



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

218 661 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 93 01671
(22) A bejelentés napja: 1991. 12. 03.
(30) Elsőbbségi adatok:
90/03903 1990. 12. 07. SE
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/SE 91/00814
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/10171

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 9/18
A 61 K 9/22

(40) A közzététel napja: 1993. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 10. 30.

(72) Feltalálók:

Lindstedt, Bengt, Mölndal (SE)
Lundberg, Per Johan, Mölndal (SE)

(73) Szabadalmas:

Aktiebolaget Astra, Södertälje (SE)

(74) Képviselő:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás gyógyászatilag hatásos ionos hatóanyag és ioncserélő műgyanta komplexét tartalmazó gyógyszerformák előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás gyógyászatilag hatásos jó vízdoldhatóságú ionos anyagokat ellentétes töltésű ioncserélő műgyantával képzett komplexként tartalmazó, a hatóanyag elnyújtott kibocsátását biztosító, orális, préselt gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerint a hatóanyag/ioncserélő műgyanta komplexet egy hidrofil erodálható hordozó, előnyö-

sen egy legalább 10 tömeg% metoxicsoportot tartalmazó cellulózszármazék legalább háromszoros tömegű mennyiségével keverik, majd a keveréket tablettává préselik. A préselt keverékből a hatóanyag időben lineárisan szabadul fel.

A találmány tárgyát új gyógyszerformák előállítására szolgáló eljárás képezi. A találmány szerint előállított új gyógyszerkészítmények egy vagy több, gyógyszereszeti szempontból aktív hatóanyagot tartalmaznak, biztosítva a hatóanyag kívánt időtartam alatt történő kibocsátását, ugyanakkor a minimálisra csökkentve a kibocsátás sebességének a készítményben maradó hatóanyagrésztől való függőségét. Elhúzódó hatóanyag-leadású, hidrofíl, erodálható mátrixú gyógyszerkészítményeket alacsony és magas vízdékonyságú, gyógyszerészeti aktív hatóanyagok esetében egyaránt leírtak már. A hatóanyag-kibocsátás egy egyszerű exponenciális függvényvel írható le:

$$M(t)/M(\infty) = k \cdot t^n \quad (1),$$

ahol n a hatóanyag-kibocsátás alapkinetikáját tükrözi [Ritger and Peppas, *J. Contr. Rel.* 5, 23–26 (1987)]. A legelőnyösebb helyzet akkor jön létre, amikor a hatóanyag-kibocsátás sebessége teljesen független a készítményben maradó hatóanyag-törédektől, azaz $n=1$.

Alacsony vízdékonyságú aktív hatóanyagokat sikeresen formáznak hidrofíl, erodálható mátrixokba. Ilyen esetet ismertet például az US 4 803 081 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, amely előnyös hatóanyag-kibocsátási kinetikáról számol be. Ugyanezen eljárást alkalmazva magasabb vízdékonyságú anyagok esetében – amilyen például a metoprolol-szukcinát – nem kapunk hasonlóan előnyös hatóanyag-kibocsátási kinetikát. A fentiek tehát korlátozzák az említett gyógyszereszeti elv orvosi felhasználhatóságát.

Történtek próbálkozások a hidrofíl, erodálható mátrix hatóanyag-kibocsátási kinetikájának javítására részben speciális mértani elrendezések alkalmazásával, részben pedig gradiens bevezetésével a gyógyszerkészítmények hatóanyag-koncentrációjában [P. I. Lee; *Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Matr.*, 15, 97–98 (1988)]. Egyes szerzők azt is javasolták, hogy a víznek az erodálható mátrixhoz való hozzáférhetőségét oly módon csökkentésük, hogy meghatározott felületeken bevonatokat alkalmaznak, miáltal emelkedik az (1) egyenlet n kinetikai kitevőjének, az értéke [P. Colombo et al., *Int. J. Pharm.*, 63, 43–48 (1990)]. Valószínűleg a fent említett elképzelések egyike sem jutott el a kereskedelmi értékesítés szintjére, mivel a bonyolult gyártási folyamatok a fenti termékek árát jelentősen megemelik.

Jól ismert az az eljárás, amelynek segítségével gyógyszerészeti aktív hatóanyagok kereszt kötéses polimer részecskékkel (ioncserélő gyantákkal) komplexekké alakíthatók [A. T. Florence and D. Attwood, *Physicochemical Principles of Pharmacy*, Macmillan Press, London, 1982, 297–300. oldal; 907,021 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás (1962)]. Az aktív hatóanyag kibocsátása oly módon szabályozható, hogy változtatjuk a gyanta kereszt kötéseinek sűrűségét és részecskenyiségét. A hatóanyag-kibocsátás sebessége azonban függ a részecskékben maradó hatóanyag rész mennyiségétől. A komplex bevonattal való ellátására is sor került a hatóanyag-kibocsátás sebességének további csökkentése céljából [4 221 778 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés (1980)]. A végső hatóanyag-

kibocsátási kinetika javítása érdekében a különböző bevonattal ellátott szemcséket össze kell keverni.

Számos szerző ajánlja az ioncserélő gyanták alkalmazását a hidrofíl mátrixból történő hatóanyag-kibocsátás sebességének csökkentése céljából [L. C. Feeley and S. S. Davis, *Int. J. Pharm.* 44, 131–139 (1988)]. A tiszta gyantákat valamilyen gyógyszerészeti aktív hatóanyaggal – só formájában – és egy gélképző polimerrel, egy magas viszkozitású (hidroxipropil)-metilcellulózzal (HPMC) keverték össze. Nem képződött azonban komplex, és az ioncserélő gyanta hatása csupán a hatóanyag-kibocsátás sebességének csökkentése volt.

A 2 218 333 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás egy olyan gyógyszerkészítményt ismertet, amely egyetlen hatóanyagot – nevezetesen ranitidint – tartalmaz egy szintetikus kationcserélő gyantával együtt. (Hidroxipropil)-metilcellulóz hozzáadása esetén ezen anyag olyan granulátum adalékanyagként alkalmazható, amely nem szabályozza a hatóanyag-kibocsátás sebességét.

Az EP 241 178 számú európai szabadalmi leírás egy olyan gyógyszerkészítményt ismertet, mely egy vagy több, terápiás szempontból aktív hatóanyagot tartalmaz valamilyen vivőanyagban diszpergálva. Ebben az esetben nem képződik komplex.

Az EP 338 444 számú európai szabadalmi leírás egy, az elasztint tartalmazó gyógyszerkészítményt ismertet, amely hatóanyag képes kationcserélő gyantához való kötődésre. A szerzők nem javasolják azonban hidrofíl erodálható mátrix alkalmazását.

Az EP 195 643 számú európai szabadalmi leírás olyan hatóanyag-kibocsátást ismertet, amelynél transzdermális készítmény esetében egy gélképző rétegen diffundál keresztül a hatóanyag. A gyógyszerkészítményhez valamilyen só is hozzá kell adni annak érdekében, hogy a készítményt felhasználásra alkalmassá tegyék.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményben alkalmazott aktív hatóanyagokat – melyek disszociált ionokként hozzáférhetők – oldhatatlan, ellentétes töltésű polimerekkel, például ioncserélő gyantákkal komplexekké alakítjuk. A keletkezett részecskéket – a komplexeket – azután valamilyen hidrofíl, málékony mátrixba ágyazzuk. Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy az így keletkezett gyógyszerkészítmény hatóanyag-kibocsátási kinetikája sokkal előnyösebb, mint a szokásosan alkalmazott só, bázis vagy sav esetében tapasztalható, és magasabb az (1) függvény szerinti n kitevő értéke.

A találmány szerinti – fentiekben ismertetett – új gyógyszerkészítmények biztosítják a vízben jó oldékonyságot mutató hatóanyag egyenletes kibocsátását. A továbbiakban részletesebben ismertetjük a találmány szerinti gyógyszerkészítményben alkalmazott, különböző összetevőket.

Hatóanyagoknak azokat a vegyületeket nevezzük, melyek farmakológiai hatást váltanak ki, amikor emberek vagy állatok szervezetébe juttatják őket. A találmány szempontjából hatékonyan használható anyagnak disszociált ionok formájában kell lennie. Ily módon bizonyos anyagok – például a glükóz – nem használha-

tók. Ehelyett bázisok, savak vagy amfoter anyagok alkalmazhatók.

Előnyösen olyan hatóanyagot használunk, amelynek oldékonysága vízben nagyobb, mint 10 mg/ml.

Az ioncserélő gyantának illeszkednie kell a hatóanyaghoz és annak fizikokémiai tulajdonságaihoz. Gyenge bázisok a legjobban erősen savas jellegű ioncserélőkkel – például szulfonsavakkal – alkotnak komplexet. Ezek gyakran divinil-benzollal keresztkötött polisztirol alapúak, és Resonium, Amberlite és Dowex márkanéven kaphatók a kereskedelemben.

A hatóanyagok a találmány szerinti eljárás során sók vagy szabad bázisok formájában használhatók. A gyanta alkalmazható sav, vagy pedig egy megfelelő kationnal – például nátriumionnal képzett sójának formájában.

Az erősebb bázisok könnyebben alkotnak komplexet alacsonyabb aciditású ioncserélő gyantákkal, például karboxilcsoportokkal ellátott – módosított – keresztkötéses poli-(akrilsavval) vagy sztírol-divinil-benzollal. Az is lehetséges, hogy a fent említett, szulfonsav ioncserélőket alkalmazzuk.

A savak kvaterner ammóniumcsoportokkal módosított, keresztkötéses polisztirollal vagy egyéb bázikus anioncserélőkkel alkothatnak komplexeket. A savak felhasználhatók szabad savak vagy megfelelő sók formájában. Az anioncserélő alkalmazható bázis formájában – minden aminon egy-egy hidroxilionnal ellátva – vagy a megfelelő anion valamely sója – például kloridja formájában.

A hidrofíl erodálható mátrix lehet valamilyen poliszacharid. Különösen előnyösen használhatók a cellulózszármazékok, például a metil-cellulóz (MC), a (hidroxil-propil)-metil-cellulóz (HPMC) – ezek Metolose és Methocel márkanéven kaphatók a kereskedelemben – valamint az etil-(hidroxil-etil)-cellulóz (EHEC). Különösen előnyösnek találtuk a HPMC egyik fajtáját, a Metolose 60SH50-et (a 2%-os oldat viszkozitása vízben, 20 °C hőmérsékleten körülbelül 50 mPa·s volt, a metoxicsoportok százalékos aránya 27,0–30,0 tömeg%, a hidroxil-propoxi-csoportoké pedig 7,0–12,0 tömeg%). Felhasználható kis és nagy molekulatömegű HPMC keveréke is. A különböző HPMC-keverékek alkalmazása az ismert eljárások értelmében a hatóanyag különböző kibocsátási sebességét eredményezi [J. Contr. Rel. 5, 159–172 (1987)]. Az erodálható mátrix szintetikus hidrofíl polimerekből is állhat, amilyen például a poli(vinil-alkohol) vagy a poli(vinil-pirrolidon).

Az egyéb, jól alkalmazható anyagok között említhetjük a bioeróziót biztosító polimereket, például a polioro-észtereket és a polianhidrideket, például azokat, amelyeket Nguyen és munkatársai ismertetnek [J. Contr. Rel. 4, 9–16 (1986)], illetve a polianhidridek esetében az alábbi irodalmi közleményekben található polimereket [R. Langer et al., Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 16, 119–120, 161–162, 338–339 (1989)].

Eljárás

A tabletták előállítására előnyösen úgy történik, hogy a komplexet hagyományos tablettázógép segítségével végzett sajtolás révén ágyazzuk be a hidrofíl erodálható

mátrixba. Olyan eljárások is alkalmazhatók, mint például az oldószer elpárologtatása (öntés), precipitáció (lecsapás) vagy a polimerizáció.

Példák

1. példa

1 kg Dowex 50W-X4-et (szemcseméret 0,038–0,075 mm=200–400 mesh) 2 liter 1 M nátrium-hidroxid-oldattal, 8 liter ionmentes vízzel, 2 liter 0,1 M nátrium-hidroxid-oldattal, 8 liter ionmentes vízzel, 0,8 liter metanollal, 4 liter vízzel, 1,6 liter 10%-os sósavval és 12 liter ionmentes vízzel mosunk. A gyantát egy éjszakán át szárítjuk 80 °C hőmérsékleten, miáltal 352 g 8,5%-os nedvességtartalmú és 4,86 mekv/g száraz gyanta kötőkapacitású gyantát nyerünk. 30,15 g gyantát ionmentes vízben szuszpendálunk, majd 44,06 g metoprolol-szukcinátot tartalmazó oldatot adunk hozzá. 10 percig tartó keverést követően a gyantát kiszűrjük egy zsugorított üvegszűrőn. Ezután további 8,01 g, vízben oldott metoprolol-szukcinátot adunk a gyantához, majd ismét kiszűrjük. A gyantát 2 liter ionmentes vízzel átöblítjük, és egy éjszakán át 80 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 64,44 g komplexet kapunk, amelynek metoprolol-tartalma – spektrofotométerrel 274 nm hullámhosszon meghatározva – 1,98 mmol/g. 1 g komplexet gondosan összekeverünk 3 g Metolose 60SH50-nel (viszkozitása 49 mPas 2%-os vizes oldatban, 28,2% metoxicsoport, 8,2% hidroxil-propoxi-csoport) dörzscsészében, kézi mozsártörővel. A keverékből 400 mg-ot kézzel betöltünk 20 mm átmérőjű lapos tablettabélyegekbe, majd tablettákká sajtoljuk az anyagot. A metoprolol kibocsátását USP 2-es (lapátos) készülék segítségével mértük, 50 fordulat/perc sebességnél, a tablettákat egy nyugalomban lévő kosárban felfüggesztve, 1 liter 7,5 pH-jú foszfát-pufferbe merítve, 37 °C hőmérsékleten. A kibocsátott hatóanyag mennyiségét spektrofotométer segítségével határoztuk meg, a metoprolol esetében 274 nm-en.

1. referenciapélda

1 g metoprolol-szukcinátot összekeverünk 3 g Metolose 60SH50-nel (a fent említett azonos anyaggal) dörzscsészében, mozsártörő segítségével. A keverékből 400 mg-ot kézzel betöltünk 20 mm átmérőjű lapos tablettabélyegekbe, majd tablettákká sajtoljuk az anyagot.

A kibocsátott hatóanyag-mennyiséget az idő függvényében ábrázoltuk az 1. ábrán. A hatóanyag-kibocsátás kinetikáját leíró – az (1) függvényben definiált – kitevőt az RS/1-es software-csomagban (RTM) található nem lineáris, legkisebb négyzetes hibájú közelítés elvén alapuló programmal (BBN Software Products, forgalmazó: Harman House, 1 George Street, UXBRIDGE, Middlesex, UB8 1QQ, Nagy-Britannia) határoztuk meg. A komplex formájában lévő hatóanyag esetében a kitevőt 0,92-nak találtuk, a legkisebb molekulatömegű só, a szukcinát esetében pedig 0,61-nak adódott ez az érték.

2. példa

0,9 kg Dowex 50W-X8-at (szemcsenagysága 0,038–0,075 mm=200–400 mesh) az 1. példában leír-

takhoz hasonlóan kezelünk. A gyanta 5,10 mekv/g száraz gyanta kapacitású, és 7,3% nedvességet tartalmaz. 30,02 g gyantát 44,06 g és 8,00 g metoprololszukcináttal kezelünk az 1. példában leírtakhoz hasonlóan. Ily módon 57,76 g komplexet kapunk, 1,80 mmol/g-os metoprololtartalommal. A tablettákat az 1. példában leírtakhoz hasonló módon állítjuk elő, és ugyanazon referencia felhasználásával analizáljuk. A tabletták hatóanyag-kibocsátását a 2. ábra szemlélteti. Az (1) függvény hatóanyag-kibocsátást jellemző kitévőt a találmány szerinti tabletták esetében 0,97-os értéknek találtuk a referenciatabletta 0,61-os értékéhez képest.

3. példa

Az 1. példa szerinti komplex 1 grammját összekeverjük 3 g Metolose 65SH50-nel (viszkozitása 2%-os vizes oldatban 47 mPa·s; 27,3% metoxicsoport- és 4,2% hidroxipropoxi-csoport-tartalommal), és tablettákká sajtoljuk, majd azokat a fentiekkel azonos módon analizáljuk.

3. referenciapélda

1 g metoprolol-szukcinátot összekeverünk 3 g, a fentiekkel azonos minőségű Metolose 65SH50-nel, tablettákká sajtoljuk, majd az 1. példában ismertetett módon analizáljuk.

Az (1) függvényben definiált kinetikai kitévő a szukcinátsó esetében talált 0,44-es értékről a komplex esetében 0,68-ra emelkedett.

4. példa

Az 1. példa szerinti komplex 1 grammját összekeverjük 3 g Methocel E4MCR-rel (viszkozitás 2%-os oldatban 4077, 30,0% metoxicsoport és 8,6% hidroxipropoxi-csoport), tablettákká sajtoljuk, és a fentiekhez hasonló módon analizáljuk.

4. referenciapélda

1 g metoprolol-szukcinátot összekeverünk 3 g (a fentiekkel azonos minőségű), Methocel E4MCR-rel, tablettákká sajtoljuk, és az 1. példában ismertetett módon analizáljuk.

A tabletták hatóanyag-kibocsátását a 3. ábrán láthatjuk.

Az (1) függvényben definiált kinetikai kitévő értéke 0,46-ről (alacsony molekulatömegű só) 0,66-ra emelkedett (ioncserélő gyanta komplex).

5. példa

14,67 g Dowex 50W-X4-et (1. példa) vízben szuszpendálunk, majd hozzáadunk egy olyan vizes oldatot, amely 20,25 g lidokain-hidroklorid-hidrátot tartalmaz. 10 percig tartó keverést követően a komplexet kiszűrjük, majd 4 liter ionmentes vízzel átmoszuk. Szárítást követően a komplex (24,84 g) 1,86 mmol/g hatóanyagot tartalmaz spektrofotométerrel 262 nm-en meghatározva. A tabletták előállítását az 1. példa szerint történik, ugyanazon polimer mennyiség felhasználásával. Ezután kerül sor a tabletták analízisére.

5. referenciapélda

Tablettákat állítunk elő lidokain-hidroklorid-hidrát és Metolose 60SH50 felhasználásával.

Az (1) függvény szerinti kinetikai kitévő a komplexet tartalmazó tabletták esetében 0,95 volt, az alacsony molekulatömegű só esetében pedig csak 0,58.

6. példa

14,67 g Dowex 50W-X4-et (1. példa) vízben szuszpendálunk, majd hozzáadunk 19,20 g terbutalin-szulfát vizes oldatát. 10 percig tartó keverést követően a komplexet megsűrjük, majd 4 liter ionmentes vízzel átmoszuk. Szárítást követően a komplex (25,57 g) 1,91 mmol/g hatóanyagot tartalmaz, spektrofotométerrel 278 nm hullámhosszon meghatározva. A tablettákat az 1. példa szerint állítjuk elő, és analizáljuk.

6. referenciapélda

Tablettákat állítunk elő terbutalin-szulfát felhasználásával.

A 4. ábra szerinti hatóanyag-kibocsátási profilok azt mutatják, hogy a kinetikai kitévő értéke 1,00-re emelkedett 0,60-ról, mely a szulfátsónak megfelelő érték volt.

7. példa

13,70 g Dowex 50W-X4-et (1. példa) vízben szuszpendálunk, majd zsugorított üvegszűrőn kiszűrjük. A gyantát 1 liter 5 tömeg%-os vizes nátrium-klorid-oldattal átmoszuk. Ezt követően a gyantát 2 liter ionmentesített vízzel tovább mossuk. A gyantából 20,05 g alprenolol-hidrokloridot tartalmazó 100 ml vízzel sűrű szuszpenziót készítünk. 10 percig tartó keverés után a komplexet megsűrjük, majd 4 liter ionmentesített vízzel átmoszuk. Szárítás után a komplex (27,15 g) 1,97 mmol/g hatóanyagot tartalmazott, 270 nm hullámhosszon spektrofotométerrel meghatározva. A tablettákat az 1. példában leírtaknak megfelelően állítjuk elő, és analizáljuk.

7. referenciapélda

Tablettákat állítunk elő alprenolol-hidroklorid felhasználásával. A sósavas só esetében a kitévő 0,63 volt, lényegesen alacsonyabb, mint a komplex 1,16-os értéke.

8. példa

100 g Dowex 1X-2-t átmosunk 0,5 liter 0,1 M sósav-oldattal, 1 liter vízzel, 200 ml metanollal, 0,5 liter vízzel, 0,5 liter 0,5 M nátrium-hidroxid-oldattal, 200 ml metanollal, 0,5 liter vízzel, 1 liter 5 tömeg%-os nátrium-klorid-oldattal, majd 2 liter ionmentesített vízzel. A gyantát ezt követően 80 °C hőmérsékleten egy éjszakán át szárítjuk. Így körülbelül 60 g gyantát kapunk 11,5 tömeg% víztartalommal és 4,49 mekv/g száraz gyanta kapacitással. Ezután 6,68 g gyantát 100 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldattal kezelünk, megsűrjük, majd 2 liter vízzel és 2×200 ml 95 tömeg%-os etanollal átmoszuk, majd 200 ml etanolban szuszpendáljuk. Hozzáadunk 3,46 g szalicilsavat, majd a szuszpenziót 9 órán keresztül rázzuk. A komplexet kiszűrjük, majd 2×200 ml etanollal és 2 liter vízzel átmoszuk.

Egy éjszakán át végzett szárítást követően a spektrofotométerrel 296 nm-en végzett mérések azt mutatják, hogy 6,25 g komplex 19,5 tömeg% szalicilsavat tartalmaz. 1 g komplexet összekeverünk 3 g Metolose 60SH50-nel, és az 1. példának megfelelően tablettákat állítunk elő.

8. referenciapélda

1 g szalicilsavat összekeverünk 3 g Metolose 60SH50-nel, majd az 1. példában leírt eljárásnak megfelelően tablettákká sajtoljuk.

A hatóanyag-kibocsátási görbék megfelelnek az (1) függvénynek, és a sav esetében 0,56-os, a komplex esetében pedig 0,96-os értékű kitevőt kapunk.

Összehasonlító kísérletek:

A találmány szerint előállított és leírás bevezetésében a technika állásánál ismertett 2 218 333 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás szerint előállított tabletták hatóanyag-kibocsátása dinamikájának összehasonlítására hatóanyagként metoprololt tartalmazó tablettákat készítünk mindkét eljárással, és ezek hatóanyag-kibocsátásának időbeli lefutását mérjük.

1. tableta (a találmány szerinti eljárással):

Az 1. példában leírtak szerint készített 100 mg hatóanyag-ioncserélő gyanta (azaz metoprolol/Dowex 50W×8) komplexet (továbbiakban rövidítve D-Ex) egy dörzsmozsárban kézi mozsártörő segítségével összekeverünk 300 mg (hidroxipropil)-metil-cellulózzal (HPMC), és tableta formába préseljük.

2. tableta (a GB 2 218 333 szabadalmi leírás szerint):

A tablettát a 2 218 333 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás 1. és 2. példájában leírtak szerint állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy hatóanyagként ranitidin helyett metoprololt tartalmazó gyantakomplexet (D-Ex) készítünk. 364 mg D-Ex gyantakomplexet és 36,4 mg HPMC-t vizes etanolos oldatban granulálunk, majd megszáritjuk, és szárazon az 1. tablettával azonos formájúvá préseljük.

3. tableta:

A 2. példához hasonlóan 100 mg D-Ex gyantakomplexet, 10 mg HPMC-t és 288 mg xilitet tablettává préselünk.

4. tableta:

Az 1. tableta előállításához hasonlóan száraz állapotban összekeverünk 100 mg D-Ex gyantakomplexet és 300 mg laktózt (azaz egy szokásosan használt töltőanyagot) majd az 1. tablettával azonos formájúvá préseljük.

A tablettákat az 1. példában leírt eljárással, USP 2-es lapátos készülékkel 50 fordulat/percnél egy álló kosárban felfüggesztve oldódni hagyjuk 37 °C-on termosztált 1000 ml 7 pH-jú foszfátpufferban.

A tabletták összetétele az alábbi 1. táblázatban megadott.

1. táblázat

1. tableta	2. tableta	3. tableta	4. tableta
D-Ex 100 mg	D-Ex 364 mg	D-Ex 100 mg	D-Ex 100 mg

1. tableta	2. tableta	3. tableta	4. tableta
HPMC 300 mg	HPMC 36,4 mg	HPMC 10 mg	Laktóz 300 mg
		Xilit 288 mg	
Össztömeg 400 mg	Össztömeg 400 mg	Össztömeg 398 mg	Össztömeg 400 mg

A hatóanyag-kibocsátás sebességét az 5. ábrán mutatjuk be.

A 2., 3. és 4. tableta azonnal szétesett, az 1. tableta hatóanyag-kibocsátása az ábrából láthatóan lineárisan elhúzódó. A technika állását képviselő tabletták hatóanyag-kibocsátása szabályozatlan. Az ismert gyantakomplexet tartalmazó tabletták viselkedése alapján nem volt előre várható, hogy a találmány szerinti tableta hatóanyag-kibocsátása gyakorlatilag lineárisan elnyújtott lesz. Tapasztalataink szerint az 1. tableta oldódásakor egy megduzzadó gélzóna keletkezik a tableta körül, amelyből a hatóanyag mintegy 4 órás periódus alatt egyenletesen oldódik ki. A kevés kötőanyaggal vagy anélkül készült 2–4. tabletták esetében viszont a tableta azonnal szétesik, és a hatóanyag felszabadulása semmilyen mérhető időbeli kinetikát nem mutat.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás jó vízoldhatóságú ionos hatóanyagok hatóanyaggal ellentétes töltésű ioncserélő műgyantával képzett komplexét tartalmazó, a hatóanyag elnyújtott kibocsátását biztosító, orális, préselt gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

i) a hatóanyag/ioncserélő műgyanta komplexet egy hidrophil erodálható polimer hordozó olyan mennyiségével keverjük össze, hogy a keverékben a komplex erodálható hordozó tömegarány legalább 1:3 legyen; és
ii) a kapott keveréket tablettává préseljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy erodálható hordozóként 10 tömeg%-nál több metoxicsoprotot tartalmazó cellulózt vagy cellulózsármaizéket alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy erodálható hordozóként (hidroxipropil)-metil-cellulózt alkalmazunk.

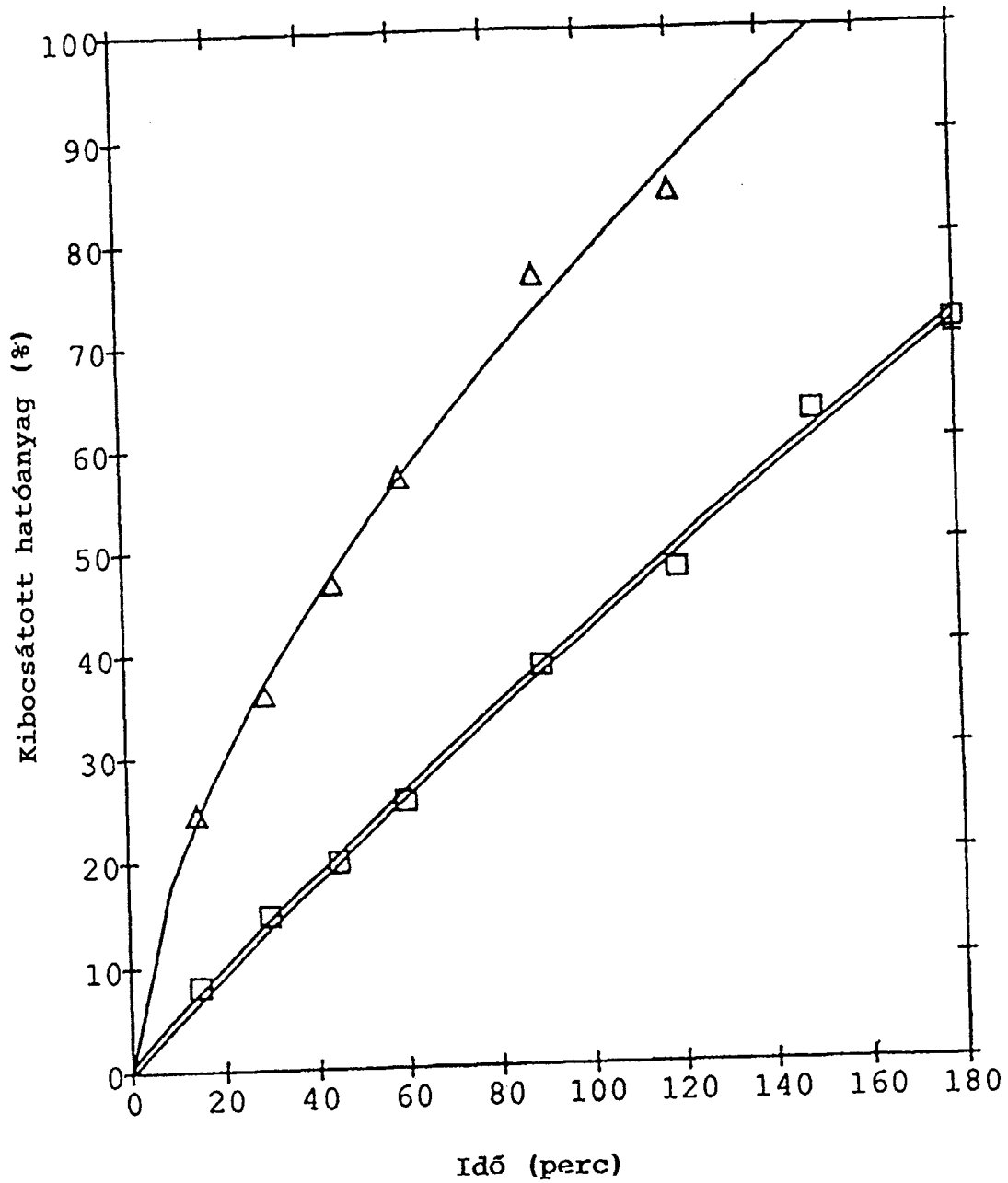
4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy mind kis, mind nagy molekulatömegű frakciót tartalmazó (hidroxipropil)-metil-cellulózt alkalmazunk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ionos hatóanyagként metoprololt, gyantaként pedig egy polisztirol-szulfonátot alkalmazunk.

6. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ionos hatóanyagként terbutalint, gyantaként pedig egy polisztirol-szulfonátot alkalmazunk.

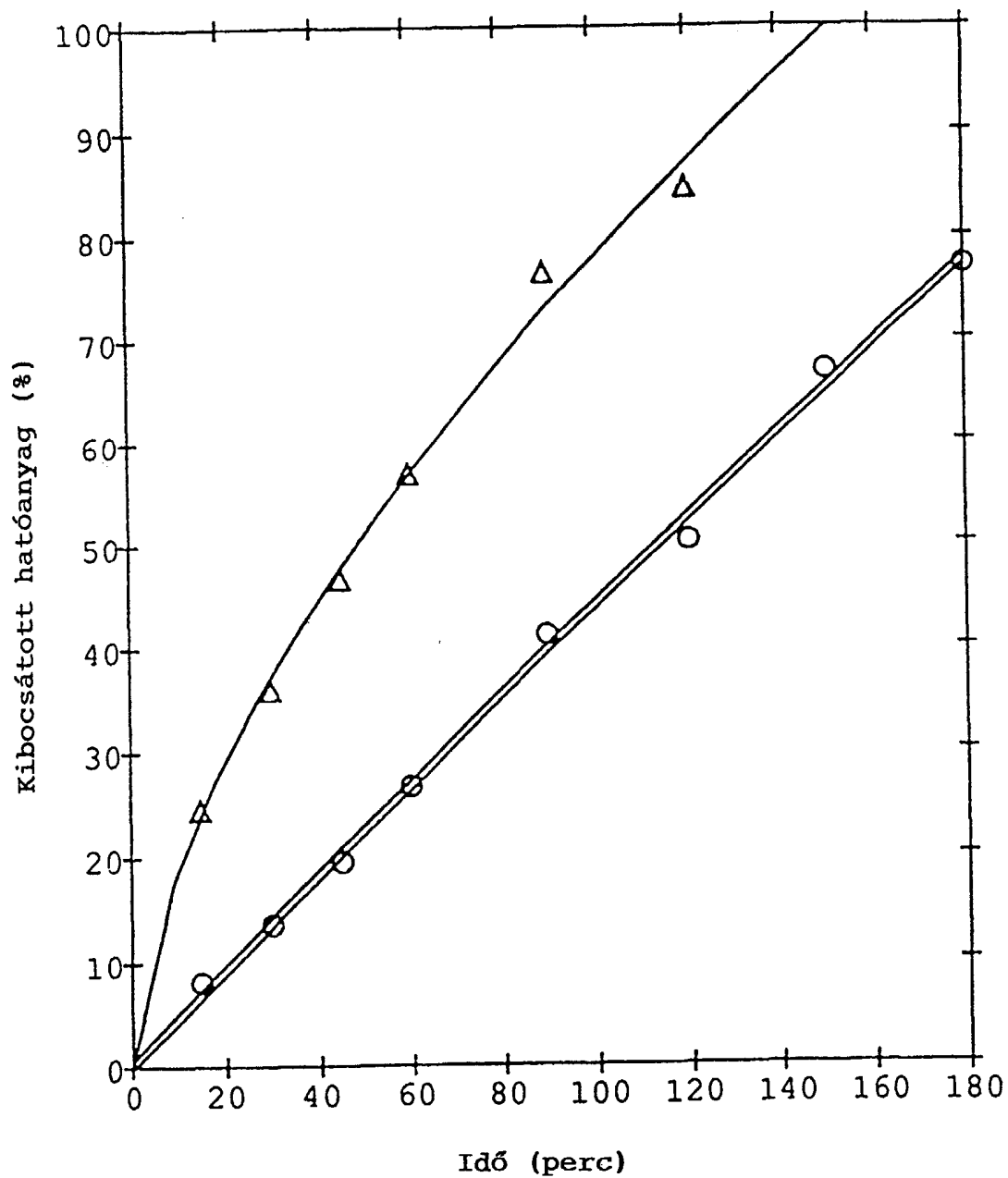
7. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 10 mg/ml-nél jobb oldhatóságú ionos hatóanyagot alkalmazunk.

1. ábra: Metoprolol kibocsátás 7,5 pH-nál
az 1. példa szerinti tablettákból.



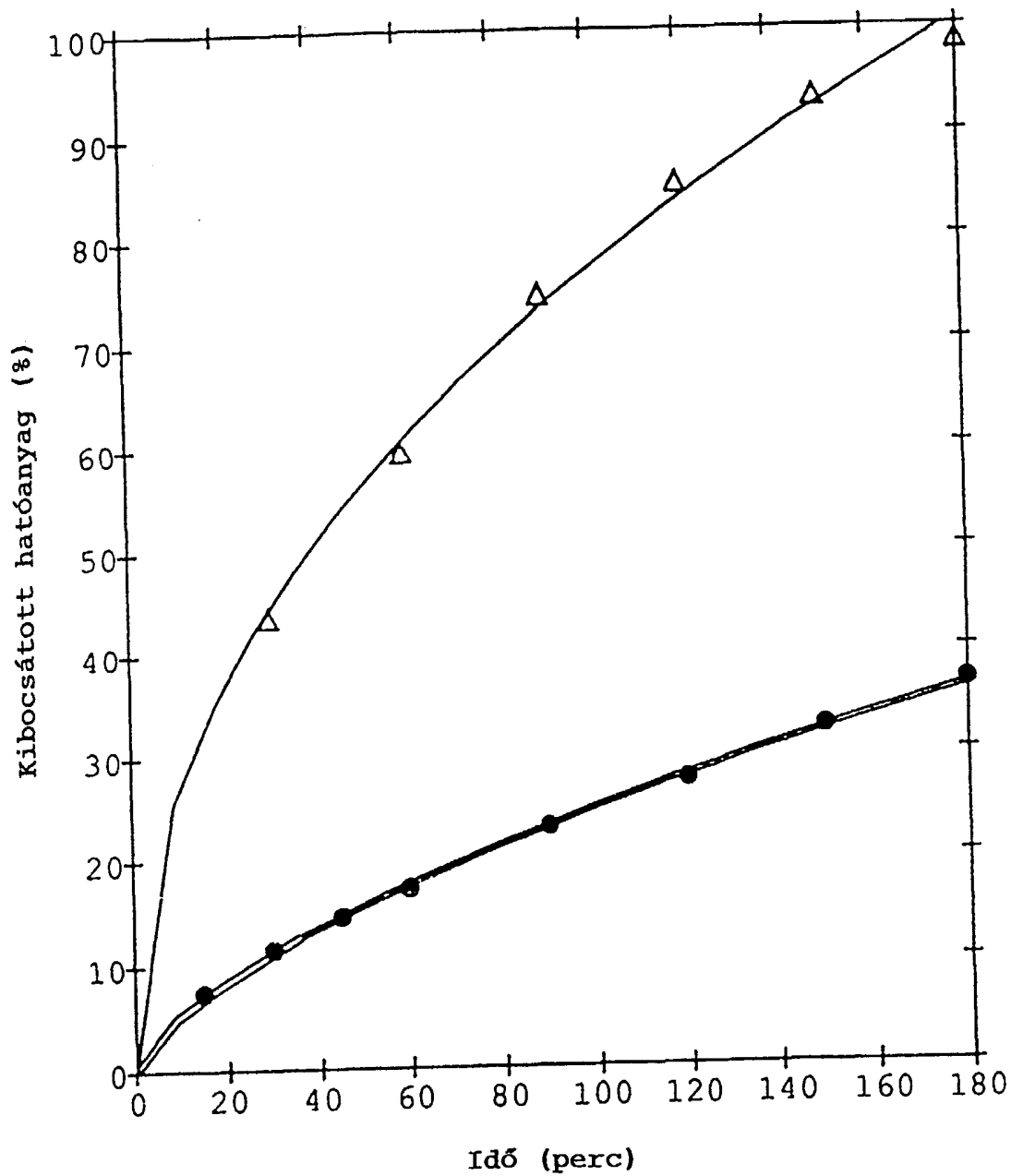
□ Komplex Dowex 50W-X4-gyel
— $0,61 \times (\text{idő})^{0,92}$
△ Szukcinát só
— $4,61 \times (\text{idő})^{0,61}$

2.ábra: Metoprolol kibocsátás 7,5 pH-nál
a 2.példa szerinti tablettákból.



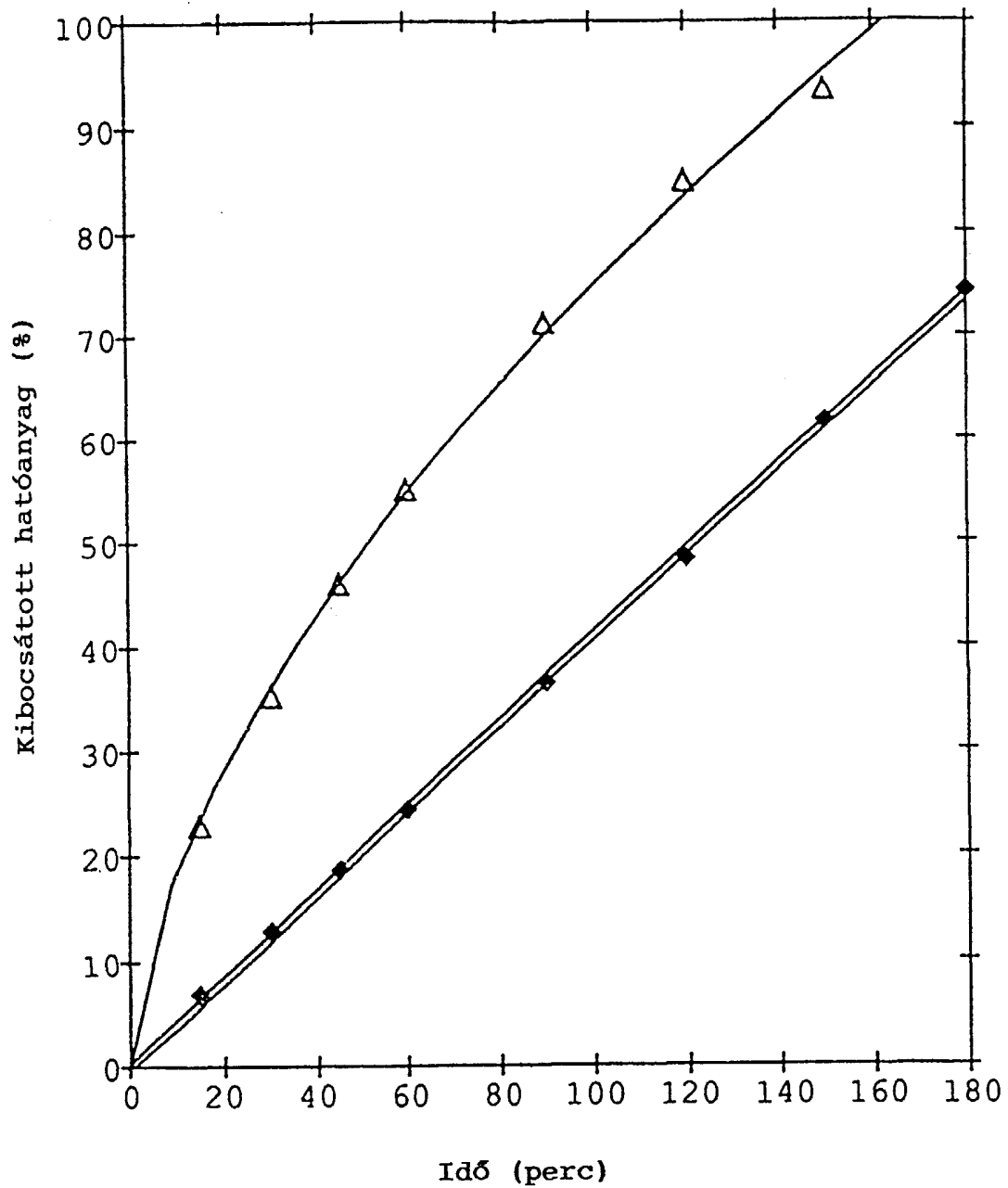
△ Szukcinát só
— $4,61 \times (\text{idő})^{0,61}$
○ Komplex Dowex 50W-X8-cal
= $0,52 \times (\text{idő})^{0,97}$

3.ábra: Metoprolol kibocsátás 7,5 pH-nál
a 4.példa szerinti tablettákból.



△ Szukcinát só
— $9,23 \times (\text{idő})^{0,46}$
● Komplex Dowex 50W-X4-gyel
= $1,17 \times (\text{idő})^{0,66}$

4.ábra: Terbutalin kibocsátás 7,5 pH-nál
a 6.példa szerinti tablettákból.



◆ Komplex Dowex 50W-X4-gyel.
= $0,40 \times (\text{idő})^{1,00}$
△ Szulfát só
— $4,62 \times (\text{idő})^{0,60}$

5. ábra

