



HU000229134B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 134**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 03374**(22) A bejelentés napja: **1997. 06. 18.**(40) A közzététel napja: **2004. 05. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 08. 28.**(51) Int. Cl.: **A61K 31/41** (2006.01)**A61K 9/16** (2006.01)**A61K 31/54** (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 97/03172

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9749394

(30) Elsőbbségi adatok:

9613470.5**1996. 06. 27.****GB**

(72) Feltaláló(k):

**Wagner, Robert Frank, Neshanic Station, New Jersey
(US)****Katakuse, Yoshimitsu, Hirakata (JP)****Taike, Takashi, Kobe (JP)****Yamoto, Fujiki, Takarazuka (JP)****Kohlmeyer, Manfred, Bazel (CH)**

(73) Jogosult(ak):

NOVARTIS AG., Bazel (CH)

(74) Képvisező:

Somlai Mária, S.B.G. & K. Szabadalmi**Ügyvivői Iroda, Budapest**(54) **Eljárás kompresszióval kialakított, valsartant tartalmazó szilárd, orális dózisforma előállítására**

(57) Kivonat

A találmány tárgya szilárd orális gyógyszerkészítmény, amely

a) hatóanyagként valsartant és kívánt esetben HCTZ-t, továbbá

b) kompressziós módszerekkel előállítható szilárd orális gyógyszerkészítmény előállítására alkalmas gyógyászati lag
elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

67.151/SM

SBGK
Szabadalmi
Ügyvédi Iroda

130904

Eljárás kompresszióval kialakított, valsartant tartalmazó szilárd, orális dózisforma
előállítására

Novartis AG, Basel, CH

Feltalálók: WAGNER Robert Frank, Neshanic Station, NJ

KATAKUSE Yoshimitsu, Hirakata, JP

TAIKE Takashi, Kobe, JP

YAMATO Fujiki, Takarazuka, JP

KOHLMEYER Manfred, Basel, CH

A bejelentés napja: 1997. 06. 18.

Elsőbbsége: 1996. 06. 27. (9613470.5) GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP97/03172

A nemzetközi közzététel száma: WO 97/49394

A találmány tárgya száraz kompressziós eljárás szilárd, orális dózisforma előállítására, amely valsartant, előnyösen valsartant és hidroklor-tiazolt (HCTZ) tartalmaz hatóanyagként.

Az angiotensin II receptor antagonistá - Valsartan - ismeretes, hogy hatékony a kongesztív szívbetegek kezelésében és a vérnyomás csökkentésében, függetlenül a kortól, a nemtől vagy a fajtól és a készítmény jól tolerálható. Annak HCTZ-vel történő kombinációja a magas vérnyomás kezelésében ugyancsak ismeretes.

A fenti szerek orális adagolása tabletták vagy kapszulák formájában bizonyos előnyökkel rendelkezik a parenterális adagolás, így az intravénás, intramuszkuláris adagolással szemben. Azok a betegségek, amelyek fájdalmas injekciós készítménnyel történő kezelést igényelnek komolyabbak, mint azok az állapotok, melyek orális dózisegység formában történő kezelést vonnak maguk után. A fő előnye azonban az orális gyógyszerkészítményeknek az, hogy alkalmasak önadagolásra, míg a parenterális készítményeket a legtöbb esetben az orvos vagy a kisegítő személyzet adja.

A valsartant azonban nehéz gyógyszerkészítménnyé formálni és eddig még nem is volt lehetséges megbízható és nagy teljesítményű eljárással ezt a hatóanyagot tartalmazó, orálisan alkalmazható tablettát előállítani.

Kapszulák alkalmazása jelen esetben nem megfelelő, mivel nagy méretű kapszulákat kellene használni a hatóanyag mennyiség akkomodálására és ebben az esetben a valsartan kis fajsúlyának következtében meglehetősen nagy tömeget képviselne.

Vizsgálataink során kifejlesztettünk egy megbízható és nagy teljesítményű eljárást szilárd orális dózisforma előállítására, amely valsartant vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza kivánt esetben HCTZ-vel kombinációban, amely szilárd orális dózisforma az alkalmazott hatóanyag-mennyiséghez viszonyítva kicsi. Ez a szilárd orális dózisforma kisebb, mint az adott mennyiségű hatóanyagot tartalmazó ismert készítmények.

A találmány tárgya tehát száraz kompressziós eljárással előállított szilárd, orális dózisforma, amely

- a) hatóanyagként hatékony mennyiségű valsartant vagy annak valamely gyógyászati-
tilag elfogadható sóját; és
- b) kompressziós módszerrel előállítható szilárd, orális gyógyszerkészítmény kialakí-
tására alkalmas gyógyászati-
tilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

Előnyös esetben a hatóanyag több mint 35 tömeg% mennyiségben van jelen a szilárd orális gyógyszerkészítmény teljes tömegére vonatkoztatva, előnyösebb ha 50 tömeg% mennyiségben van jelen a gyógyszerkészítmény teljes tömegére vonatkoztatva. Adott esetben a hatóanyag 45-65 tömeg%, például 57-62 tömeg% mennyiségben lehet jelen és ez különösen előnyös.

A találmány szerinti szilárd, orális készítmény a találmány szerinti eljárással kisebb méretűvé formálható mint az ismertek. Továbbá a találmány szerinti szilárd orális dózisforma stabil mind az előállítási eljárás mind pedig a raktározás során, így például 2 éven át a szokásos csomagolásban, azaz alumínium fólia csomagolásban tárolható.

A „hatásos mennyiség” kifejezés alatt a hatóanyag olyan mennyiségét értjük, amely megállítja vagy csökkenti a kezelendő betegség előrehaladtát vagy amely teljesen vagy részben vagy eseményszerűen, kúraszerűen alkalmazható a beteg állapot kezelésében. Ez a mennyiség a szakember számára rutinvizsgálatokkal könnyen megállapítható indokolatlan terhelés nélkül.

A találmány szerinti szilárd orális dózisformában a hatóanyag valsartan vagy annak gyógyászati-
tilag elfogadható sója, előnyösen 10-250 mg mennyiségben, különösen előnyösen 40-160 mg mennyiségben, legelőnyösebben ha 40-80 mg, például 40, 80 vagy 160 mg mennyiségben van jelen.

A valsartan hatóanyagot más hatóanyagokkal, így HCTZ-vel kombinációban is alkalmazhatjuk.

Ennek megfelelően a találmány szerinti eljárás másik megvalósítási módja szerint a fentiekben leírt olyan szilárd orális dózisegységet állítunk elő, mely még HCTZ-t, mint további hatóanyag komponenst is tartalmaz.

Azt találtuk, hogy a valsartan vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója 10-250 mg mennyiségben 6-60 mg hidroklor-tiaziddal kombinálva jóval hatékonyabb a magas vérnyomás kezelésére. A kombinált hatóanyagok említett dózisokban való alkalmazásával a valsartant jóval hatékonyabbnak találtuk a magas vérnyomás csökkentésére, mint ha azt ugyanolyan dózisban monoterápiában használtuk volna. Továbbá ha a hidroklor-tiazidot valsartannal kombinációban adjuk, a diuretikus szer jóval hatékonyabb az adott dózistartományból indikált monoterápiában megfigyeltéknél. Különösen előnyös 50 - 100 mg valsartan vagy gyógyászatilag elfogadható sójának 10 - 30 mg hidroklor-tiaziddal történő együttes alkalmazása, még előnyösebb 80 mg valsartan és 12,5 mg vagy 25 mg hidroklor-tiazid adagolása, továbbá 160 mg valsartan és 12,5 mg vagy 25 mg hidroklor-tiaziddal történő kezelés. A valsartan vagy gyógyászatilag elfogadható sójának tömegaránya a hidroklor-tiazidhoz viszonyítva 1:6 - 42:1, különösen előnyösen 2:1 - 13:1, legelőnyösebben 2:1 - 10:1.

A találmány különösen előnyös megvalósítási módja ha a dózisforma a valsartant vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható sóját 10 és 250 mg mennyiségben, különösen 50 és 100 mg közötti mennyiségben tartalmazza; és ha a hidroklor-tiazidot 6 és 60 mg, különösen 10 és 30 mg közötti mennyiségben tartalmazza.

Még előnyösebb az a találmány szerinti szilárd, orális gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként valsartant vagy gyógyászatilag elfogadható sóját 80 mg vagy 160 mg dózisegységben; és 12,5 mg hidoklór-tiazidot tartalmaz.

A valsartan előállítását az 5 399 578 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti, mely irodalmi helyet jelen leírásba beépítettük. A valsartant gyógyászatilag elfogadható sóját önmagában ismert módon állítjuk elő. Ily módon például a savaddíciós sói valamely savval vagy ioncserélő gyantával történő kezeléssel kapjuk. Az ilyen sókat adott esetben szabad savvá alakítjuk oly módon, hogy valamely alkalmas bázikus szerrel konvencionális módon kezelünk.

A valsartant előnyösen szabad formájában, azaz nem só formájában alkalmazzuk.

A hidoklór-tiazid ismert terápiás szer, melyet a magas vérnyomás kezelésében használnak.

A találmány szerinti szilárd orális gyógyszerkészítmény szokásos vivőanyagokat tartalmaz az itt leírt dózisegység formában. A tablettázó szereket általánosan használjuk a tabletták készítmények előállításában, melyeket a szakirodalomban leírt módon használunk, így például különösen a Fiedler „Lexicon der Hilfstoffe” 4. kiadás, ECV Aulendorf 1996 irodalmi hely szerint eljárva, mely irodalmi helyet a jelen leírásba beépítettünk. Ezen irodalmi hely magába foglalja minden korlátozás nélkül a dezintegráló szereket, a kötőanyagokat, a lubrikánsokat, a glidánsokat, a stabilizáló szereket, a töltő- vagy hígítóanyagokat, a felületaktív szereket és hasonló segédanyagokat.

Dezintegráló szerként különösen a CMC-Ca-t, a CMC-Na-t, a keresztkötésű PVP-t (Crospovidone, Polyplasdone of Kollidon XL), az alginsavat, a nátrium-alginátot, a guar gumit, különösen előnyösen a keresztkötésű PVP-t, a Crospovidone-t, a keresztkötésű CMD-t és az Ac-Di-Sol-t használjuk.

Kötőanyagként különösen a keményítőt, így a burgonyakeményítőt, a búza-keményítőt, a gyapot keményítőt, a mikrokristályos cellulózt használjuk, mely termékek regisztrált kereskedelmi védjegyzett nevei az Avicel, a Filtrak, a Heweten vagy a Pharmacel, a hidroxipropil-cellulózt, a hidroxietil-cellulózt és a hidroxipropilmetil-cellulózt és hidroxipropilmetil-cellulózt, például a hidroxipropil-cellulózt 5-16 tömeg% hidroxipropil tartalommal használjuk, melyeknek molekulatömege 80 000 - 1 150 000, különösen előnyösen 140 000 - 850 000.

Glidánsként különösen kolloid szilíciumot, például Aerosilt- magnézium-triszilikátot, cellulóz port, keményítőt, talkumot és tribázikus kalcium-foszfátot használunk.

Töltőanyagként vagy hígítóanyagként kereskedelmi cukrot, kompresszálnakó cukrot, dextrátokat, dextrint, dextrózt, tejcukrot, mannitolt, mikrocellulózt használunk, melyeknek sűrűsége $0,45 \text{ g/cm}^3$, például Avicelt, cellulóz port, szorbitolt, szacharózt és talkumot használunk.

Lubrikánsként megemlíthetjük a magnézium-, alumínium- vagy kalcium-sztearátot, a PEG 4000 - 8000-et és a talkumot.

A fenti vivőanyagok egyikét vagy többet ezek közül a szakember gyakran előnyösen használta a kívánt szilárd orális dózisforma tulajdonságainak befolyásolására, melyet rutinvizsgálatokkal határoz meg az indokolatlan túlterhelés veszélye nélkül.

Az alkalmazott vivőanyagok egyes típusainak mennyisége, így például a glidánsok, a dezintegráló szerek vagy hígítóanyagok és lubrikánsok mennyisége

széles tartományban változhat a szakirodalom szerint. Ily módon például a glidánsok mennyisége 0,1-10 tömeg%, különösen 0,1-5 tömeg%, így 0,1-0,5 tömeg%; a kötőanyagok mennyisége 10-45 tömeg%, így 20-30 tömeg% között változhat; a dezintegráló szerek mennyisége 2-20 tömeg%, előnyösen 15 tömeg%; a töltő- vagy hígítóanyagok mennyisége 15-45 tömeg%; míg a lubrikánsok mennyisége 0,1-5,0 tömeg%.

A találmány szerinti szilárd, orális gyógyszerkészítmény jellegzetesen csak viszonylag kis mennyiségű vivőanyagot és nagy mennyiségű hatóanyagot foglal magába. Ezért fizikailag kis dózisegység formákat magába foglaló gyógyszerkészítmények előállítására alkalmasak. Az adott dózisegységben a vivőanyagok teljes mennyisége adott esetben 65 tömeg% vagy annál kisebb érték, az orális, szilárd gyógyszerkészítmény teljes tömegére vonatkoztatva, különösen előnyösen 50 tömeg% értéknél kisebb. Előnyösen a vivőanyag tartalom 35-55 tömeg%, különösen előnyösen 45-55 tömeg%, így 35-43 tömeg%.

Az egyes vivőanyagok abszolút mennyisége és a mennyiségek viszonya a többi vivőanyaghoz viszonyítva a kialakítandó szilárd, orális dózisegység forma kívánt tulajdonságaitól függ és azokat a szakember rutinvizsgálatokkal választja meg. Például a szilárd, orális gyógyszerkészítmény gyors és/vagy lassított hatóanyag leadást biztosít a hatóanyag leadásának kvantitatív szabályozásával vagy anélkül.

A kívánt gyorsított hatóanyag leadás például a 90% körüli hatóanyag leadás 10 percen belül valósítható meg, különösen előnyösen 5 perces periódusban állapítható meg, ilyenkor dezintegráló szerként keresztkötésű polivinil-pirrolidont, például a Polyplasdone ®XL vagy Kollidon ®CL védjegyzett nevű terméket használva, különösen 1 000 000-nál nagyobb molekulatömegű szert és 400 mikronnál vagy 74

mikronnál kisebb részecskeméret megosztású aditívumokat használunk vagy reaktív vivőanyagokat (effervescent keverék) használunk, melyek gyors tabletta dezintegrálást eredményeznek a víz jelenlétében, például az úgynevezett effervescent tablettákat állítjuk elő, amelyek valamely savat szilárd formában, különösen citromsavat tartalmaznak, mely a vízben bázis jelenlétében kémiai úton széndioxiddal kombinálva például nátrium-hidrogén-karbonátot vagy nátrium-karbonátot alkalmazva széndioxidot szabadítanak fel.

Ha nyújtott hatású készítményt állítunk elő alkalmazhatunk pellet bevonására alkalmas technológiát, viasz mátrix szisztémát, polimer mátrix tabletták vagy polimer bevonatok előállítására alkalmas szokásos módszereket.

A hatóanyag nyújtott leadásának mennyiségi szabályozása önmagában ismert módszerekkel valósítható meg. Az ilyen dózisformák vagy gyógyszerkészítmények, mint orális ozmotikus rendszerek (OROS) ismeretesek, ilyenek a külső burokkal rendelkező tabletták, a mátrix tabletták, a nyomással kialakított burkú tabletták, többretegű tabletták és hasonlók.

Ha valamely szilárd orális dózisformájú gyógyszerkészítményben, ahol a hatóanyag valsartan vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható sója, előnyös ha a vivőanyag a mikrokristályos cellulóz, a cellulóz, a hidroxí-propil-cellulóz, a karboximetil-cellulóz (CMC) vagy a CMC-Ca, Mg, a Ca vagy az alumínium-sztearát, a vízmentes kolloid szilícium-dioxid és talkum. Az alkalmazott aditívumok mennyisége attól függ, hogy mennyi hatóanyagot kívánunk felhasználni. A sztearát, különösen a magnézium-sztearát előnyösen 1,0-5,0 tömeg%, így 1,5-3 tömeg% mennyiségben alkalmazható. Ha szilícium-dioxidot használunk, előnyösen annak mennyisége 0,5-10 tömeg%.

Valamely szilárd orális gyógyszerkészítmény, ahol a hatóanyag a valsartannak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának és HCTZ-nek a kombinációja, előnyösen olyan additívumokat használunk, amelyeket az előzőekben már ismertettünk és keresztkötésű polivinil-pirrolidont alkalmazunk. A sztearátot előnyösen 1-5 tömeg%, így 3 tömeg% mennyiségben használjuk. A cellulózt, így a mikrokristályos cellulózt előnyösen 10-30%, így 21 tömeg% mennyiségben használjuk. A szilícium-dioxidot előnyösen 0,5-10 tömeg%, így 1 tömeg% mennyiségben használjuk. A keresztkötésű polivinil-pirrolidont előnyösen 10-20 tömeg%, így 13 tömeg% mennyiségben van jelen. Különösen előnyösek az olyan szilárd, orális dózisegység formák, amelyek additívumként mikrokristályos cellulózt és keresztkötésű polivinil-pirrolidont (PVP) tartalmaznak.

A találmány szerinti szilárd, orális gyógyszerkészítmények adott esetben draszté formában jelennek meg, mely esetben a szilárd, orális dózisegység formát oly módon állítjuk elő, hogy jellegzetesen cukorral, sheliakkal vagy más filmet használunk bevonó szerként, a bevonást a szakirodalomból ismert eljárások szerint elvégezve. Figyelemmel a számos ismert bevonási módszerre, így a spray bevonásra, a fluid ágyas bevonásra önmagában ismert módszereket használunk olyan készülékek felhasználásával, melyek az Aeromatic-tól, a Glatt-tól, a Wurster-tól vagy a Hüttlin-től szerezhetők be, az Accela Cota módszer szerint járunk el valamely perforált panban vagy szubmergált kard bevonási módszert használunk. A vivőanyagok a kikészítésben általánosan használatosak, melyeket az ilyen eljárások során alkalmazunk.

A találmány szerinti szilárd, orális dózisegység formákat magukba foglaló gyógyszerkészítmények a cisztolés vagy diasztolés vagy mindkét típusú vérnyomás csökkentésére használhatók. Azok az állapotok, melyekben a találmány szerinti ké-

szítményt használjuk a teljesség igénye nélkül a malignus, az esszenciális, a renovaszkuláris, a diabetikus, az izolált szisztolés, vagy más szekunder típusú hipertenzió, a kongesztív szivbetegség, a stabil vagy instabil angína, a miokardiális infarktus, az arterioszklerózis, a diabetikus nefropátia, a diabetikus kardiális miopátia, a renális inszufficiencia, a perifériás vaszkuláris betegségek, a bal ventikuláris hipertrófia, a kognitív diszfunkció (így az Alzheimer kór) és hasonlók.

A hatóanyag pontos dózisa és közelebbről maga a gyógyszerkészítmény adagolása számos tényezőtől függ, így a kezelendő beteg állapotától, a kezelés tervezett idejétől és a hatóanyag kioldozásának sebességétől. Például a hatóanyag mennyisége és a kioldódási sebesség adott esetben oly módon határozható, hogy ismert in vitro és in vivo technikákat alkalmazunk annak megállapítására, milyen hosszú az adott hatóanyag koncentráció a vér plazmában megfelelő terápiás hatás kifejtésére a kívánt szinten.

A találmány szerinti eljárás másik szempontja szilárd, orális dózisegység forma előállítása, melyet a fentiekben említettünk. Ilyen orális, szilárd dózisegység formát magába foglaló gyógyszerkészítmények adott esetben az a) komponens, a b) komponens (fentiekben definiálva) feldolgozásával állíthatók elő megfelelő mennyiségeket alkalmazva és így módon a dózisegység formát kialakítva.

A találmány szerinti eljárás a szilárd dózisegységet magába foglaló orális gyógyszerkészítmény előállítására az alábbi műveleteket foglalja magába

- i) a hatóanyagot és a gyógyászatilag elfogadható vivóanyagokat öröljük,
- ii) az örölt hatóanyagot és additívumok keverékét összenyomva komprimátokat készünk,
- iii) a komprimátumokat granulátumokká alakítjuk; és

iv) a granulátumokat szilárd orális dózisformát kialakítva gyógyszerkészítménnyé nyomjuk.

Az eljárást víz távollétében hajtjuk végre adott száraz kompressziós módszert használva. Az eljárás egy másik megvalósítási formája szerint szobahőmérsékleten és nedvességtartományba dolgozunk, ebben a műveletben nem szükséges az eljárást száraz atmoszférában végrehajtani.

A kezdeti i) művelet, azaz az őrlési lépés adott esetben szokásos őrlési módszerekkel és mikronizációs eljárásokkal valósítható meg.

A hatóanyagot és az aditívumokat adott esetben akár individuálisan, akár együtt őröljük $0,1 \mu - 200 \mu$, előnyösen $1,0 \mu - 100 \mu$ részecskeméretet kialakítva. A kristályok legalább 90%-a mindkét aktív hatóanyag esetében és az aditívumokat is beleértve ilyen részecskeméret tartományban van jelen. Az ilyen méretű részecskéket szokásos őrlési módszerekkel, így levegő jeges malomban történő őrléssel, kalapácsos és szóró őrléssel, finom impact malomban, golyós malomban vagy vibrátor malomban végezzük.

A mikronizációt önmagában ismert módon hajtjuk végre ultraszonikus dezintegrátort, így BRANSON Sonifier típusú dezintegrátort használva vagy a szuszpenziót nagy sebességű keverővel keverjük, például HOMOREX típusú keverőt alkalmazunk.

Az őrölt részecskéket ebben az állapotban adott esetben szitáljuk és önmagában ismert módszerekkel keverjük.

A koprimáltá történő kompresszió a száraz őrölt komponensek tömörítését igényli. A tömörítés adott esetben öntési technikával vagy előnyösen golyós tömörítéssel végezzük. A golyós tömörítő készülék általánosan használt és lényegében két

golyóból áll, melyek egymáshoz ütődnek. A hidraulikus ram erő, mely az egyik golyóval szemben lép fel a másik ellenében tömörítő erőt létesít, az őrlt részecskéket a golyós kompaktorba vezetjük egy screw conveyor rendszeren keresztül.

A tömörítő erő előnyösen 25-65 kN. A tömörítő erők ezen tartományában meglepő módon azt találtuk, hogy az egyes partikuláris készítmények minimális tömörítő erőt igényelnek és így módon olyan szilárd, orális dózisegység formát kapunk, ahol a granulátumok diszkrét primer részecskék dezintegrálódnak egy adott sebességen, például a dezintegráció hatszor gyorsabban történik a szilárd orális dózisegység formában, melyet a fentiek szerint a minimális tömörítő erővel nyomtunk. Az ilyen gyors dezintegrációs sebesség szokatlan tablettá gyártásnál és hasonló a kapszula képzési dezintegrációs sebességhez. A minimális kompaktációs erő az adott készítmény hatóanyag tartalmától és a jelenlévő aditívumok mennyiségétől és természetétől függ.

A találmány szerinti szilárd, orális gyógyszerkészítmény hatóanyagként 80 mg valsartant és 12,5 mg HCTZ-t tartalmaz és a megfelelő aditívumok megfelelő mennyiségben vannak jelen, előnyösen a fenti tömörítő erő felhasználásával állítjuk elő és így módon legalább 30 kN komprimátokat kapunk. A megfelelő aditívumok és a megfelelő hatóanyag mennyiség adott esetben 31,5 mg mikrokristályos cellulóz, 1,5 mg vízmentes kolloid szilícium, 4,5 mg magnézium-sztearát és 20 mg keresztkötésű PVP.

A szilárd, orális dózisegység formát magukba foglaló gyógyszerkészítmény 160 mg dózisegység valsartant és 12,5 mg HCTZ-t tartalmaz és a megfelelő aditívumok a megfelelő mennyiségben, előnyösen a fenti kompaktációs erő felhasználásával végrehajtott folyamatok felhasználása során keletkeznek, ahol legalább 25 kN komprimát képződik. A megfelelő aditívumok a megfelelő mennyiségben

ezen hatóanyag esetében adott esetben 75,5 mikrokristályos cellulóz, 3,0 mg vízmentes szilícium-dioxid, 9,0 mg magnézium-sztearát és 40 mg keresztkötésű PVP.

Ezen információ birtokában a szakember nyilvánvalóan képes meghatározni a minimális tömörítő erőt más gyógyszerkészítmények esetében is rutinkísérleteket megvalósítva.

A golyós malom készülék fordulatszáma 1-15 rpm, előnyösen 1,3 - 7,5 rpm. Miután a tömörített masszát a golyókon keresztül vezetjük, vékony szalagszerű szegmenseket kapunk.

A koprimátumot adott esetben szórjuk vagy őröljük és ily módon granulátumot kapunk. A legegyszerűbb művelet a szórásforma, amely magába foglalja a koprimát keresztül vezetését a golyókból távozva valamely szitán mechanikai nyomást alkalmazva. Különösen előnyösen a koprimátot oszcilláló malom felhasználásával szórjuk, így MGI 624 Frewit (Key International Inc.) használunk.

Az ily módon képződött granulátumok meglehetősen széles skálájú részecskeméret megvalósítással, így 9-340 mikron érték közötti részecskeméret megvalósítással rendelkeznek. A golyós tömörítő eljárás ezen fázisában a szokásos módon alulméretezett és felülméretezett részecskéket kapunk, melyeket a granulátumok átlagából reciklizációs vagy recirkulációs eljárással távolítunk el. Az ily módon eltávolított felül- és alulméretezett részecskéket jellegzetesen tovább nyomjuk egy vagy két alkalommal és így a kívánt részecskeméret megoszlású granulátumokat kapjuk. Az ilyen eljárás időigényes és ezért a szilárd, orális dózisegység forma előállítására megnövekedett költségeket foglal magába. Továbbá a golyós malomból történő átvétel az ilyen magas tömörítő erő igénybevételével káros hatást mutat a hatóanyagra és ily módon a granulátumok a nyomásra kevésbé alkalmasak a szilárd dózisegység forma előállításakor.

Azt találtuk azonban, hogy a granulátumokat először a golyós tömörítőből a szóró- vagy őrlő malomba vezetjük és amely mind felül-, mind alul-méretezett részeket tartalmaz, azokat szilárd, orális dózisformába nyomhatjuk anélkül, hogy a szilárd, orális dózisegység formára kedvezőtlen hatást megvalósítanánk.

A granulátumok tablettá maggá történő nyomását szokásos tablettázó géppel hajtjuk végre például EK-0 Korsch eccentricus tablettázó gépet vagy motoros nyomó tablettázó gépet használunk, előnyösen 2 kN ennél nagyobb nyomást alkalmazunk. A tablettá mag adott esetben változó formájú és például kerek, ovális, oblongális, cilindrális vagy bármely más alkalmas formát vehet fel és ez adott esetben a részek méretétől és a hatóanyag koncentrációjától függően változik. A találmány szerinti jellegzetes tablettá kis méretű, a gyógyszerkészítményt magába foglaló hatóanyag mennyiségére vonatkoztatva.

A találmány szerinti tabletták előnyös formáját kompressziós eljárással állítjuk elő a fentiek szerint eljárva és enyhén ovális terméket kapunk. A tojás formájú tabletták adott esetben kerek vagy sarkítottak.

A találmány szerinti szilárd orális gyógyszerkészítmény előnyös megvalósítási formája során a tablettákat oblongális alapra nyomjuk, melyben a hossz dimenzió aránya a szélesség és hossz dimenzióhoz 2,5-5,0:0,9-2,0:1,0, előnyösen ahol a tabletták alapja és teteje egymástól függetlenül planális vagy konvex görbét vesz föl a longitudinális axis körül; a tabletták arculata planáris és a hátsó fala tojás vagy adott esetben sarkított vagy kerek formát vehet fel.

Különösen előnyös megvalósítási formája a találmány szerinti orális gyógyszerkészítménynek a kompresszió után a granulátum történő előállítás során az oblongális alakú tablettá forma, melyben a hosszúság közel 1,0-11 mm, az átmérő 5,0-6,0 mm és a magasság 3,0-4,0 mm.

A találmány szerinti szilárd, orális dózisegység forma előállítására során a nyomott granulátumokból oblongális alakú tablettákat kapunk, melynek hosszúsága 15,0-16,0 mm, átmérője 6,0-7,0 mm és magassága 3,5-5,0 mm.

A találmány szerint eljárva olyan tablettát is előállíthatunk, mely lényegében korong alakú és a felső és az alsó része enyhén konvex felülettel rendelkezik. Előnyösen ezen tabletták átmérője körülbelül 8-8,5 mm és a mélység 3-3,5 mm, az átmérő 16 mm és a magasság 6 mm. A tabletták 0,1-0,45 cm³ térfogatúak, különösen előnyösen 0,2-0,3 cm³ térfogatúak, így 0,125 cm³ vagy 0,25 cm³ térfogatúak.

A tabletták adott esetben transzparenssek, színtelenek vagy színesek és adott esetben jelzettek ily módon a termék azonnal felismerhető. A színezékek felhasználása a megjelenés és az azonosítás céljából szükséges. Alkalmas színezékek a gyógyszerészetben jellegzetesen használt karotinoidok, vas-oxidok és a klorofil.

Találmányunkat az alábbi példákkal mutatjuk be.

1. példa

Összetétel

valsartan	80,0 mg (53,3%)
hidroklór-tiazid	12,5 mg (8,3%)
kolloid vízmentes szilícium-dioxid AEROSIL	1,5 mg (1,0%)
mikrokristályos cellulóz AVICEL	31,5 mg (21,0%)
polivinil-porrolidon CROSPVIDONE	20,0 mg (13,3%)
magnézium-sztearát	4,5 mg (3,0%)
	<hr/>
	150,0 mg

Eliárás

A komponenseket a magnézium-sztearát kivételével keverő edényben összekeverjük. Az összekevert anyagot szitáljuk és további időn keresztül előkeverjük tartálykeverőben. A kevert anyagot golyós kompaktor segítségével tömörítjük (Bepex Pharmapaktor L 200/50 P, Hosokawa Micron Group). Az alkalmazott tömörítő erők 25-65 kN és a golyó sebessége 1,3-7,5 rpm. A tömörített anyagot ismét szitáljuk és ezután a maradék magnézium-sztearátot adjuk, végül finoman keverünk mixer tartályban. Ezután 150 mg homogén keveréket tablettává nyomunk ovális szerszámot használva 10 x 5,2 mm átmérővel. A kapott tabletták hosszúsága 10,0-10,2 mm, szélessége 5,2-5,4 mm és magassága 3,3-3,9 mm.

1a példa

Az 1. példa szerint előállított szilárd, orális dózisformát az alábbi film bevonó szerrel vonjuk be.

Cellulóz H-P-M683	2,76 mg
Vas oxid (sárga) 17268	0,025
Vas-oxid (vörös) 17266	0,025
PEG 8000 (flakonos)	0,5
Talkum PH	2,0
Titán-dioxid PH	0,7
Ionmentes víz	2,5
Etanol + 5% izopropil-alkohol	20,0

Eliárás

A PEG-et és a cellulózt ionmentes vízben oldjuk. A maradék komponenseket a képződött oldatban szuszpendáljuk. Spré bevonó készüléket (Driacoater DRC-

500, powrex Ltd) az 1. példa szerinti szilárd, orális dózisformával megtöltünk. A bevonó készítményt a szilárd, orális dózisformára sprézzük, a forgó készüléket 6-12 rpm fordulattal működtetjük. A spré nyomása 1,9 - 2,2 Kg/cm² és a spré sebessége 5,9-7,9 g/perc.

Miután a bevont szilárd, orális dózisformát a bevonó készülékbe helyeztük 40°C hőmérsékleten szárítjuk 40°C hőmérsékleten, míg a nedvességtartalom a bevont szilárd, orális dózisegység formán kevesebb mint 2,5 tömeg%.

A kapott tabletták hosszúsága 10,1-10,3 mm, szélessége 5,3-5,5 mm és magassága 3,4-4,0 mm.

2. példa

Összetétel

valsartan	160,0 mg (53,3%)
hidroklór-tiazid	12,5 mg (8,3%)
kolloid vízmentes szilícium-dioxid AEROSIL	3,0 mg (1,0%)
mikrokristályos cellulóz AVICEL	75,5 mg (21,0%)
polivinil-porrolidon CROSPVIDONE	40,0 mg (13,3%)
magnézium-sztearát	9,0 mg (3,0%)
	300,0 mg

Az 1. példa szerinti eljárást megvalósítva 300,0 mg-os tablettákat állítunk elő. A kapott tabletták 15,0-15,2 mm hosszúak, 6,0-6,2 mm szélesek és 3,9-4,7 mm magasak.

2a példa

A 2. példa szerint előállított szilárd, orális dózisformát az alábbi bevonó kompozícióval vonjuk be az 1a példa szerinti metodikát alkalmazva.

Összetétel

Cellulóz H-P-M683	5,51 mg
Vas-oxid (vörös) 17266	0,75
PEG 8000 (flakonos)	1,0
Talkum PH	3,99
Titán-dioxid PH	0,75
Ionmentes víz	5,0
Etanol + 5% izopropil-alkohol	40,0

A kapott tabletták magassága 15,1-15,3 mm, szélessége 6,1-6,3 mm és magassága 4,0-4,8 mm.

3. példa

Összetétel

valsartan	80,0 mg (40%)
AEROSIL 200	10,0 mg (5%)
L-HPC* L-11	87,0 mg (43%)
Magnézium-sztearát	3,0 mg (1,5%)

AVICEL PH-301	10,0 mg (5%)
L-HPC* L-21	5,0 mg (2,5%)
AEROSIL 200	1,0 mg (0,5%)
Talkum	2,0 mg (1,0%)
Magnézium-sztearát	2,0 mg (1,0%)
*Hidroxi-propil-cellulóz	200,0 mg

Eljárás

A vonal feletti komponenseket keverő tartályban keverjük. A kevert anyagot szitáljuk és egy adott időpontig előkeverjük a keverő tartályban. A kevert anyagot golyós tömörítőben (Bepex Pharmapaktor L 200/50 P, Hosokawa Micron Group) tömörítjük, a tömörítő erő 25-65 kN, a golyó sebessége 1,3-7,5 rpm. A tömörített anyagot ismét szitáljuk és a vonal alatti komponenseket adagoljuk és a keverőtartályban ismét keverjük. Ezután a kapott 200 mg homogén keveréket tablettákká nyomjuk ovális szerszámmal (10 x 5,2 mm) használva. A kapott tabletták 8,5 mm átmérőűek és 3,9 mm vastagok.

3A példa

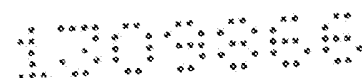
Film bevonás

Titán-dioxid	1,00 mg
TC-5R*	3,68 mg
PEG 6000	0,66 mg
Talkum	2,66 mg
	<hr/>
	8,00 mg

* = hidroxil-propil-metil-cellulóz

Eljárás

A 3. példa szerinti szilárd, orális dózisegység formát filmbevonattal látjuk el az 1A példa szerinti metodikát alkalmazva. A kabátos tabletták átmérője 8,6 mm és vastagsága 4,0 mm.



4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot több mint 50% mennyiségben alkalmazzuk.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 40 mg, 80 mg vagy 160 mg valsartant tartalmazó dózisegységeket állítunk elő.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy további hatóanyagként hidroklor-tiazidot (HCTZ) alkalmazunk.
7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a varsaltant 10-250 mg és a HCTZ-ot 6-60 mg dózisban alkalmazzuk.
8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a valsartant 10-250 mg dózisegységben és a HCTZ-ot 6-60 mg dózisegységben alkalmazzuk.
9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a valsartant 80 vagy 160 mg dózisegységben és a HCTZ-ot 12,5 mg dózisegységben alkalmazzuk.
10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a valsartant 80 mg dózisegységben és a HCTZ-ot 12,5 vagy 25 mg dózisegységben alkalmazzuk, vagy a valsartant 160 mg dózisegységben és a HCTZ-ot 12,5 vagy 25 mg dózisegységben alkalmazzuk.
11. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szétesést elősegítő anyagként a következő csoportból választottat alkalmazzuk CMC-Ca, CMC-Na, kereszt-kötéses PVP, alginsavas nátrium alginát guar és kereszt-kötéses CMC.
12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szétesést elősegítő anyagot 2-20 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk.
13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szétesést elősegítő anyag crosppovidon.

14. A 7-12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szét-
esést elősegítő anyag keresztkötéses PVP.
15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a keresztkötéses PVP-t
10-20 tömeg% mennyiségben alkalmazunk.
16. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan
adalékanyagot alkalmazunk, mely egy kötőanyagot is tartalmaz.
17. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kötőanyag a következő
csoportból választott: keményítő, így burgonyakeményítő, búzakeményítő, kukorica-
keményítő, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxietil-cellulóz és
hidroxipropilmetil-cellulóz.
18. A 16. vagy 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kötőanyagot
10-45 tömeg% mennyiségben alkalmazunk.
19. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kötőanyagot 20-30 tö-
meg% mennyiségben alkalmazunk.
20. A 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kötő-
anyagként mikrokristályos cellulózt alkalmazunk.
21. A 6-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 10-30
tömeg% mennyiségű mikrokristályos cellulózt alkalmazunk.
22. A 1-10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan adalékanyagot
alkalmazunk, mely síkosító anyagot is tartalmaz.
23. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy síkosító anyagként a kö-
vetkező csoportból választottat alkalmazunk: koloidális szilíciumdioxid, magnézium-
triszilikát, porformájú cellulóz, keményítő, talkum és tribázisos kalcium-foszfát.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy síkosító anyagként kolloidális szilícium-dioxidot alkalmazunk.

25. A 22-24. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 0,1-5 tömeg% síkosítószert alkalmazunk.

26. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan adalékanyagot alkalmazunk, mely kenőanyagot is tartalmaz.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a következő csoportból választott kenőanyagot alkalmazunk: Mg, Al, Ca-sztearát, PEG 4000-8000 és talkum.

28. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kenőanyagként Mg-sztearátot alkalmazunk.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1-5 tömeg% mennyiségű Mg-sztearátot alkalmazunk.

30. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan adalékanyagot alkalmazunk, mely töltőanyagot vagy hígító anyagot is tartalmaz.

31. A 30. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a következő csoportból választott töltő- vagy hígító anyagot alkalmazunk: cukrászati cukor, kompresszálható cukor, dextrátok, dextrin, dextróz, laktóz, mannitol, mikrocellulóz, porformájú cellulóz, szorbitol, szacharóz és talkum.

32. A 31. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy töltő- vagy hígítóanyagként mikrokristályos cellulózt alkalmazunk.

33. A 32. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 15-40 tömeg% mennyiségű töltő- vagy hígító anyagot alkalmazunk.



34. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (i) művelet során az őrlést úgy végezzük, hogy a hatóanyagban és az adalékanyagban a részecskék mérete egyedileg vagy együtt 0,1-200 μ legyen, a kristályok legalább 90%-a ebbe a tartományba essen.
35. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az eljárást úgy végezzük, hogy a szilárd orális dózisforma 80 mg valsartant és 12,5 mg HCTZ-ot tartalmazzon, ahol az (i) kompressziós műveletben a komprimát kialakítására legalább 30 kN kompaktációs (tömörítési) nyomást alkalmazunk.
36. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az eljárást úgy végezzük, hogy a kapott granulátum részecskéinek mérete 9-340 mikron legyen.
37. Az 1-35. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kerek, ovális, téglalap vagy henger alakú tablettát állítunk elő.
38. A 37. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan téglalap alakú tablettát állítunk elő, melynek hossza 10-11 mm, szélessége 5-6 mm és magassága 3-4 mm.
39. A 37. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan téglalap alakú tablettát állítunk elő, melynek hossza 15-16 mm, szélessége 6-7 mm és magassága 3,5-5 mm.
40. Az 1-39. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 0,1-0,45 cm^3 térfogatú tablettát állítunk elő.
41. Eljárás egy komprimát előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti őrlött hatóanyag és vivőanyag keverékéből komprimálással egy komprimátot alakítunk ki, ahol a komprimátnak komprimálással történő kialakításához minimum 25 - 65 kN tömörítő erőt alkalmazunk.

42. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan szilárd orális dózisformát alakítunk ki, mely a következőket tartalmazza

valsartan	80,0 mg (53,3%)
hidroklór-triazid	12,5 mg (8,3%)
kolloidális vízmentes szilícium-dioxid	1,5 mg (1,0 %)
mikrokristályos cellulóz	31,5 mg (21,0%)
polivinil-pirrolidon	20,0 mg (13,3 %)
magnézium-sztearát	4,5 mg (3,0%)

43. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan szilárd orális dózisformát alakítunk ki, mely a következőket tartalmazza

valsartan	160,0 mg (53,3%)
hidroklór-triazid	12,5 mg (8,3%)
kolloidális vízmentes szilícium-dioxid	3,0 mg (1,0 %)
mikrokristályos cellulóz	75,5 mg (21,0%)
polivinil-pirrolidon	40,0 mg (13,3 %)
magnézium-sztearát	9,0 mg (3,0%)

44. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan szilárd orális dózisformát alakítunk ki, mely a következőket tartalmazza

valsartan	80,0 mg (40%)
kolloidális szilícium-dioxid 200	10,0 mg (5 %)
L-HPC [®] L-11	87,0 mg (43%)
magnézium-sztearát	3,0 mg (1,5%)
mikrokristályos cellulóz 301	10,0 mg (5%)
L-HPC [®] L-21	5,0 mg (2,5%)

koloidális szilícium-dioxid 200	1,0 mg (0,5%)
talkum	2,0 mg (1,0%)
magnézium-sztearát	2,0 mg (1,0%) / hidroxipropilcellulóz/