szereket, például neuroleptikumokat, antidepresszánsokat, timoleptikumokat, timeretikus szereket és trankvillánsokat alkalmazhatunk szilárd hatóanyagként a jelen találmány szerinti megoldásban vízzoldható formában vagy vízben nem oldódó formában, ilyenek például a tioridazin, imipramin, dezimipramin, klomipramin, ketimipramin, opipramol, amitriptilin, nortriptilin, reszerpin, aromazin, klórpromazin, fluorpromazin, metopropmazin, trimeprazin, dietazin, prometazin, aminopromazin, mepazin, pipamazin és a maprotilin.

Ezen túlmenően magas vérnyomás elleni szereket, például oxprenololt és metoprololt is használhatunk a találmány szerinti készítményben szilárd hatóanyagként.

Egy előnyös megvalósítási módnak megfelelően a találmány szerinti készítményt rivasztigmin (Exelon®) adagolására használjuk, amely Alzheimer-típusú enyhe és mérsékelten súlyos demenciától - amelyet Alzheimer-betegségként is ismernek - szenvedő betegek kezelésére használható.

A rivasztigmin hidrogén-tartarátként (hta) egységdózis formában, például azonnali hatóanyag-leadású kapszulában 0,5 mg és 6 mg közötti dózisban adagolható napi két alkalommal.

Kevés közlemény látott napvilágot, amely emberben a rivasztigmin biológiai/gyógyászati tulajdonságait részletezi. Gyorsan és teljesen felszívódik. Mi azt találtuk, hogy főként észterázok, például acetil- és butiril-kolinészteráz által tör-



ténő hidrolízis révén metabolizálódik, és a plazma-félideje 1 óra. Pre-szisztémás és szisztémás metabolizmusnak van kitéve. Azt találtuk, hogy az olyan rivasztigmin készítmények, amelyek nyújtott hatóanyag-leadásúak, előnyösebb tulajdonságokkal, például jobb elviselhetőséggel állíthatók elő. Megfelelő teszteket lehet végezni éheztetett beagle kutyaiban.

A jelen találmány szerint a rivasztigmint szabad bázis vagy gyógyászatilag elfogadható sója alakjában használhatjuk. Előnyösen a hidrogén-tartarátot (hta) alkalmazzuk.

A találmány szerinti készítmény lehetővé teszi például napi egy alkalommal beveendő orális gyógyászati készítmény előállítását olyan betegek számára, akiknek napi egynél több hatóanyag dózist kell bevenniük, például megadott időben, úgyhogy az ilyen betegek kezelése egyszerűbbé válik. Az ilyen készítményekkel az elviselhetőség javítható, például a rivasztigmin esetében, és ez lehetővé teszi nagyobb kezdő dózisok alkalmazását és a dózistitraló lépések számának csökkentését.

A találmány egy további megoldási módnak megfelelően olyan gyógyászati készítményre vonatkozik, amely a rivasztigmint olyan módon tartalmazza, hogy orális alkalmazás esetén a rivasztigmin terápiásan hatásos dózisa csak 6 órával később szabadul fel (a továbbiakban az ilyen készítményekre mint találmány szerinti gyógyszerkészítményekre is utalunk).

Egy még további megvalósítási mód szerint a gyógyászati készítmény képes két alkalommal, különböző időben leadni a rivasztigmin terápiásan hatásos dózist orális adagolást követő-



en (a továbbiakban az ilyen készítményre mint a találmány szerinti gyógyászati készítményekre is utalunk).

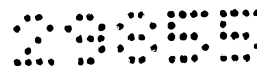
Egy előnyös találmány szerinti készítmény a rivasztigmin első terápiásan hatásos dózist a bevételel számítva 3-4 órán belül, és ezt követően a rivasztigmin egy második terápiásan hatásos dózist a bevételel számítva 6-12, előnyösen 8-10 órán belül adja le.

Az első komponenst például bármilyen hagyományos módszerrel előállíthatjuk, amelynek eredményeként a kívánt szabályozott hatóanyag-leadási jellemzőket kapjuk. Előállíthatjuk szilárd formában, például tablettaként (például mátrix-tablettaként), bevont részecskékként (például mikrométerű részecskékként) vagy pelletékként, például bevont pelletékként.

Az első komponens egyik kiviteli alakjában a hatóanyagot egy hidrofil anyagba foglaljuk, amely vízzel való érintkezéskor gél képez, például amely az első komponensre vonatkoztatva 10-50 tömeg%, például 15-45 tömeg% mennyiségben lehet jelen például szabályozott hatóanyag-leadású tablettában, például mátrix-tablettában.

A tablettakészítményekben általánosan használt hidrofil gélképző anyagokat alkalmazhatjuk, és itt a megfelelő anyagokra vonatkozó kiterjedt irodalomra hivatkozunk, különösen a Fiedler "Lexicon der Hilfstoffe" (4. kiadás, ECV Aulendorf, 1996) és a "Handbook of Pharmaceutical Excipients" című műveket említjük, amelyek tartalma utalás formájában a jelen leírás részét képezi.

Előnyös hidrofil gélképző anyag, amelyet az első komponensben használhatunk, többek között egy vagy több természetes,



részen vagy teljesen szintetikus, anionos vagy előnyösen nem-ionos hidrofil gumi, módosított cellulóz anyag vagy protein vi-zes anyag, ilyen például az akácmézga, a tragakanta, szentjános-kenyér-gumi, guargumi, karayagumi, agar, peptin, karragenin, oldható és oldhatatlan alginátok, metilcellulóz, hidroxipro-pilmetilcellulóz, hidroxipropilcellulóz, hidroxietilcellulóz, nátrium-karboximetilcellulóz, karboxiprolimetilén, zselatin. Előnyös cellulóz többek között a metilcellulóz, a hidroxipropil-cellulóz és különösen a hidroxipropilmetilcellulóz és a nátrium-karboximetilcellulóz.

Különösen előnyös hidrofil gélképző anyagok, amelyek az első komponens előállítására használhatók, a nagy-viszkozitású hidro-fil duzzadó anyagok, például amelyek viszkozitása 10 000 és 200 000 mPa.s, például 50 000 és 150 000 mPa.s közötti, például 100 000 mPa.s. Egy előnyös duzzadó anyag, amelyet alkalmazhatunk, a hid-roxipropilmetilcellulóz, például a Methocel, például a K100M (100 000 mPa.s/2 %-os vizes oldat 20 °C-on), amelynek a metoxi-tartalma például 15-30 %, például 19-24 %, és a hidroxipropil-tartalma például 5-15 %, például 7-12 %. Különféle viszkozitású duzzadó anyagok készíthetők a „Handbook of Pharmaceutical Excipients” (szerk: Wade és Weller, 1994) című munkában leírtak szerint.

A hidrofil gélképző anyag tömegrésze a készítményben 10 és 50 %, például 25 és 50 % közötti, előnyösen 40 %.

Az első komponens 3-20 tömeg%, például 5-15 tömeg%, például 6-13 tömeg% hatóanyagot, például rivasztigmin-hidrogén-tartarátot (hta) tartalmazhat.



Hasznos lehet az első komponensbe legalább egy további oldható vagy nem oldható gyógyszerészeti excipienst, például kalcium-szulfátot, kalcium-foszfátot, laktózt, mannitot vagy szacharózt tablettá-hígító anyagként belefoglalni. Szemcsés por és/vagy finom por formában levő mikrokristályos cellulózt például 10-50 % mennyiségben adhatunk a készítményhez. A mikrokristályos cellulóz finom por 20-50 tömeg%, például 30-40 tömeg% mennyiségben lehet jelen az első komponensben, míg a szemcsés por formájú mikrokristályos cellulóz az első komponens 10-40 tömeg%-át, például 20-30 tömeg%-át képezheti.

Legalább egy csúsztatóanyag, például diszpergált szilícium-dioxid, talkum lehet jelen 0,1 és 1 tömeg% közötti mennyiségben az első komponensben, és legalább egy tablettá kenőanyag, például magnézium-sztearát, sztearinsav, hidrogénezett ricinusolaj, polietilén-glikol szintén az első komponensbe foglalható 0,1 és 1 tömeg% közötti, előnyösen 0,5 tömeg% mennyiségben.

Az egyik ilyen speciális kiviteli alakban az első komponens például, vízben vagy mesterséges gyomornedvben (például 0,1 n sósavban) a következő hatóanyag-, például rivasztigmin-leadási jellemzőket mutathatja:

Idő (perc)	Mennyiség (%)
30	28-35
60	40-55
120	58-75
180	70-90
240	80-95
300	88-90
360	>92



Az első komponens egy további kiviteli alakjában a hatóanyagot egy diffúziós bevonatú bevont részecskébe foglaljuk. A bevonatot úgy alakíthatjuk, hogy a hatóanyag szabályozott leadását tegye lehetővé. Bevonóanyagként a bevont készítmények előállításánál szokásosan használt anyagokat alkalmazhatjuk. Ezek a bevonatok még kötőanyagokat, kenőanyagokat, csúsztatóanyagokat, stabilizálószerkeket, töltő- vagy hígítóanyagokat, felületaktív anyagokat és hasonlókat is tartalmazhatnak. Szétesést elősegítő anyagként elsősorban a CMC-Ca-t, a CMC-Na-t, a térhálós PVP-t (krospovidont, Polyplasdone of Kollidon XL), az alginsavat, a nátrium-alginátot és a guar gumit elmlíthetjük, legelőnyösebb a térhálós PVP, a krospovidon, a térhálós CMC és az Ad-Di-Sol.

Kötőanyagként ezekben a bevonatokban különösen poliszacharidokat, például burgonyakeményítőt, búzakeményítőt, kukoricakeményítőt, hidroxipropilmetilcellulózt, például az Avicel®, Filtrak®, Heweten® vagy Pharmacel® védjegy alatt forgalmazott ismert termékeket említjük.

Az első komponenshez használt magok előnyösen közömbösek és vízben oldódnak. Átmérőjük jellemzően kb. 0,5-1,5 mm.

Az első komponenshez használt bevonatokat például cellulózszármazékokból készíthetjük, például azokból, amelyek film formában felvihetők. A szokásos cellulóz bevonóanyagokat használhatjuk, és itt a megfelelő diffúzió-szabályzó anyagokra vonatkozó kiterjedt irodalomra utalunk.



Az első komponenshez előnyös cellulóz bevonóanyagként etilcellulózt és hidroxipropilmetilcellulózt (a továbbiakban HPMC) használhatunk.

Az etilcellulóz molekulatömege előnyösen 10 000 és 15 000 000, például 50 000 és 1 000 000, például 75 000 és 80 000 Da közötti. Ez előnyösen olyan cellulóz, amely szacharid- egységenként kb. 2-3 etoxicsoportot tartalmaz. Ennek előnyösen 44-51 % az etoxitartalma.

Az etilcellulóz, amint azt a példákban használjuk, előnyösen etilcellulóz N10, Brand Aqualon® N10 (amely a Dow Chemicals Company cégtől szerezhető be).

A hidroxipropilmetilcellulóz viszkozitása előnyösen 1 és 10 cps, előnyösen 2 és 8 cps közötti. Molekulatömege előnyösen 10 000 és 1 500 000 Da, például 100 000 és 1 000 000 Da közötti, például 300 000 és 800 000 Da közötti. Előnyösen olyan cellulóz, amely etil- és hidroxipropilcsoportokkal helyettesített.

A hidroxipropilmetilcellulóz viszkozitása előnyösen 3 cps vagy 5 cps.

A részecskék olyan diffúziós bevonattal lehetnek ellátva, amelyek előnyösen etil-cellulózt és hidroxipropilmetilcellulózt tartalmaznak például 15:1 és 1:1 közötti, például 9:1 és 1:1 közötti, például 8:1 és 2:1 közötti, például 7:1 és 3:1 közötti arányban.

A részecskék hatóanyagos bevonattal is rendelkezhetnek, amely előnyösen hidroxipropilmetilcellulózt foglal magában. A hatóanyagbevonat kb. 50 és 90 tömeg% közötti mennyiségű hatóanyagot, például rivasztigmint, például 50 és 80 tömeg% közötti



rivasztigmint tartalmazhat. A hatóanyag mennyisége például a mag 3-15 %-át alkotja.

A hatóanyagbevonat és a diffúziós bevonat aránya jellemzően 3:1 és 1:1 közötti.

Kívánt esetben egy védőbevonat is jelen lehet a diffúziós bevonat és a hatóanyag-bevonat között. Ez hidroxipropilmetilcellulózból vagy etilcellulózból készülhet. A védőbevonat/diffúziós bevonat arány például 1:1 és 1:10 közötti, például 1:2 és 1:8 közötti lehet.

A filmbevonatban szilícium-dioxid is jelen lehet a bevonatra vonatkoztatva például 10 és 70 tömeg % közötti mennyiségben.

Az első komponens ebben a specifikus kiviteli alakban egy vagy több, például az összes következő hatóanyag-, például rivasztigmin-leadási jellemzővel rendelkezhet vízben vagy mes-
terséges gyomornedvben (például 0,1 n sósavban):

Idő (perc)	Mennyiség (%)
30	25-40
60	45-65
120	65-85
180	75-95
240	75-96
300	85-97
360	87-98
420	90-98
480	90-99

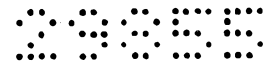


Egy további példa, ahol ezen specifikus kiviteli alakban az első komponens a következő hatóanyag-, például rivasztigmin-leadási jellemzőkkel rendelkezhet vízben vagy mesterséges gyomorsavban (például 0,1 n sósavban):

Idő (perc)	Mennyiség (%)
30	5-25
60	25-45
120	50-70
180	65-80
240	70-90
300	75-95
360	80-90
420	85-95
480	85-95

Az első komponens egy további kiviteli alakjában a hatóanyagot pelletekbe, például extrudált pelletekbe foglaljuk, amelyet egy diffúziós bevonattal láthatunk el az előzőekben leírt módon. A pelletek a hatóanyagot, például a rivasztigmint ugyanolyan formában tartalmazhatják, mint a részecskék. A pelletek emellett kötőanyagokat, például a fentebb említetteket, és hígítóanyagként kalcium-szulfátot, kalcium-foszfátot, laktózt, mannitot vagy szacharózt is magukban foglalhatnak.

Az első komponens ebben a specifikus kiviteli alakban például a következő hatóanyag-, például rivasztigmin-leadási jellem-



zók közül egyet vagy többet, például mindegyiket mutathatja vízben vagy mesterséges gyomornedvben (például 0,1 n sósavban):

Idő (perc	Mennyiség (%)
30	1-40
60	10-60
120	40-80
180	60-90
240	65-95
300	70-99
360	75-99
420	>80

Előnyösen például a következő hatóanyag-leadási jellemzőkkel rendelkezhet:

Idő (perc	Mennyiség (%)
30	1-8
60	15-25
120	45-70
180	75-90
240	92-95
300	95-98
360	97-99
420	>99

A jelen találmány kiterjed olyan szabályozott hatóanyag-leadású orális gyógyászati készítményre is, amely a rivasztigmin



terápiásan hatásos mennyiségét gyógyászatilag elfogadható excipiensekkel együtt tartalmazza első komponensként (a továbbiakban az ilyen készítményre mint jelen találmány szerinti gyógyászati készítményekre is utalunk).

A jelen találmány olyan szabályozott hatóanyag-leadású orális gyógyászati készítményre is vonatkozik, amely a rivasztigmin terápiásan hatásos dózisát tartalmazza, ahol a rivasztigmin 50-95 %-a, például 50-80 %-a, 60-90 %-a, 70-95 %-a szabadul fel vízben vagy testnedvben, például mesterséges gyomornedvben 3 órán belül (a továbbiakban az ilyen készítményre mint a jelen találmány szerinti gyógyászati készítményekre is utalunk).

A második komponens készési idejét pontosan meghatározhatjuk például

- a magban levő vízzoldható excipiensek típusával és mennyiségével
- a második komponensen levő filmbevonatok vízáteresztő képességével és számával
- a film mechanikai szilárdságával, azaz elaszticitásával és szakítási szilárdságával
- a magba foglalt duzzadó excipiens típusával és mennyiségével.

A második komponens alkalmasan egy féligáteresztő membránnal lehet bevonva, amely lehetővé teszi a víz áthaladását (gasztro-intesztinális folyadékban) a magba, és gátolja a feloldódott hatóanyagnak a magból való eltávozását.

A víz a féligáteresztő membránon olyan sebességgel szívódik át, amely a membrán összetételével szabályozható. A víz, amely behatolt a magba, a hatóanyagot, legalábbis részben, feloldja.



Ily módon ozmózisnyomás alakul ki. Minél nagyobb a nyomás, annál több molekula vagy ion megy oldatba, amíg normális körülmények között telített oldat képződik.

Az egyik kiviteli alakban a víz vagy folyadék behatolásakor az ozmózis nyomást, amely következményként szintén megindítja a duzzadó excipiens duzzadását, a hatóanyag maga, például a rivasztigmin is kialakíthatja. Egy vízoldható hordozót azonban foglalhatunk a második komponensbe a szükséges ozmózisnyomás kialakítására. Ilyen módon a második komponens működési elvének a megindításához szükséges ozmózisnyomás olyan módon érhető el, hogy a testnedv, amely az ozmózis-gradiens kiegyensúlyozására belép, megindítja a duzzadó excipiens (szétesést elősegítő anyag) kívánt duzzadását, és egy bizonyos késési idő eltelte után a filmbevonat felszakadása vagy törése lehetővé teszi a hatóanyag felszabadulását. Ha adott esetben vízoldható hordozót adunk a tablettamaghoz, a második komponenst szinte pH-tól független formában, azaz a hidrogénionok és hidroxilionok koncentrációjától független és/vagy más ionoktól, például foszfátionoktól és például az emésztőtraktusban jelenlevő enzimektől is független formában állíthatjuk elő.

Alkalmas féligáteresztő membránok a filmréteghez az irodalomban, például a 3 916 899 és a 3 977 404 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismerttetettek, amelyek alkalmasak a víz (például testnedv) átengedésére, de nem alkalmasak az oldott hatóanyag átengedésére, és így megfelelőek az ozmózis kialakítására. Használhatunk például mesterségesen előállított membránokat, amelyek cellulóz-acetátból, cellulóz-triace-



tátból, agar-acetátból, amilóz-acetátból, cellulóz-acetát-etil-karbamátból, cellulóz-acetát-ftalátból, cellulóz-acetát-metil-karbamátból, cellulóz-acetát-szukcinátból, cellulóz-acetát-dimetilaminoacetátból, cellulóz-acetát-etil-karbonátból, cellulóz-acetát-klóracetátból, cellulóz-acetát-etil-oxalátból, cellulóz-acetát-metil-szulfonátból, cellulóz-acetát-butil-szulfonátból, cellulóz-éterből, cellulóz-acetát-propionátból, cellulóz-acetát-dietilaminoacetátból, cellulóz-acetát-oktátból, cellulóz-acetát-laurátból, metilcellulózból, cellulóz-acetát-p-toluolszulfonátból, hidroxilezett etilén-vinil-acetátból, cellulóz-acetát-buti-rátból és más cellulóz-acetát-származékokból állnak. További alkalmas féligáteresztő membránok a hidroxipropilmetilcellulóz és a polimer epoxidok, az alkilén-oxid és alkil-glicidil-éter kopolimerjei, a poliglikolok vagy politejsav-származékok és azok további származékai. Ezen túlmenően keverékeket, például vízben nem oldható akrilátokat, például etil-akrilát és metil-metakrilát kopolimert is használhatunk.

Általában minden féligáteresztő membrán, amely az irodalomból ismert és vízáteresztő tulajdonságú, használható a második komponenshez szükséges film előállítására.

A tabletták, például préselt tabletták, magrészecskék vagy pelletek filmmel, például egy megfelelő vastagságú féligáteresztő membránnal való bevonása fluidágyakban, bevonó edényekben vagy például tablettázó gépek alkalmazásával (szárazon bevont tabletták) történhet.

A második komponenst tartalmazhatja egy kapszula, például egy zselatin kapszula is, amely a hatóanyagot, például rivasz-



tígmint, egy duzzadó excipienst, adott esetben egy vízzoldható hordozót és más excipienseket, így kenőanyagokat és a nyújtott hatóanyag-leadáshoz szükséges szereket foglalhat magában por formában, és a kapszula van bevonva a féligáteresztő membránból készült filmmel.

A második komponens második bevonatának előállításához használható megfelelő filmek többek között azok, amelyek vízre vagy testnedvre nézve áteresztők vagy féligáteresztők, ilyenek például az irodalomban leírt nyújtott hatóanyag-leadásra megfelelő membránok. A második filmbevonatot az első filmbevonathoz hasonlóan vihetjük fel.

Egy előnyös második filmbevonat a második komponens esetében etilcellulózt, például Ethylcellulose Brand Aqualon® N10-et tartalmaz (amely a Dow Chemicals Company cégtől szerezhető be).

A második filmbevonatot például a megfelelő polimereket, például etilcellulózt és HPMC 5cps-t például 15:1-1:1, például 9:1-1:1, például 8:1-2:1, például 7:1-3:1 tömegarányban tartalmazó oldat permetezésével vihetjük fel. Egy másik megoldás szerint a második filmbevonatban a megfelelő polimereket, például az etilcellulózt és a HPMC-t 3:1-1:1, például 2:1-1:1, például 1,5-1:1 arányban alkalmazhatjuk.

Az etilcellulóz molekulatömege előnyösen 10 000 és 15 000 000, például 50 000 és 1 000 000, például 75 000 és 80 000 dalton közötti. A cellulóz szacharidegységenként előnyösen kb. 2-3 etoxi-csoporttal van helyettesítve. Etoxitartalma előnyösen 44-51 %.

A hidroxipropilmetilcellulóz viszkozitása előnyösen 1 és 10 cps, például 2 és 8 cps közötti, előnyösen 3 cps vagy 5 cps. A



molekulatömege előnyösen 10 000 - 1 5000 000 dalton, például 100 000 - 1 000 000, például 300 000 - 800 000 dalton. Előnyösen a cellulóz etil- és hidroxipropilcsoportokkal helyettesített.

Egy előnyös kiviteli alakban a második komponensre felvitt első és második bevonat tömegaránya 20:1 és 1:5, például 15:1 és 1:1, például 10:1 és 2:1 közötti.

A találmány egyik előnyös megvalósítási módjában a második komponensen a filmréteg vastagsága az 50 és 800 mikrométer (μm) közötti, például a 100 és 600 μm közötti tartományban lehet. Az egy filmmel bevont második komponens előnyös filmvastagsága 300 és 500 μm , például 350 és 400 μm közötti. A két filmréteggel bevont második komponens esetében az előnyös vastagság 100-300 μm , például 150-200 μm .

Az excipiensek és a hatóanyag természete és mennyisége a második komponensben (kivéve a felszakítandó filmbevonato(ka)t) az első komponensével azonos vagy attól eltérhet.

Alkalmas duzzadó excipiensek vagy szétesést elősegítő anyagok a második komponensben olyan közömbös anyagok lehetnek, amelyek vizes folyadékokkal érintkezve gyorsan duzzadnak, ilyenek például az alginsav és származékai, az agar-agar, a cellulóz, így a mikrokristályos vagy mikrofinom cellulóz, metilcellulóz, térhálós karboximetilcellulóz, karboximetilkeményítő, módosított keményítő, térhálós polivinilpirrolidon, kolloidális szilícium-dioxid, nagy molekulatömegű polimerek, amelyek etilén-oxidot tartalmaznak, bentonit, Veegum, montmorillonit, szárított citrus pulp, xilánok és kationos és anionos ioncserélők, például kolesztiraminok.



A második komponensben a duzzadás folyamatában az ozmózis kialakítására vagy megindítására használható további excipiensek a vízdoldható hordozók (ozmózist indukáló anyagok), például olyan anyagok, amelyek a gyomor- vagy bél nyálkahártyáját nem irritálják, ilyenek például a szervetlen vagy szerves sók, mint a nátrium-klorid, a nátrium-hidrogén-foszfát, a nátrium-nitrát és a nátrium-acetát, vagy olyan savak, mint a borkősav, citromsav és a borostyánkősav sói, is, valamint a cukrok, különösen a mannit, glükóz, fruktóz, laktóz és a különböző molekulatömegű dextrán vegyületek. A hordozó mennyisége a rivasztigmin alkalmazott mennyiségének a töredékétől a sokszorosáig változhat.

A második komponensben adott esetben alkalmazott további excipiensek kenőanyagok, így magnézium-sztearát, szilícium aerogél, talkum, sztearinsav, hidrogénezett ricinusolaj és polietilén-glikol (PEG) lehetnek.

A második komponenshez adott esetben még antioxidánsokat, például α -tokoferolt vagy butilezett hidroxitoluolt (BHT) adhatunk.

A második komponens filmbevonatába adott esetben a fentiekén túlmenően például pigmenteket, így színes vas-oxidokat vagy titán-dioxidot és/vagy ízesítő anyagokat, például édesítőszereket, így szacharint, nátrium-ciklamátot vagy cukrot foglalhatunk.

Egy előnyös második komponens például a következő alkotórészekből áll (tömeg%):

Mag

Rivasztigmin-hta	0,5-25 %
Nátrium-klorid	10-35 %
Avicel PH 102	5-25 %
PVPP-XL	20-70 %
α -Tokoferol	0,01-5 %
Aerosil 200	1-15 %
Magnézium-sztearát	0,1-5 %

Első bevonat

Cellulóz-acetát	1-20 %
HPMC	0,1-1 %

Második bevonat

Etilcellulóz	0,5-10 %
HPMC	0,1-2 %

A találmány a továbbiakban olyan készítményre is vonatkozik, amelyben egy mag két filmmel van bevonva, az első, a belső film a vízre vagy a testnedvekre nézve féligáteresztő, amelyet közvetlenül a magra viszünk fel, és cellulóz-acetátot, például cellulóz-acetát E320-t vagy 398-10-et tartalmaz, a második, a külső film vízre vagy testnedvekre nézve áteresztő, és etilcellulóz-ból, például etilcellulóz N10-ből áll.

Az említett magok, amelyek a hatóanyagot, például a rivasztigmint és az excipienseket tartalmazzák, például préselt tabletták, kapszulák és pelletek lehetnek, amelyek a gyógyszerkészítésben szokásosak és ismert eljárásokkal előállíthatók. A



tabletta-anyagot például úgy készíthetjük, hogy a hatóanyagokat, a szétesést elősegítő anyagokat és az adott esetben jelenlevő további excipienseket, így hordozókat, kenőanyagokat és kívánt esetben a nyújtott hatóanyag-leadáshoz szükséges excipienseket összekeverjük. A préselt tablettákat és pelleteket ezután például tablettázógépek alkalmazásával állíthatjuk elő, amelyek a ke-
rek és rúdalakú préselt tabletták és pelletek előállítására is-
mertek, és a kapszulákat pedig ismert kapszulatöltő gépekkel
tölthetjük meg.

A nyújtott hatóanyag-leadást biztosító excipiensek közül olyanokat alkalmazhatunk külön-külön vagy keverék formájában, amelyek lényegében vízben nem oldódnak, ilyenek például a lipidek, többek között a zsíralkoholok, például a cetil-alkohol, sztearil-alkohol és a cetosztearil-alkohol; a gliceridek, például a glicerín-monosztearát vagy a növényi olajok mono-, di- és trigliceridjeinek a keveréke; a hidrogénezett olajok, például a hidrogénezett ricinusolaj vagy a hidrogénezett gyapotmagolaj; a viaszok, például a méhviasz vagy a karnaubaviasz; a szilárd szénhidrogének, például a paraffin vagy az ásványi viaszok; zsírsavak, például a sztearinsav; bizonyos cellulózszármazékok, például az etilcellulóz vagy acetil-cellulóz; a polimerek vagy kopolimerek, például a polialkilének, mint a polietilén, a polivinilvegyületek, például a polivinilklorid vagy a polivinilacetát, valamint a vinil-klorid/vinil-acetát kopolimerek, és a krontonsav vagy akrilát és metakrilát polimerek vagy kopolimerek, például az etil-akrilát és a metil-metakrilát kopolimerjei.



A kívánt hatás eléréséhez a szakember az előzőekben ismertettektől eltérő excipienceket is használhat. A megfelelő excipiencekre vonatkozó kiterjedt irodalomra, különösen a Fiedler "Lexicon der Hilfstoffe" (4. kiadás, ECV Aulendorf, 1996) és a "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (szerk. Wade és Weller, 1994) című munkákra hivatkozunk, amelyek tartalma utalás formájában a jelen leírás részét képezi.

Amint azt már korábban megállapítottuk, a különböző időben történő hatóanyag-leadást a második komponenst bevonó filmréteg összetételével és a rétegvastagságával, a mechanikai szilárdságával és elaszticitásával és adott esetben a duzzadó vagy szét-esést elősegítő anyag mennyiségével és duzzadási tulajdonságával pontosan szabályozhatjuk.

A második komponens, például amely egy filmréteggel van bevonva, a találmány szerint a következők közül egy vagy több, például mindegyik hatóanyag-leadási jellemzőt mutathatja vízben:

Idő (perc)	Mennyiség (%)
0	0-1
120	0-1
180	0-1
240	0-85
300	0-97
360	>99,5



A második komponens, például amely két filmréteggel van bevonva, a találmány szerint a következők közül egy vagy több, például mindegyik hatóanyag-leadási jellemzőt mutathatja vízben:

Idő (perc)	Mennyiség (%)
0	0-1
120	0-1
180	0-1
240	0-85
300	0-97
360	0-99,5
420	0-100
480	70-100
540	75-100
600	85-100
660	99-100
720	>50

A felszakadási idő 30 percen belül a második komponensben levő hatóanyag 85 %-ának vagy többnek, például 90 %-ának a felszabadulásához vezethet.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény előnyösen 0,5-25 tömeg%, például 1-10 tömeg%, például 2-5 tömeg% rivasztigmint tartalmaz a teljes készítményre vonatkoztatva.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a készítménybe foglalt adott szernek az ismert indikációira használhatók.

Az adagolandó hatóanyag dózisok és a készítmény pontos mennyisége számos tényezőtől, például a kezelendő állapottól, a ke-



zelés kívánt időtartalmától és a hatóanyag-leadás sebességétől függ.

A hatóanyag szükséges mennyiségét és annak leadási sebességét ismert *in vitro* vagy *in vivo* technikákkal vizsgálhatjuk, meghatározva, hogy milyen hosszú ideig marad az adott hatóanyag koncentrációja a vérplazmában a terápiás hatás kifejtéséhez elfogadható szinten.

A rivasztigmin dózisok például 1 mg és 12 mg/nap között változnak egy 70-75 kg testtömegű emlős, például ember esetében, és standard állat-modellekben alkalmazhatók. A rivasztigmin elviselhetőségének meglepő mértékű növekedését figyelhetjük meg a találmány szerinti készítményekben standard állat-kísérletekben és klinikai vizsgálatokban.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket például orálisan napi egy alkalommal adagoljuk, ha két hatóanyag dózis van benne, és napi két alkalommal, ha egy második hatóanyag dózisa van benne jelen.

A jelen találmány a továbbiakban egy hatóanyag, például rivasztigmin, és a fentebb meghatározott excipiensek alkalmazására vonatkozik például a mérsékelten súlyos Alzheimer-típusú demenciától szenvedő betegek napi egyszeri kezelésére alkalmas orális gyógyászati készítmény előállítására.

A következő nem-korlátozó példákban a találmányt részletebben ismertetjük. Amennyiben másként nem határozzuk meg, a részek tömegrészek. A hőmérsékleti értékeket Celsius-fokokban adjuk meg.



Az első komponens előállítása

Az első komponenszt hagyományos módon, az alkotórészek keverésével állíthatjuk elő. A következőkben az első komponens specifikus formáira adunk példákat, amelyek a bennük levő hatóanyag különféle felszabadulási profilját teszik lehetővé.

1. példa

Első komponens mátrix tabletta formájában

A kapott keverék lehet por formában, amelyet hagyományos tablettázó gépekkel például $13,78 \times 10^3$ kPa - $110,24 \times 10^3$ kPa nyomáson tablettákká préselünk.

A) Granulátum előállítása

Alkotórészek:

- rivasztigmin, például hta
- mikrokristályos cellulóz, például finom por
- tisztított víz a hatóanyag feloldására

A rivasztigmin-hta-t a teljes granulátum tömegére számított 10-20 %, például 16,3 tömeg% tisztított vízben oldjuk, és az oldatot kitisztulásig keverjük. Ehhez keresztrudas keverőt használhatunk például 150-200, például 180 percenkénti fordulatszámmal, például 15 percig.

A mikrokristályos cellulóz finom port manuális vagy vibrációs szitán, amely szűrővel van ellátva, lyukbőssége például 1600 mikrométer és szitahuzal-átmérője például 500 mikrométer, egy edénybe, például egy Collette Gral® 10 nagynyírású keverőbe szitáljuk.



A keverőt I fokozatra és a vágókést I fokozatra beállítva a port a nagynyírású keverőben nedvesen granuláljuk a vizes hatóanyag-oldattal (granuláló folyadék), amelyet 0,5-1 liter/perc, például 0,75 liter/perc sebességgel adagolunk.

Az oldóedényt (amelyet a granuláló folyadék előállítására használtunk) a tisztított vízzel átöblítjük, és az öblítő folyadékot 0,5 liter/perc, például 0,75 liter/perc sebességgel a keverékhez adjuk a keverőt és a vágókést I fokozaton működtetve.

Ezután a vágókést a II fokozatra állítjuk és megközelítőleg 1 perces keverést végzünk. A granulálást leállítjuk, és a Collette Gral® edény falát letisztítjuk. A nedves granulátumot még egy percre keverjük, miközben a keverő I fokozatra, és a vágókés II fokozatra van állítva.

Ezután a nedves granulátumot megszáritjuk, például úgy, hogy a nagynyírású keverőből egy fluidágyas szárítóedénybe visszük át és 40-60°C-os például 50°C-os levegőt vezetünk bele, amíg a LOD érték (száritási veszteség) a 2,5-5,0 %-ot el nem éri (ami egy megközelítőleg 31°C-on száritott terméknek felel meg).

A száritott granulátumot ezután összetörjük, például egy szitával ellátott oszcillátoron engedjük keresztül (például amelynek a lyukbősege 800 mikrométer és szitahuzal-átmérője 320 mikrométer) egy szabadonejtő keverő (például Turbula® T10A) tartályába.

B) A tablettakeverék előállítása

Alkotórészek

- hidroxipropilmetilcellulóz K100M
- mikrokristályos cellulóz, például szemcsés por



- nagydiszperzitású szilícium-dioxid

A mikrokristályos cellulóz (MCC) szemcsés port, a hidroxipropilmetilcellulózt és a nagydiszperzitású szilícium-dioxidot egy műanyag zsákban vagy egy szabadonejtő keverőben megközelítőleg két percig előkeverhetjük. A szilícium-dioxidot a HPMC-be és MCC-be diszpergálhatjuk, hogy a következő szitálási lépés alatt a proleválasztást csökkentsük.

Az előkeveréket egy szitán (vagy vibrációs szitán) átengedve szitáljuk, amelynek a lyukbőssége például 800 mikrométer és szitahuzal-átmérője 320 mikrométer lehet.

A száraz előkeveréket egy szabadonejtő keverő (például Turbula® T10A) tartályába visszük át és a granulátummal 100 fordulat eléréséig, például 5 percig 20 fordulat/perc sebességgel keverjük.

A magnézium-sztearátot műanyagzsákban a száraz előkeverék kb. 10 tömegrészével manuálisan vagy egy szabadonejtő keverőben kb. 2 percig keverjük. A magnézium-sztearátot diszpergálhatjuk, hogy a következő szitálási lépés után az újra-agglomerálódást megakadályozzuk.

Az előkeveréket például egy szitán (vagy vibrációs szitán) átengedve manuálisan szitálhatjuk. Az alkalmazott lyukbősség például 800 mikrométer és szitahuzal-átmérő 320 mikrométer lehet.

A magnézium-sztearátot tartalmazó előkeveréket például egy szabadonejtő keverő (például Turbula® T10A) tartályába visszük át, amely az előkeverék fennmaradó részét tartalmazza, és a teljes tablettakeveréket 100 fordulat eléréséig, például 20 fordulat/perc sebességgel 5 percig keverjük.



C) Tablettázás

A tablettákat préseléssel, például egy excentrikus, egyetlen nyomófejes tablettázógépen (például Comprex® típusún) vagy egy forgó tablettaprésen (például Betapress®, Korsch® PH250) állítjuk elő például 6 mm-es nyomófejek (kerek, konvex, ferde élű) alkalmazásával.

Az első komponensre nem-korlátozó példákat, amelyeket a fentebb ismertetett eljárással állíthatunk elő, a következő táblázatban adunk meg:

A készítmény száma	1	2	3
rivasztigmin-hta (mg)	7,2	7,2	7,2
mikrokristályos cellulóz finom por (mg)	25,95	25,95	25,95
hidroxipropilmetilcellulóz K100M (mg)	18,75	22,50	30,05
mikrokristályos cellulóz szemcsés por (mg)	22,35	18,60	11,05
magnézium-sztearát (mg)	0,375	0,375	0,375
szilícium-dioxid nagy disperzitású (mg)	0,375	0,375	0,375
Össztömeg	75 mg	75 mg	75 mg

Az 1., 2. és 3. számú készítmény vízben való oldás után a következő hatóanyag-leadási profilt mutatja:



1. készítmény:

Idő (perc)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Hatóanyag- leadás (%)	29,3	42,6	60,5	73,3	82,6	89,4	93,5	96,4	97,8

2. készítmény:

Idő (perc)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Hatóanyag- leadás (%)	33	51,9	72,6	84,5	92,3	96,8	98,9	99,9	100

3. készítmény:

Idő (perc)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Hatóanyag- leadás (%)	32,1	46	64,3	77,6	85,5	91,7	95,1	97,2	97,8

2. példa

Első komponens bevont részecskék formájában

A film-oldatok előállítására az előíratot a későbbiekben adjuk meg. Egy nem-korlátozó példa, amelyet ezen előirattal összhangban kaptunk, szemlélteti a találmányt.

A) Alkotórészek

A film-oldatok előállításához használt alkotórészek a következők:



Alkotórész	Megjegyzés	Szállító
Rivasztigmin-hta	rivasztigmin- hidrogén-tartarát	Novartis
Mikroméretű ré- szecskék	cukorgömbök 0,85- 1,0 mm (USP)	H.G.Werner
HPM-cellulóz 3	hidroxipropil- metilcellulóz 3 cps	Shin-Etsu Chemicals Co. Ltd.
Etilcellulóz N10	etilcellulóz N10	Dow Chemicals Company
HPM-cellulóz 5	Hidroxipropilmetil cellulóz 5 cps	Dow Chemicals Company
Aerosil 200	szilícium-dioxid nagydiszperzitású	Degussa AG
Magnézium-sztearát	-	FACI SRL
Kemény zselatin kapszulák	3-as méret, sap- ka+test: élénksár- ga opak, CONISNAP 6 dimple	Capsulgel N.V.

B) Film-oldatok előállítása

A % az előállított oldat tömegére vonatkozik (qsp. tisztított víz az 1., 2. és 3-ra)

1. 5 %-os vizes HPMC-oldat előállítása

A HPMC 3 cps-t tisztított vízben egy rozsdamentes acél edényben diszpergáljuk megközelítőleg 2 percig, 500 fordulat/perc se-



bességgel keresztrudas keverővel végzett keverés mellett. Az oldatot kitisztulásig (kb. 30 percig) 250 fordulat/perc sebességgel keverjük. A képződött oldatot egy rozsdamentes acéledényben 12 órán át állni hagyjuk.

2. A vizes rivasztigmin/HPMC film-oldat előállítása

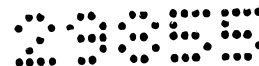
15-25 % rivasztigmin-hta-t 3-5 %-os HPMC-oldatban keverés közben oldunk (rivasztigmin/HPMC-oldat). A kapott oldatot kitisztulásig (megközelítőleg 15 percig) egy rozsdamentes edényben 250 fordulat/perc sebességgel keresztrudas keverővel keverjük. Ezután a rivasztigmin/HPMC-oldatban egy rozsdamentes acél edényben 1-3 % szilícium-dioxidot diszpergálunk 250 fordulat/perc sebességgel keresztrudas keverővel végzett keverés közben. A képződött oldatot megközelítőleg 10 percig keverjük. Szükséges esetben a szilícium-dioxidot 2 rész rivasztigmin/HPMC-oldatban egy dörzsmozsárban mozsártörő segítségével diszpergálhatjuk a maradéknak az oldathoz való adása előtt.

3. Vizes HPMC-film-oldat előállítása

1,5-3 % szilícium-dioxidot 3-7 %-os HPMC-3 cps-oldatban diszpergálunk egy rozsdamentes edényben 250 fordulat/perc sebességgel keresztrudas keverővel végzett keverés közben. Az oldatot megközelítőleg 10 percig keverjük. Szükséges esetben a szilícium-dioxidot 2 rész rivasztigmin/HPMC-oldatban dörzsmozsárban, mozsártörő segítségével diszpergáljuk a maradéknak az oldathoz való adása előtt.

4. A szerves oldószer előállítása

94 tömeg%-os etanolt és acetont elegyítünk (az arányokat ld. az 5. szakaszban) megközelítőleg 2 perc alatt egy rozsdamentes



acéltartályban 250 fordulat/perc sebességgel keresztrudas keverővel végzett keverés közben.

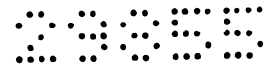
5. A szerves polimer film-oldat előállítása

5-10 % etilcellulóz N10-t és 0,5-2 % HPMC 5 cps-t egy rozsdamentes acél edényben szerves oldószerben (45-65 % aceton és 35-45 % 94 %-os etanol elegyében) diszpergálunk, miközben az elegyet kb. 1 percig 500 fordulat/perc sebességgel keresztrudas keverővel keverjük, majd az oldatot kitisztulásáig, megközelítőleg 30 percig 250 fordulat/perc sebességgel keverjük a rozsdamentes edényben. Ezután az oldatot 12 órán át állni hagyjuk.

C) Bevonás

1. Vizes bevonás

Egy Glatt WST 5 típusú fluidágyas szárító (sarzsméret: megközelítőleg 1,5 kg) bemenő levegő-hőmérsékletét a szükséges értékre (60 °C-ra), és a permetezési sebességet 15 g/perc értékre (nyomás: 2,5 bar) állítjuk be egy szilikoncsöves (belső átmérő 4,0 mm) perisztaltikus pumpa segítségével. A Wurster oszlopot (15,24 cm), amely az alaplap közepén egy (1,0-1,2 mm átmérőjű) biner permetezőfúvókát tartalmaz, amely fúvóka a levegőárammal párhuzamosan permetez, 45°C-ra előmelegítjük. A mikroméretű részecskéket (non-pareilles) bemérjük, és a levegőreteszt arra a légáramra állítjuk be, amely a mikroméretű részecskék gyenge fluidizációjához szükséges (a bevezetett levegő mennyisége megközelítőleg 325 m³/óra). A rivasztigmin/HPMC-oldatot az A) lépésből ezután közvetlenül bepermetezzük a nem rozsdamentes edénybe a mikroméretű részecskék kopásának minimalizálása érdekében. A termék hőmérséklet megközelítőleg 45°C.



Ezután a rozsdamentes acél edényt és a szilikoncsövet a HPMC-3-cps-oldattal (megközelítőleg 25 g) átöblítjük. A védőbevonathoz a vizes HPMC-oldatot (először az öblítőfolyadékot; ezután a HPMC-oldat maradékát) permetezzük. A rozsdamentes acél-edényt és a szilikoncsövet ezután megközelítőleg 25 g tisztított vízzel öblítjük, és ezt követően az öblítővizet permetezzük.

2. Szerves bevonat

Egy Glatt WST 5 típusú fluidágyas szárító-készülék (sarzs-méret: megközelítőleg 1,5 kg) bemenő levegő-hőmérsékletét 50°C-ra, és a permetezési sebességet szilikoncsöves (belső átmérő 4,0 mm) perisztaltikus pumpa segítségével 25 g/perc-re (nyomás: 2,5 bar) állítjuk be. 15,24 cm-es Wurster-oszlopot használunk, amely az alaplap közepén egy biner permetezőfúvókával van ellátva, amely fúvóka a levegőárammal párhuzamosan permetez. A szerves oldószert permetezve eltávolítjuk a csőrendszerből és a fúvókából a tisztított víz maradékát a csőben az etilcellulóz kristályosodásának (szerves polimer film-oldat) megakadályozására. A termék hőmérséklet megközelítőleg 40°C.

Ezután a szerves polimerfilm-oldatot permetezzük. A rozsdamentes edényt és a szilikoncsöveket megközelítőleg 50 g szerves oldószerral, azaz etanol/aceton eleggyel átöblítjük, és az öblítőfolyadékot permetezzük. A bevont mikrométerű részecskéket 50°C-os bemenő levegőhőmérséklet mellett szárítjuk, amíg a termék hőmérséklete 2°C-kal meg nem emelkedik.

A bevont mikrométerű részecskéket ezután manuálisan egy Waldner tálcás szárítóban (a bemenő levegő hőmérséklete: 30°C) 6 órán át szárítjuk a szerves oldószert maradványának a bevonatból



való eltávolítására, majd a terméket egy 1250 mm-es lyukbőségű és 400 mm-es szitahuzal-átmérőjű szitán engedjük át az agglomerátumok eltávolítására.

3. A kapszulába töltendő keverék előállítása

Magnézium-sztearátot manuálisan egy 800 mm lyukbőségű és 320 mm-es szitahuzal-átmérőjű szitán átengedünk. A szitált magnézium-sztearátot ezután a bevont pelletekkel egy szabadonejtő keverőben (Turbula 10I) keverjük 20 fordulatszám/perc sebességgel 5 percig, azaz 100 fordulat eléréséig.

4. A kapszulák töltése

A kapszulába töltendő keveréket automata kapszulatöltő gép (Zanasi® LZ 5) alkalmazásával üres kemény zselatinkapszulákba (CONI-SNAP® 6 dimple, 3-as méret) töltjük. A nominális töltőtömeg a fentebb említett.

Az eljárás paraméterei a következők:

sebesség: 3000 HK/óra

adagoló/dugattyú:

- méret #4

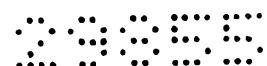
- magasság: 12-14 mm

vákuum: 0,7 bar

etetőgarat: nincs

D) 4,5 mg Exelon MR BID-et tartalmazó HKP készítmény előállítása

A készítményt a fentebb leírt eljárással állítjuk elő. Az alkotórészeket a következő táblázatban adjuk meg:



Fázis	Alkotórész	Tömeg (mg)	Tömeg (mg)
vizes ható- anyag/polimer ol- dat ^{1,3} (hatóanyag-töltet)	rivasztigmin-hta	7,20	7,20
	hidroxipropil- metilcellulóz 3 cps	1,50	1,50
	szilícium-dioxid, nagy- diszperzitású	0,75	0,75
	tisztított víz	28,50	28,50
vizes polimer- oldat ^{1,3} (védő- bevonat)	hidroxipropil- metilcellulóz 3 cps	1,50	1,50
	szilícium-dioxid, nagy- diszperzitású	0,75	0,75
	tisztított víz	28,50	28,50
szerves polimer- oldat ^{2,3} (diffúziós- bevonat)	etilcellulóz N10	4,05	7,35
	hidroxipropilmetil- cellulóz 5 cps	0,45	3,15
	etanol 94 %	16,20	37,80
	(tömeg/tömeg)		
	aceton	24,30	56,70

¹ 5 %-os HPMC-oldat

² 10 %-os polimer/oldat/szerves oldószer (60 % aceton, 40 %
94 tömeg%-os etanol)

³ 5 % felesleg (permetezési veszteség)

4,5 mg-os Exelon MR BID HKP kapszula készítmény

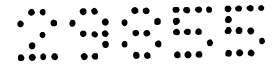
A teljes film mennyisége (a 150 mg elméleti kapszula-tartalom
%-ában): 3,0

Diffúziós bevonat (etil-cellulóz: hidroxipropilmetilcel-
lulóz):

90:10 70:30



Fázis	Alkotórész	i)	ii)
Mag	mikroméretű részecskék (non-pareilles) (placebo)	134,40	129,15
1. bevonat (hatóanyagtól tet)	rivasztigmin-hta	7,20	7,20
	hidroxipropilmetilcellulóz	1,50	1,50
	3 cps szilícium-dioxid, nagy- diszperzitású	0,75	0,75
2. bevonat (védőbevonat)	hidroxipropilmetilcellulóz	1,50	1,50
	3 cps	0,75	0,75
	szilícium-dioxid, nagy- diszperzitású		
3. bevonat (diffúziós bevonat)	etilcellulóz N10	4,05	7,35
	hidroxipropil- metilcellulóz 5 cps	0,45	3,15
kenőanyag	magnézium-sztearát	0,15	0,15
A töltet tel- jes tömege		150,75	151,50
Kapszula	CONISNAP 3-as méret	49,0	49,00
Összesen (mg)		199,5	200,50



A következő hatóanyag-leadási profilt kapjuk:

Idő (perc) 30 60 120 180 240 300 360 420 480

Hatóanyag-

leadás %

0,1 n HCl

-ben) i) 32,5 55,1 76,4 84,1 88,0 90,60 92,4 93,8 94,9

ii) 15,5 36,3 61,2 72,9 79,7 83,4 86,5 89,1 90,6

E) Dózis-nagyságok

Mindegyik dózisz nagyságra ugyanazt a bevont mikrométerű részecskét (non-pareilles) (ugyanazzal a hatóanyag-töltettel) használjuk. A különböző dózisz nagyságokat (1,5 mg - 9 mg) a kapszula töltőtömegének a változtatásával kapjuk az alábbi táblázatban körvonalazott módon.

Dózis	A kapszula töltet tömege (kb.)	A kapszula mérete
1,5 mg	50 mg	4
3,0 mg	100 mg	3
4,5 mg	150 mg	3
6,0 mg	200 mg	2
9,0 mg	300 mg	2

A 6,0 mg, a 3,0 mg és az 1,5 mg nagyságú dózisokhoz szükséges esetben placebo mikrométerű részecskéket (nonpareilles) adhatunk a kapszula töltési mértékének optimalizálására.



3. példa

Első komponens bevont pelletek alakjában

A) alkotórészek:

- Rivasztigmin-hidrogén-tartarát
- Mikrokrisztályos cellulóz Avicel® PH-101 (FMC Corporation, Philadelphia, USA)
- Laktóz 200 mesh (DMV, Vehgel, Netherlands)
- Etilcellulóz N10 (Dow Chemicals Company, USA)
- Hidroxipropilmetilcellulóz 5 cps (Dow Chemicals Company, USA)
- Magnézium-sztearát
- Kemény zselatin kapszulák: 3-as méret, tető+test, élénksárga opak, CONISNAP® 6 dimple (Capsulgel N.V.).

Az alkotórészek alkalmazandó mennyiségét az előíratban vagy a G) szakaszban adjuk meg.

B) Hatóanyag- és film-oldatok előállítása

Az 1., 2. és 3. alatt említett % az előállított oldat tömegére vonatkozik:

1. Vizes rivasztigmin-oldat előállítása

A rivasztigmint vízben, például egy rozsdamentes acél edényben keverés közben oldjuk, és az oldatot kitisztulásig megközeleltőleg 15 percig 250 fordulat/perc sebességgel, például egy keresztrudas keverővel keverjük. A víz mennyisége a száraz mag tömegére vonatkoztatva, amelyet a későbbiekben leírt módon állítunk elő, kb. 39 %.



2. A szerves oldószer előállítása

40 % 94 tömeg%-os etanolt és 60 % acetont elegyítünk egy rozsdamentes acéledényben kb. 2 percig tartó, 250 fordulat/perc sebességgel és keresztrudas keverővel végzett keverés közben.

3. A szerves polimerfilm-oldat előállítása

8 % etilcellulóz N10-et és 2 % HPMC 5 cps-t egy rozsdamentes acéledényben 90 % szerves oldószerben diszpergálunk megközelítőleg 1 percig tartó, 500 fordulat/perc sebességgel, keresztrudas keverővel végzett keverés közben. Az oldatot kitisztulásig kb. 30 percig 250 fordulat/perc sebességgel keverjük például egy rozsdamentes acél edényben. Az oldatot 12 órán át állni hagyjuk.

C) A pelletek előállítása

Laktózt és Avicel®-t egy 10 vagy 25 literes Collette Gral® típusú készülékbe töltünk, és 2 percig, a tisztítókést és a vágókést lassú fokozaton működtetve keverünk. A rivasztigmin-oldatot az Avicel® és laktóz Collette Gral® készülékben levő keverékéhez adjuk a tisztítókést lassú fokozaton működtetve (a vágókést kikapcsolva). Miután a hatóanyag-oldatot a Collette Gral® készülékbe pumpáltuk, további vizet adunk ugyanahhoz a tartályhoz öblítés céljából. A hozzáadott víz mennyisége a mag száraz tömegére vonatkoztatva 18,5 %. Ezt a további vizet a fenti keverékhez pumpáljuk a tisztítókést lassú fokozaton működtetve (a vágókést kikapcsolva).

A fenti keveréket a Collette Gral® készülékben 15 percig granuláljuk (a tisztítókés lassú fokozaton, a vágókés kikapcsolva). A gépet 5 percenként leállítjuk, és az edény faláról az anyagot lekaparjuk. A vágókést az utolsó 2-3 percre bekapcsoljuk



és lassú sebességgel működtetjük. A fenti nedves masszát vékony szálakká extrudáljuk (paraméterek; ikercsigás Gabler® extruder, szitaméret: 1 mm, csigasebesség: 50 fordulat/perc, adagológép pozíciója: 1,8, a massa nyomása: 10 bar).

Az extrudált masszát gömbszemcséssé, azaz pelletekké alakítjuk 3 kg-os adagokban (paraméterek: Wyss Phamex® típusú gömbölyítő készülék, töltet 3 kg, forgási sebesség: 870 fordulat/perc, a gömbölyítés ideje: 6 perc).

A nedves pelleteket szárítjuk [paraméterek: Aeromatic® fluidágyas szárító, a bemenő levegő hőmérséklete: 60°C, a kimenő hőmérséklet: 47-49°C, szárítás 2,5-3,0 % LOD-ig (szárítási veszteségig)]. A szárított pelleteket manuálisan szitáljuk az agglomerátumok kizárására. A szitán átmenő összes anyagot összegyűjtjük a bevonáshoz (szitaméret: 1600 mikrométer).

D) Bevonat

1. Szerves bevonat

Egy Glatt® WST 5 típusú fluidágyas szárítóban (sarzsméret: megközelítőleg 1,5 kg) beállítjuk a bemenő levegő hőmérsékletét 50°C-ra (325 m³/óra) és a permetező sebességet 25 g/perc-re (nyomás: 2,5 bar) a szilikoncsöves (belső átmérő 4,0 mm) perisztaltikus pumpa segítségével. 15,2 cm-es Wurster oszlopot használunk, amelynek az alaplap közepén egy (1,0-1,2 mm átmérőjű) biner permetezőfúvókája van, amely a levegőárammal párhuzamosan permetez. A szerves oldószert permetezzük a tisztított víz maradékának a csőrendszerből és a fúvókákból való eltávolítására, hogy megakadályozzuk az etilcellulóznak (szerves polimerfilm-



oldat) a csövekben való kristályosodását. A termék hőmérséklete megközelítőleg 40°C.

Ezután a szerves polimerfilm-oldatot permetezzük. A rozsdamentes acél edényt és a szilikoncsöveket megközelítőleg 50 g szerves oldószerkeleggyel, azaz etanol/aceton eleggyel utánaöblítjük, és az öblítőfolyadékot permetezzük. A bevont pelleteket 50°C hőmérsékletű bemenő levegővel addig szárítjuk, amíg a termék hőmérséklete 2°C-kal nem emelkedik.

A bevont pelleteket manuálisan egy Waldner® HW 15/1N típusú tálcás szárítóban (a bemenő levegő hőmérséklete 30°C) 6 órán át szárítjuk a bevonatból a szerves oldószer maradékának eltávolítására, majd egy szitán (lyukbőség 1600 mikrométer, szitahuzal-átmérő 400 mikrométer) átengedjük az agglomerátumok eltávolítására.

E) A kapszulába töltendő keverék előállítása

Magnézium-sztearátot átengedünk egy 800 mikrométer lyukbőségű és 320 mikrométer szitahuzal-átmérőjű szitán. A szitált magnézium-sztearátot ezután a bevont pelletekkel egy szabadonejtő keverőben (Tubular®101) 20 fordulat/perc sebességgel 5 percig, azaz 100 fordulat eléréséig keverjük.

F) A kapszula töltése

A kapszulába töltendő keveréket egy automata kapszulatöltő gépen (Zanasi® LZ5) üres kemény zselatinkapszulákba (CONI-SNAP® 6 dimple, 3-as méret) töltjük. A nominális töltőtömeg a fenti (az eljárás paraméterei a következők: sebesség: 3000 HK/óra adagoló/dugattyú: méret #4 és magasság: 12-14 mm, vákuum: 0,7 bar, etetőgarat: nincs).



G) 4,5 mg-os Exelon MR BID HKP kapszula készítmény

A készítményt a fentebb leírt módon állítjuk elő.

A teljes film mennyisége(a 150 mg elméleti kapszula-tartalom %-ában): 3,0

Diffúziós bevonat (etil-cellulóz: hidroxipropilmetilcellulóz):
80:20

Fázis	Alkotórész	tömeg (mg)
Mag	rivasztigmin-hta	7,20
	laktóz 200 mesh	60,30
	mikrokristályos cellulóz	67,5
	(Avicel®)	
Diffúziós be- vonat	etilcellulóz N10	3,24
	hidroxipropil- metilcellulóz 5 cps	0,81
Kenőanyag	magnézium-sztearát	0,15
A töltet tel- jes tömege		139,20
Kapszula	CONISNAP® 3-as méret	49,0
Összesen (mg)		188,20

A következő hatóanyag-leadási profilt kapjuk:

Idő (perc)	30	60	120	180	240	300	360	420
Hatóanyag- leadás %								
0,1 n HCl -ben)	4,2	21,9	57,8	84,8	94,5	97,9	99,4	99,9



E) Dózis-nagyságok

Mindegyik dózisz nagyságra ugyanazt a pelletet, (ugyanazzal a hatóanyag-töltettel) használjuk. A különböző dózisz nagyságokat (1,5 mg - 9 mg) a kapszula töltőtömegének a változtatásával kapjuk az alábbi táblázatban körvonalazott módon.

Dózis	A kapszula töltet tömege	A kapszula mérete
1,5 mg	46,4 mg	4
3,0 mg	92,8 mg	3
4,5 mg	139,2 mg	3
6,0 mg	185,6 mg	2
9,0 mg	278,4 mg	2

A 6,0 mg, a 3,0 mg és az 1,5 mg nagyságú dózisokhoz szükséges esetben placebo pelleteket adhatunk a kapszula töltési mértékének optimalizálására.

A második komponens előállítás

A második komponens a szokásos módon, például a komponensek keverésével állíthatjuk elő, hogy olyan bevont részecskéket vagy pelleteket kapjunk, mint az első komponens esetében, és ezután egy vagy több filmréteget viszünk fel a fentebb leírt módon.

4. példa

Második komponens egy filmréteggel bevont mátrixtabletta alakjában



Egy második komponenst, amely 4,8 mg rivasztigmin-hta-t tartalmaz rivasztigminként a préselt magban, például préselt tabletában, egy alkalmas filmmel bevonunk. Ezt a rendszert, amely a rivasztigmint vizes folyadékba helyezve egy előre meghatározott idő eltelte után leadja, a következőképpen állíthatjuk elő.

A) A mag előállítás

5000 maghoz elegendő anyagot a következőképpen készítünk. 24 g rivasztigmin-hta-t 1000 g tisztított vízben feloldunk. Például egy Diosana® típusú keverő és granuláló gépbe 400 g Polyplasdone-t (térhálós polivinilpirrolidont) és 221 g nátrium-kloridot helyezünk. A keveréket 5 percig keverjük, majd lassan hozzáadjuk a rivasztigmin-hta-oldatot, és a keveréket nedvesen granuláljuk. A nedves masszát ezután egy 2 mm-es szitán átnyomjuk és fluidágyas szárítóban 60°C-on szárítjuk. Szárítás után a szemcséket egy 1 mm-es szitán átengedjük. A szemcséket lemérjük és megfelelő mennyiségű szilikagéllal, például Aerosil 200®-rel és mikrokristályos cellulózzal 20 percig keverjük egy Turbula® típusú keverőben, és a fentebb bemutatott magokká préseljük, amelyeknek egyenként 178 mg a tömege. Egy 8 mm-es konkáv nyomófejet ($R = 12$) használunk olyan tablettaprésben, például egy Kilian EKO® típusúban, melynek csak egy nyomófeje van.

B) Film-lakk előállítás

4000 préselt magot egy féligáteresztő filmmel (vagy membránnal) vonunk be fluidágyas eljárással levegőáramban, például egy Glatt-Wurtster készülékben, amely filmnek az összetétele a következő:

cellulóz-acetát, amely 32 %



acetilcsoportot tartalmaz	139,5 g
cellulóz-acetát, amely 39,8 %	
acetilcsoportot tartalmaz	145,5 g
hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC)	15,0 g
metilén-klorid	6750 g
metanol	750 g

A filmbevonatot (féligáteresztő membránbevonat) a fenti szerves lakkal visszük fel, amely 4 % szilárd filmalkotórészt tartalmaz metilén-klorid és metanol elegyében. A metilén-klorid/metanol elegyen kívül más oldószerkelegyeket, például acetont/alkohol/víz elegyet is használhatunk.

A magokat különböző vastagságú filmrétegekkel vonjuk, be, azaz ezeknek a rétegeknek a tömege eltérő, megközelítőleg 55 mg, 70 mg, 80 mg/mag vagy több, ahhoz, hogy 3-4, 5-6 vagy 7-8 órássátlag-időket kapjunk, majd a bevont magokat levegőáramban fluidágyas szárítóban 48 órán át 40°C-on szárítjuk.

C) Készítmények

1) Komponensek	Mennyiség/tabletta (mg)
Poliplasdone-XL vagy krosszpovidon	80,0
Kolloidális szilícium-dioxid	5,0
Nátrium-klorid	44,2
Rivasztigmin-hta	4,8
Polyplasdone-XL vagy krosszpovidon	20,0



Avicel PH 102	23,0
Magnézium-sztearát	1,0
Magtömeg	178,0
Cellulóz-acetát E320	25,52
Cellulóz-acetát 398-10	26,74
HPMC 603	2,74
Összes tömeg	233,0

2) Komponensek	Mennyiség/tabletta (mg)
Poliplasdone-XL vagy krosszpovidon	80,0
Kolloidális szilícium-dioxid	5,0
Nátrium-klorid	44,2
Rivasztigmin-hta	4,8
Polyplasdone-XL vagy krosszpovidon	20,0
Avicel PH 102	23,0
Magnézium-sztearát	1,0
Magtömeg	178,0
Cellulóz-acetát E320	32,48
Cellulóz-acetát 398-10	34,03
HPMC 603	3,49
Összes tömeg	248,0



D) A rivasztigmin felszabadulásának meghatározása

Filmbevonatú tablettákat, amelyeket fentebb leírtunk, és amelyek két eltérő vastagságú filmmel (eltérő tömegű filmmel) vannak bevonva, egy 200 ml ionmentesített (sótlanított), 37°C-os vizet tartalmazó főzőpohárba helyezünk, és a film (féligáteresztő membrán) széttöréséhez szükséges időt a két tablettára vonatkozóan meghatározzuk. A részletek az 1. és 2. táblázatban láthatók:

1. táblázat: hatóanyag-leadás DR (%) vízben, 50 rpm, filmvastagság: 55 mg

perc	1. cella	2. cella	3. cella	4. cella	5. cella	6. cella
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,8	0,7	0,9	0,9	0,7	0,7
150	0,7	0,8	0,7	0,7	0,6	0,7
180	0,7	0,8	0,7	0,7	0,6	0,7
210	53,4	1,4	0,9	0,7	46,9	0,6
240	64,0	64,4	67,0	0,7	57,5	0,7
300	76,6	81,7	89,5	69,8	69,7	82,1
360	83,1	92,2	94,5	77,7	78,4	86,8



2. táblázat: hatóanyag-leadás DR (%) vízben, 50 rpm, filmvastagság: 70 mg

perc	1. cella	2. cella	3. cella	4. cella	5. cella	6. cella
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
240	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2
270	0,5	1,0	1,3	0,8	0,5	0,6
300	56,6	0,3	42,9	46,8	0,5	2,2
330	63,7	59,1	61,8	61,0	33,0	45,1
360	72,7	71,2	69,8	70,1	51,2	56,0
420	84,7	84,0	81,6	81,8	65,7	69,5

5. példa

Második komponens két filmmel bevont mátrixtabletta formájában

A) A mag előállítás

70 000 maghoz elegendő masszát a következőképpen állítunk elő. 336 g rivasztigmin-hta-t kb. 6400 g tisztított vízben és 12 g alfa-tokoferolt kb. 388 ml etanolban (BHT esetében szintén hasonló oldatot állítanánk elő) oldunk. Egy 1600 µm-es szitán 6938 g Polyplasdnone-XL-et, 1660 g mikrokristályos cellulózt, 3094 g (előzőleg őrölt) nátrium-kloridot és 350 g kolloidális szilícium-dioxidot (Aerosil 200-at) szitálunk, és egy 75 literes Collette Gral típusú nagynyírású keverőbe viszünk át. A Collette Gral keverőben a száraz porokat egy percre keverjük lassú sebességre állított tisztítókéssel és kikapcsolt vágókéssel. Ezután az alfa-tokoferol-oldatot és a rivasztigmin-oldatot úgy adjuk az



elegyhez, hogy a tisztítókés és a vágókés egyaránt kis sebességgel működik. További tisztított vizet adunk a keverékhez a szemcsék képzéséhez. Ezután a Collette Gral készüléket 2 percig működtetjük, miközben a tisztítókés kis sebességre és a vágókés nagy sebességre van kapcsolva. Ezt követően a szemcséket fluidágyas szárítóban kb. 70°C hőmérsékletű bemenő levegővel 4 %-nál kisebb szárítási veszteség eléréséig szárítjuk. A szárított granulátumot egy 800 µm-es szitán átengedjük, és a magnézium-sztearáttal (amelyet előzőleg szitáltunk) 5 percig egy szabadonejtő keverőben összekeverjük. Ezt a keveréket 178 mg tömegű tablettákká préseljük alkalmas tablettaprésben 10x5,2 mm méretű nyújtott szerszámot használva.

B) Filmbevonat

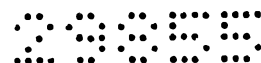
Először a két filmhez az oldatokat készítjük el. 499 g cellulóz-acetát 398-10-et, 499 g cellulóz-acetát 320S-et és 53 g HPMC 3 cps-t 70 % acetont, 290 % etanolt és 10 % tisztított vizet tartalmazó oldószerelegyben oldunk, így a szilárd alkotórészek 7,5 tömeg%-os oldatát kapjuk. 441 g etilcellulóz N10-et és 49 g HPMC 5 cps-t 60 % aceton és 40 % etanol elegyében oldunk, így a szilárd alkotórészek 5 tömeg%-os oldatát kapjuk. Még legfeljebb 5 % extra-oldatot készíthetünk a bevonási eljárás során a permetezve szárításnál bekövetkező veszteség pótlására. A fentebb előállított tablettákat egy alkalmas perforált bevonóüstben bevonjuk, először a cellulóz-acetát-oldatot, majd az etilcellulóz-oldatot permetezzük a tervezett filmtömeg eléréséig. Más oldószerrendszert, például metilén-klorid/metanol elegyet is alkalmazhatunk.



C) Készítmények

Alkotórészek	Mennyiség (mg)	Mennyiség (mg)
Rivasztigmin-hta	4,8	4,8
Nátrium-klorid	44,2	44,2
Avicel PH 102	23,712	23,712
PVPP-XL	99,11	99,11
α -Tokoferol	0,178	0,178
Aerosil 200	5,0	5,0
Magnézium-sztearát	1,0	1,0
Magtömeg	178,0	178,0
Cellulóz-acetát 398-10	7,125	7,125
Cellulóz-acetát E320	7,125	7,125
HPMC 603	0,750	0,750
Etilcellulóz N10	4,5	6,3
HPMC 5 cps	0,5	0,7
Összes tömeg	198	200

Egy további készítményben az α -tokoferolt BHT-vel (butilezett hidroxitoluollal) helyettesíthetjük:



Alkotórészek	Mennyiség (mg)
Rivasztigmin-hta	4,8
Nátrium-klorid	44,2
Avicel PH 102	23,0
PVPP-XL	99,11
BHT	0,890
Aerosil 200	5,0
Magnézium-sztearát	1,0
Magtömeg	178,0
Cellulóz-acetát 398-10	9,5
Cellulóz-acetát E320	9,5
HPMC 603	1,0
Etilcellulóz N10	2,7
HPMC 5 cps	0,3
Összes tömeg	201

D) A rivasztigmin-felszabadulás meghatározása

1. táblázat: hatóanyag-leadás DR (%) vízben, 50 rpm, nyújtott tabletta (megközelítőleg 10,25 mm x 5,5 mm x 4,80-85 mm)

perc	1. cella	2. cella	3. cella	4. cella	5. cella	6. cella
240	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
300	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
360	58,1	0,0	0,0	59,8	0,0	0,0
420	89,6	62,4	58,9	83,4	0,0	60,6
480	92,0	96,0	85,4	97,2	97,1	85,5
540	99,0	97,9	95,2	100,9	95,8	97,6
600	99,4	100,2	102,7	101,0	100,2	99,9
660	100,4	100,4	103,0	102,3	102,1	102,5
720	102,1	101,8	103,2	99,4	104,2	101,6



2. táblázat: hatóanyag-leadás DR (%) vízben, 50 rpm, kerek tabletta (megközelítőleg 8,57 x 5,58 mm)

perc	1. cella	2. cella	3. cella	4. cella	5. cella	6. cella
240	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
300	0,0	0,0	0,0	0,0	96,5	0,0
360	92,5	0,0	0,0	0,0	99,4	0,0
420	100,9	0,0	0,0	0,0	99,8	0,0
480	101,6	89,5	0,0	0,0	100,3	0,0
540	101,5	98,0	0,0	0,0	100,2	88,7
600	100,9	100,1	94,4	0,0	99,4	97,0
660	101,7	101,7	100,1	0,0	98,8	101,0
720	102,1	100,7	101,8	76,2	99,2	102,1

6. példa

A hatóanyagot két ütemben leadó készítmény összetétele (mg/tabletta)

Első komponens

Rivasztigmin-hta	4,8
Mikrokristályos cellulózpor	17,30
HPMC 100 000 cps	30,05
Mikrokristályos cellulózpor	22,10
Magnézium-sztearát	0,375
Aerosil 200	0,375
Magtömeg	178,0



Második komponens

Rivasztigmin-hta	4,8
Nátrium-klorid	44,2
Avicel PH 102	23,69
PVPP-XL	99,11
Tokoferol	0,18
Aerosil 200	5,02
Magnézium-sztearát	1,0

Bevonat

Első bevonat

Cellulóz-acetát 398-10	7,125
Cellulóz-acetát E320	7,125
HPMC 603	0,75

Második bevonat

Etilcellulóz	7,8
HPMC	0,3

7. példa

A kapszula töltése

Az első és második komponenst együtt tartalmazó keveréket (vagy kívánt esetben a komponenseket külön-külön) egy automata kapszulatöltő gépen (Zanasi® LZ 5) üres kemény zselatinkapszula lákba (CONISNAP® 6 dimple, 3-as méret) töltjük. A névleges töltőtömeg a fent említett. Az eljárás paraméterei a következők:

sebesség: 3000 HK/óra



adagoló/dugattyú:

- méret: #4

- magasság: 12-14 mm

vákuum: 0,7 bar

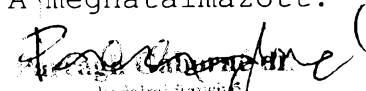
töltőgarat: nincs

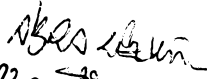


SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyászati készítmény, amely egy magból, amely hatóanyagként rivasztigmint foglal magában, és bevonatból áll, ahol a bevonat egy belső filmet és egy külső filmet tartalmaz.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol a belső film membrán formában van, amely a vízre vagy a testnedvekre nézve féligáteresztő.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol a külső film vízre vagy testnedvekre nézve áteresztő.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, ahol a bevonat 50 és 800 mikrométer közötti vastagságú.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, ahol a mag a hatóanyag hatékony dózist a bevitel után 6-12 órával adja le.
6. Egy kétütemű hatóanyag-leadású gyógyászati készítmény, amely az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti készítményt tartalmaz.
7. Rivasztigmin és az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti excipiensek alkalmazása enyhe-mérsékelt súlyos Alzheimer-típusú demenciától szenvedő betegek kezelésére alkalmas orálisan adagolható gyógyászati készítmény előállítására.

A meghatalmazott:


szabadalmi ügyvivő
S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1999


2002 OKT 30