



HU000230685B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **230 685**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 04 00409**(22) A bejelentés napja: **1998. 01. 16.**(40) A közzététel napja: **2000. 12. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2017. 08. 28.**(51) Int. Cl.: **A61K 31/215** (2006.01)**A61K 9/16** (2006.01)**A61K 31/22** (2006.01)**A61K 47/30** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/IB 98/00065

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9831361(62) Megosztás esetén a korábbi bejelentés ügyszáma:
P0000808 **1998. 01. 16.** **HU**(30) Elsőbbségi adatok:
97/00479 **1997. 01. 17.** **FR**(72) Feltaláló(k):
Seth, Pawan, Irvine, Kalifornia (US)
Stamm, André, Griesheim (FR)(73) Jogosult(ak):
BGP Products Operations GmbH, Allschwil
(CH)(74) Képvisező:
ADVOPATENT Szabadalmi és Védjegy Iroda,
Budapest(54) **Fenofibrát-tartalmú, azonnal oldódó készítmény**

(57) Kivonat

A találmány tárgya azonnal oldódó, fenofibrátot tartalmazó gyógyászati készítmény és eljárás az előállítására.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény tartalmaz

(a) inert, vízben oldódó hordozót, amely legalább egy réteg — 20 µm-nél kisebb szemcseméretűvé mikronizált fenofibrát hatóanyagot, hidrofil polimert és adott esetben felületaktív anyagot tartalmazó — bevonattal van ellátva, ahol a hidrofil polimer az (a) komponens legalább 20 m/m %-át alkotja; és

(b) adott esetben egy vagy több külső fázist vagy réteget,

ahol a gyógyászati készítmény oldódása az Európai Gyógyszerkönyv által megadott módon 75/perc fordulatszámú

keverőlapát alkalmazásával végzett mérés szerint, oldóközegként 2 m/m % poliszorbát-80-at vagy 0,025 M

nátrium-lauril-szulfátot tartalmazó vizet használva, 5 perc alatt legalább 10 %-os, 10 perc alatt 20 %-os, 20 perc alatt 50 %-os és 30 perc alatt 75 %-os mértékű.

Fenofibrát-tartalmú, azonnal oldódó készítmény

A találmány tárgya új gyógyászati készítmény, amely javított oldódási tulajdonságainak köszönhetően jó felszívódási képességgel. Szintén a találmány tárgyát képezi az ilyen gyógyászati készítmény előállításának eljárása. Közelebbről, a találmány tárgya olyan – vízben gyengén oldódó hatóanyagot tartalmazó – gyógyászati készítmény, amely perorális adagolásra alkalmas.

A gyógyászati készítmények gyakran tartalmaznak olyan hatóanyagot, amely vizes közegben alig oldódik (vagyis az oldódási görbéje nem megfelelő), ami a perorális beadást követően a szervezetben gyenge felszívódáshoz vezet, s ennek ellensúlyozása céljából a beadandó dózist növelni kell. Ez különösen érvényes számos vérzsír-szint-csökkentő hatóanyagra, mint például a fibrátcsaládba tartozó vegyületekre.

A fenofibrát jól ismert vérzsír-szint-csökkentő anyag, amely a fibrátok családjába tartozik. Kereskedelmi forgalomban több dózisban is beszerezhető (pl. a 100 és 300 mg-os Secalip®), de ezekből a készítményekből a hatóanyag csak gyengén szívódik fel. A fenofibrát – a rossz vízoldékonysága következtében – alig szívódik fel az emésztőrendszerben, ezért a biológiai hozzáférhetősége nem teljes, szabálytalan, és gyakran egyénről egyénre változó.

A fenofibrát oldódási görbéjének és biológiai hozzáférhetőségének javítása – és ezáltal a beadandó dózis csökkentése – céljából előnyös lenne az oldódását olyan mértékben megnövelni, hogy közel 100 %-os szintet érjünk el.

Ezenfelül, a beteg kényelme érdekében előnyös lenne olyan dózisformát választani, amely napi egyszeri bevételt terne lehetővé, miközben ugyanazt a hatást eredményezné, mint a napi többszöri adag.

Az EP-A-0330532 számú európai szabadalmi bejelentésben eljárást tárnak fel a fenofibrát biológiai hozzáférhetőségének javítására. Leírják a fenofibrát felületaktív anyaggal (például nátrium-lauril-szulfáttal) végzett együttes mikronizálásának a fenofibrát oldhatóságára, s ezáltal biológiai hozzáférhetőségére gyakorolt hatását. Eljárásuk szerint a fenofibrát szilárd felületaktív anyaggal együttes mikronizálása sokkal nagyobb mértékben növeli a biológiai hozzáférhetőségét, mint ha az oldékonyságot a felületaktív anyag egyszerű hozzáadásával, a fenofibrát önmagában történő mikronizálásával vagy a külön-külön mikronizált fenofibrát és felületaktív anyag alapos összekeverésével javítanák. Az itt alkalmazott oldási eljárás a hagyományos keverőlapátos technika (Európai Gyógyszerkönyv); a termék oldódási kinetikája – standard berendezéssel kevert – oldószer rögzített térfogatában mérhető (egy másik lehetséges tesztelési módszer a folytonos áramlási cellák alkalmazásával végzett eljárás).

Az EP-A-0330532 számú európai szabadalmi bejelentésben leírt eljárás olyan új dózisformát eredményez, amelyben a szilárd felületaktív anyaggal együtt mikronizált hatóanyag oldódási képessége, s ezáltal biológiai hozzáférhetősége javított, ami lehetővé teszi, hogy egy adott hatékonysági szint eléréséhez kisebb napi dózissal van szükség; például 100 mg helyett 67 mg-ra, és 300 mg helyett 200 mg-ra.

Mindazonáltal, a szóban forgó előállítási eljárás nem tökéletes, mivel nem biztosítja a hatóanyag teljes biológiai hozzáférhetőségét, és több hátránya is van. A fenofibrát szilárd felületaktív anyaggal együttes mikronizálása valóban javítja az aktív komponens oldódását, de az még így sem tökéletes.

Ilyenformán, a fenofibrát biológiai hozzáférhetőségének további javítására van szükség, hogy nagyon rövid időn belül közel 100 %-os mértékű oldódás (vagy bármely esetben – 2 m/m% Polysorbate 80-at tartalmazó 1200 ml vízben vagy 0,025 M nátrium-lauryl-szulfátot tartalmazó 1000 ml vízben, percenként 75 fordulattal üzemelő keverőlapáttal keverve – 5 percen belül 10 %-os; 10 percen belül 20 %-os; 20 percen belül 50 %-os vagy 30 percen belül 75 %-os oldódás) legyen elérhető, és ez akkor is megvalósuljon, ha kis koncentrációjú felületaktív anyagot tartalmazó oldószerről van szó.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a szóban forgó probléma a gyógyászati készítmények új előállítási eljárásával megoldható, amelynek során a hatóanyag szuszpenzióját inert, vizoldékony hordozóra porlasztjuk. A találmány tárgyához tartoznak az így előállított gyógyászati készítmények is.

Tabletták előállítására – 0,5-5 m/m %, legfeljebb 10 m/m % koncentrációban – régóta alkalmaznak polimereket, például poli(vinil-pirrolidon)-t, amely ebben az esetben kötőanyag. Hasonlóan ismeretes a hidroxil-metil-propil-metil-cellulóz alkalmazása granulálási kötőanyagként. A 0 519 144 számú európai szabadalmi bejelentésben egy gyengén oldódó anyag, az omeprazol granulátumát tárják fel, amelyet úgy állítják elő, hogy a hatóanyag – a szóban forgó polimert tartalmazó oldattal készített – diszperzióját vagy szuszpenzióját fluidizált ágyas granuláló készülékben inert szemcsékre porlasztják. A polimert (HPMC vagy HPC) ebben az esetben is csak granulálási kötőanyagként alkalmazzák (az aktív komponensre vonatkoztatva kb. 50 m/m % mennyiségben), ami – figyelembe véve a nagy méretű (kb. 700 μm -es), inert szemcsék jelenlétét – azt eredményezi, hogy a készítményben a hatóanyag és a polimer a készítmény teljes tömegéhez viszonyítva csupán néhány m/m % mennyiségben lesz jelen. Látható, hogy a 0 519 144 számú európai szabadalmi bejelentésben leírt készítmény inert szemcséinek mérete igen nagy, ami a fenofibrát esetében a készítmény olyan térfogatát eredményezi, amely túl nagy ahhoz, hogy orális úton könnyen be lehessen adni.

Polimerek (pl. a poli(vinil-pirrolidon)) "szilárd diszperziók" előállítására történő alkalmazása szintén ismeretes. Az ilyen diszperziók együttes kicsapással, összeömlésztéssel vagy folyadék fázisban történő elegyítéssel és azt követő szárítással állíthatók elő. Ebben az esetben a hatóanyagot poli(vinil-pirrolidon)-on (PVP) izolált szemcsékben rögzítjük, ami kiküszöböli a szilárd anyag gyenge nedvesedési képességével és a szemcsék összetapadásával kapcsolatos nehézségeket. Kuchiki és munkatársai a "Stable Solid Dispersion System Against Humidity" című publikációjukban [Yakuzaigaku 44(1), 31 (1984)] leírtak egy eljárást szilárd diszperziók poli(vinil-pirrolidon) alkalmazásával történő előállítására. Az általuk leírt eljárásban nagyon nagy mennyiségű PVP-t alkalmaznak, és a hatóanyag és a PVP aránya 1:1-től 1:20-ig terjed, ebben az esetben azonban nem használnak inert hordozót.

A WO-A-96/01621 számú nemzetközi közzétételi íratban késleltetett kibocsátású készítményt tárnak fel, amely egy külső réteggel bevont inert magot (valamennyi példában szilícium-dioxid) tartalmaz, és a külső rétegben a hatóanyag hidrophil polimerrel elegyítve van jelen. A készítményben a hatóanyag és a polimer tömegaránya 10:1 és 1:2 közötti, míg a hatóanyag és az inert mag tömegaránya 5:1 és 1:2 közötti. A késleltetett kibocsátásért a külső réteg felelős. Az ilyen készítmények összesajtolhatók, és hidrophil polimerként poli(vinil-pirrolidon)-t tartalmazhatnak. Az említett közzétételi íratban feltárják az ilyen készítmények előállításának eljárását is, amelynek során a hatóanyag polimer-oldatban készített diszperzióját fluidizált ágyas granuláló készülékben porlasztják az inert magokra. A szóban forgó szabadalmi írat kizárólag a késleltetett kibocsátású készítményekre vonatkozik, és a megoldásra váró probléma a késleltetett kibocsátási tulajdonságot hordozó külső réteg -- károsodás nélküli -- összesajtolása.

Az FR-A-2 722 984 számú dokumentum tárgyát szilárd diszperziók képezik, amelyeket úgy állítják elő, hogy a hatóanyagot illékony szerves oldószerben oldják, majd az oldószert lepárolják.

Mindazonáltal, a találmány szerinti megoldást seholy sem írták még le és nem is utaltak rá.

Ennek megfelelően, a találmány tárgya egy azonnali hatóanyag-felszabadulást biztosító fenofibrát gyógyászati készítmény, amely tartalmaz:

(a) inert, vízben oldódó hordozót, amely legalább egy réteg -- 20 µm-nél kisebb szemcseméretűvé mikronizált fenofibrát hatóanyagot, hidrophil polimert és adott esetben felületaktív anyagot tartalmazó -- bevonattal van ellátva, ahol a hidrophil polimer az (a) komponens legalább 20 m/m %-át alkotja; és

(b) adott esetben egy vagy több külső fázist vagy réteget.

A találmány egyik megvalósítási módja értelmében a gyógyászati készítményben felületaktív anyag is jelen van a fenofibráttal és a hidrophil polimerrel együtt.

A találmány fenofibrátot tartalmazó gyógyászati készítményt bocsát rendelkezésre, amelynek oldódása az Európai Gyógyszerkönyv által megadott módon 75/perc fordulatszámú keverőlapát alkalmazásával végzett mérés szerint, oldóközegként 2 m/m % poliszorbát-80-at tartalmazó vizet vagy 0,025 M nátrium-lauril-szulfátot tartalmazó vizet használva, 5 perc alatt legalább 10 %-os, 10 perc alatt 20 %-os, 20 perc alatt 50 %-os és 30 perc alatt 75 %-os mértékű.

Szintén a találmány tárgyát képezi egy eljárás gyógyászati készítmény előállítására, amelynek során

(i) hidrophil polimert és adott esetben felületaktív anyagot tartalmazó oldatban mikronizált fenofibrát szuszpenziót állítunk elő, ahol a fenofibrát részecskemérete 20 µm alatti;

(ii) a kapott szuszpenziót inert, vízdékony hordozóra visszük fel; és

(iii) az így kapott szemcséket adott esetben egy vagy több fázissal vagy réteggel vonjuk be.

Az (ii) lépést előnyösen fluidizált ágyas granuláló berendezésben hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárás egy további lépést is tartalmazhat, amelyben a (ii) vagy (iii) lépésben kapott terméket -- további kötőanyagokkal együtt vagy azok nélkül -- összesajtoljuk.

A találmány szerinti megoldást a következőkben a mellékelt ábrák segítségével szemléltetjük részletesen.

Az 1. ábrán egy találmány szerinti készítmény és a Lipanthyl® (200 M) oldódási görbéjét hasonlítjuk össze.

A 2. ábrán egy találmány szerinti készítmény és a Németországban kereskedelmi forgalomban beszerezhető gyógyászati készítmények oldódási görbéit hasonlítjuk össze.

A találmány leírásában a "mikronizált" kifejezésen olyan szemcsés állagú anyagot értünk, amelynek részecskéi 20 µm körüli nagyságúak vagy kisebbek. Előnyösen a részecskék 10 µm körüli nagyságúak vagy kisebbek.

A találmány leírásában az "inert, vízdékony hordozó" kifejezésen olyan, általában hidrofíll, gyógyászati szempontból közömbös, kristályos vagy amorf, szemcsés vivőanyagot értünk, amely az alkalmazott feltételek mellett nem eredményez kémiai reakciót, és amely vizes közegben, különösen a gyomorsavban jól oldódik. Példák az ilyen vivőanyagokra a cukorszármazékok, mint például a laktóz, szacharóz, hidrolizált keményítő (malto-dextrin) stb. Az ilyen vivőanyagok elegyei szintén alkalmazhatók. Az inert, vízdékony hordozó részecskemérete például 50 µm és 500 µm közötti.

A találmány leírásában "hidrofíll polimer" kifejezésen minden olyan nagy (például 300 D feletti) molekulatömegű anyagot értünk, amely a vízben való oldódás vagy gélképzés tekintetében kellő affinitású. Példák ilyen polimerekre a következők: poli(vinil-pirrolidon), poli(vinil-alkohol), hidroxipropil-cellulóz, hidroximetil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, zselatin stb. A polimerkeverékek szintén alkalmazhatók.

A találmány szerinti megoldás szempontjából előnyös hidrofíll polimer a poli(vinil-pirrolidon) (PVP). A jelen találmány szerint alkalmazott PVP molekulatömege például 10 000 D és 100 000 D közötti, előnyösen például 20 000 D és 55 000 D közötti.

A találmány leírásában a "felületaktív anyag" kifejezést a szokásos jelentésében alkalmazzuk. A találmány gyakorlati kivitelezésére bármely felületaktív anyag alkalmas, függetlenül attól, hogy amfoter, nem ionos, kationos vagy anionos jellegű. Az ilyen felületaktív anyagok példái a következők: nátrium-lauril-szulfát; a polioxi-etilén-szorbitán monocoleát-, monolaurát-, monopalmitát-, monosztearát- vagy egyéb észterek; nátrium-dioktil-szulfoszukcinát (DOSS); lecitin; sztearil-alkohol; cetosztearil-alkohol; koleszterin; polioxi-tilénezett ricinusolaj; polioxi-tilénezett zsírsavak gliceridjei; poloxamer® stb. A felületaktív anyagok keverékei is alkalmazhatók.

A találmány szerinti megoldás szempontjából előnyös felületaktív anyag a nátrium-lauril-szulfát, amely a fenofibráttal együttesen mikronizálható.

A találmány szerinti készítmények bármilyen egyéb gyógyszerészeti segédanyagot is tartalmazhatnak, amely a gyógyszerkészítésnél használatos és kémiaiilag összeférhető a hatóanyaggal. Ilyenek például a kötőanyagok, töltőanyagok, pigmentek, szétesést elősegítő anyagok, lubrikánsok,

nedvesítő anyagok, pufferek stb. A találmány szerint használható ilyen segédanyagok például a következők: mikrokristályos cellulóz, laktóz, keményítő, kolloid szilícium-dioxid, talkum, glicerin-észterek, nátrium-sztearil-fumarát, titán-dioxid, magnézium-sztearát, sztearinsav, keresztkötéses poli(vinil-pirrolidon) (AC DI SOL[®]), karboxi-metil-keményítő (Explotab[®], Primojel[®]), hidroxipropil-cellulóz, hidroximetil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, zselatin stb.

A leírásban a "külső fázis vagy réteg" kifejezésen a találmány szerinti készítmény hatóanyagot tartalmazó (a) komponensén (amely a "magot" képezi) lévő bevonatot értjük. Előnyös, ha a bevont magon egy vagy több fázis vagy réteg van jelen. A találmány oltalmi körébe tartoznak az egy réteggel bevont magot tartalmazó készítmények, valamint az egy réteggel bevont több magot tartalmazó készítmények is (amely utóbbiak például a tabletták említhetők, amelyek egy réteggel bevont magokból állnak. A "külső fázis vagy réteg" kifejezésen a leírásban nem értünk olyan bevonatokat, amelyek retard hatást nyújtanak a készítménynek.

A külső réteg hagyományos segédanyagokat tartalmaz. A réteg olyan adalékanyagokat is tartalmazhat, amelyek a tabletták előállítását segítik. Ennél a megvalósítási módnál a külső réteg szétesést elősegítő szert és például lubrikánst tartalmaz; az így bevont és elegyített szemcsék könnyen összesajtolhatók és vízben gyorsan szétesnek.

A találmány szerinti készítmények az össztömegükre vonatkoztatva (a külső fázis vagy réteg nélkül) általában 10-80 m/m %, előnyösen 20-50 m/m % inert, vízdékony hordozót, 5-50 m/m %, előnyösen 20-45 m/m % fenofibrátot, 20-60 m/m %, előnyösen 25-45 m/m % hidrophil polimert és 0-10 m/m %, előnyösen 0,1-3 m/m % felületaktív anyagot tartalmaznak.

A külső réteg vagy fázis, ha jelen van, a készítmény össztömegének akár 80 m/m %-át, előnyösen legfeljebb 50 m/m %-át képezheti.

A hidrophil polimer a készítmény (a) komponensének tömegére vonatkoztatva előnyösen 25 m/m %-nál nagyobb mennyiségben van jelen.

A találmány szerinti készítményben a fenofibrát és a hidrophil polimer aránya például 1:10 és 4:1 közötti, előnyösen például 1:2 és 2:1 közötti.

Amennyiben a készítményben alkalmazunk felületaktív anyagot, a felületaktív anyagnak a hidrophil polimerhez viszonyított aránya például 1:500 és 1:10 közötti, előnyösen például 1:100 és 5:100 közötti.

A találmány egyik megvalósítási módja értelmében a készítmény tablettából áll. A tablettát előnyösen úgy állítjuk elő, hogy az (a) komponens külső bevonattal ellátott elemeit (szemcsés alakban) összesajtoljuk.

A találmány egy másik megvalósítási módja értelmében a készítmény kapszula, például zselatin kapszula vagy tasak, amely a szemcséket a belsejébe zárva tartalmazza.

A találmány szerinti készítmények különösen alkalmasak a hatóanyag orális úton történő adagolására.

A találmány szerinti készítményeket egy új eljárással állítjuk elő, amelynek során a hatóanyag mikronizált alakjának hidrofil polimert és adott esetben felületaktív anyagot tartalmazó oldattal készült szuszpenzióját inert magokra porlasztjuk.

Amennyiben a készítményben felületaktív anyagot alkalmazunk, a hatóanyagot a felületaktív anyaggal együtt mikronizálhatjuk. Ilyen esetben előnyösen alkalmazható az EP-A-0330532 számú dokumentum szerinti módszer.

A találmány szerinti eljárás a fluidizált ágyas granulálási technika elvének használatán alapul, ahol azonban specifikus kiindulási anyagokat alkalmazunk abból a célból, hogy javított oldódási görbét és így fokozott biológiai hozzáférhetőséget érjünk el. Közelebbről, a találmány szerinti eljárásnál a mikronizált hatóanyagnak hidrofil polimert és adott esetben felületaktív anyagot tartalmazó oldattal készült szuszpenzióját alkalmazzuk.

A fluidizált ágyas granulálási technikát általánosan alkalmazzák a gyógyszeriparban kapszulák vagy tabletták előállítására. Hagyományos módon a port vagy porkeveréket (hatóanyag + segédanyagok) a granuláló berendezés fluidizált ágyában szuszpendálják, és az ágyra kötőanyagot és adott esetben felületaktív anyagot tartalmazó oldatot permeteznek granulátum létrehozása céljából. A fluidizált ágyas granulálási technika a szakember számára jól ismert, lásd például "Die Tablette", szerk.: Ritschel, kiadó: Cantor Aulendorf, 211.-212. oldal.

Amint azt fentebb említettük, a találmány szerinti eljárás során a hidrofil polimerrel mikronizált hatóanyag szuszpenzióját inert hordozóra porlasztjuk. A granulálás után a képződött granulátum például laktóz kristályokból és a kristályok felületére tapadó aktív anyag és PVP részecskéiből áll, ahol a kristályok vagy izoláltak vagy a porlasztáshoz használt oldat hatására egymáshoz tapadnak. Maga a granulátum bevont és összetapadt kristályokból is állhat, és az ilyen agglomerátum újabb bevonattal is ellátható.

A találmány szerinti készítmények egyéb eljárásokkal is előállíthatók, például a mikronizált hatóanyag oldatának vízdékony, inert hordozóra történő porlasztásával.

Az így előállított granulátumok kívánt esetben külső bevonattal láthatók el vagy tablettákká sajtolhatók vagy agglomerátumok hozhatók létre belőlük.

A külső réteg vagy rétegek hagyományos bevonó eljárásokkal vihető(k) fel, például tálcás vagy fluidizált ágyas bevonással.

Amennyiben a kapott granulátumot (függetlenül attól, hogy végül elláttuk-e bevonattal vagy sem) tablettákká sajtoljuk össze, ezt a lépést bármely alkalmas hagyományos eljárással kivitelezhetjük, például váltakozó üzemelesű vagy rotációs préselőgép alkalmazásával.

A találmány szerinti eljárás fontos kiindulási anyaga a hatóanyag szuszpenziója. Ezt a szuszpenziót úgy állítjuk elő, hogy a mikronizált hatóanyagot a hidrofil polimert és adott esetben felületaktív anyagot tartalmazó oldatban szuszpendáljuk. Felületaktív anyag alkalmazása esetén először azt oldjuk az oldószerben (mágneses vagy forgólapátos keverővel ellátott főzőpohárban). Ezután a hidrofil polimert

(PVP) keverés közben diszpergáljuk a kapott oldatban. Az oldhatóságától függően a polimer vagy feloldódik az oldatban vagy sűrűbb vagy kevésbé sűrű gélt vagy szuszpenziót képez. További keverés közben a mikronizált hatóanyagot az oldatban vagy szuszpenzióban szuszpendáljuk, és így homogén szuszpenziót kapunk. A fenti lépések sorrendje megfordítható. Az alkalmazott oldószer vizes vagy szerves oldószer lehet (például etanol). Például demineralizált vizet alkalmazhatunk.

A hatóanyag koncentrációja a szuszpenzióban 1-40 m/m %, előnyösen 10-25 m/m %. A hidrophil polimer koncentrációja a szuszpenzióban 5-40 m/m %, előnyösen 10-25 m/m %. A felületaktív anyag koncentrációja a szuszpenzióban 0-10 m/m %, előnyösen 5 m/m % alatti.

Anélkül, hogy bármilyen elmélethez ragaszkodnánk, úgy véljük, hogy a találmány szerinti új eljárás a mikronizált hatóanyag hidrophil polimer oldatával készült szuszpenziójának felhasználásával olyan új készítményt eredményez, amelyben a hatóanyag nem újraagglomerált alakban van jelen.

A találmányt az alábbi példákon keresztül szemléltetjük az oltalmi kör korlátozása nélkül.

I. példa

Fenofibrát-tartalmú gyógyászati készítmény előállítás

Olyan készítményt állítunk elő, amely (a) elemként mikronizált fenofibrátot, Plasdone®-t, Capsulac®-ot és nátrium-lauril-szulfátot tartalmaz.

A mikronizált fenofibrát részecskemérete 5 µm körüli, Coulter-számlálóval végzett mérés alapján.

A Plasdone K25® poli(vinil-pirrolidon) ISP-nek, a Capsulac 60® (MEGGLE) nagy méretű kristályokból álló laktóz-monohidrát (100 µm és 400 µm közötti részecskeméret) felel meg.

A nátrium-lauril-szulfátot (7) g vízben (1750 g demineralizált víz) oldjuk, majd a mikronizált fenofibrátot (350 g) a kapott oldatban szuszpendáljuk (például csigás keverő segítségével 10 percig 300/perc fordulatszám, majd Ultra Turrax keverővel 10 percig 10 000/perc fordulatszám). Ezután folyamatos keverés közben PVP-t (350 g) adunk hozzá, és a keverést csigás keverővel a PVP feloldásáig folytatjuk (30 perc). Az esetleges agglomerátumok eltávolítására az egészet 350 µm lyukméretű szitán vezetjük át.

Külön műveletben szuszpendáljuk a laktózt fluidizált levegőágyas granuláló készülékben (Glatt® GPCGI, Top Spray típusú vagy megfelelője), majd 40 °C-ra melegítjük.

A fenofibrát-suszpenziót a laktózra porlasztjuk. Ezt a lépést a következő feltételek mellett hajtjuk végre:

porlasztási nyomás: 2,1 bar; átmenő levegőmennyiség: 70 m³/óra; belépő levegő hőmérséklete: 45 °C; kilépő levegő hőmérséklete: 33 °C; termék hőmérséklete: 34 °C; porlasztás időtartama: 3 óra.

Az így kapott granulátum kapszulákba tölthető vagy tablettákká sajtolható. Ezeknek a dózisformáknak az előállítására bármilyen alkalmas hagyományos módszer felhasználható.

Tabletták előállítására 191 g kapott granulátumot (például keverő-őrítő típusú keverőgép, bolygóműves keverő vagy billenős keverő segítségével) az alábbi összetételű külső fázishoz adunk:

- 56 g Polyplasdone XL® (keresztkötéses poli(vinil-pirrolidon) ISP, amelyet az "USP-NF" Egyesült Államokbeli Gyógyszerkönyvben crosspovidone néven írnak le, átlagos molekulatömege > 1 000 000);
- 88 g Avicel® PH200 (mikrokristályos cellulóz);
- 3,5 g nátrium-sztearil-fumarát (Mendell, USA); és
- 2 g Aerosil® 200 (kolloid szilícium-dioxid).

A keresztkötéses poli(vinil-pirrolidon) szétesést elősegítő szer, a mikrokristályos cellulóz kötőanyag, a nátrium-sztearil-fumarát lubrikáns, míg a kolloid szilícium-dioxid folyósságot fokozó segédanyag.

A tablettákat váltakozó üzemelésű présgép (például Korsch EKO) vagy rotációs rendszerű présgép (például Fette Perfecta 2) alkalmazásával állíthatjuk elő.

Így a következő összetételű tablettákat kapjuk:

- (a) alkotórész:

Mikronizált fenofibrát	100 mg
PVP	100 mg
Laktóz	114,3 mg
Nátrium-lauril-szulfát	2,0 mg

- Külső fázis (vagy réteg):

Keresztkötéses PVP	92,7 mg
Mikrokristályos cellulóz	145,7 mg
Nátrium-sztearil-fumarát	5,8 mg
Kolloid szilícium-dioxid	3,3 mg

2. példa

A találmány szerinti készítmény és egy technika állása szerinti készítmény oldódása

Oldóközeg és az oldás mérési módszere

Olyan oldóközeget keresünk, amelyben két, a gyomornedvben nagyon különböző oldódási profilú termék nagyon eltérő oldódási görbét mutat.

E célból felületaktív anyagot tartalmazó vizes közeget alkalmazunk, ahol a felületaktív anyag Polysorbate 80 (poli(oxi-etilén)-szorbitán-monooleát). Ez a felületaktív anyag számos forgalmazótól beszerezhető; leírása megtalálható a gyógyszerkönyvekben és egyszerűen alkalmazható (vízben oldódó folyékony termék). Egyéb felületaktív anyagok, így nátrium-lauril-szulfát, szintén alkalmazhatók.

Az oldódás vizsgálatához a forgólapátos keverési eljárást alkalmazzuk (Európai Gyógyszerkönyv) a következő feltételekkel: a közeg térfogata 1200 ml; a közeg hőmérséklete 37 °C; a lapát forgási sebessége 75 fordulat/perc; mintavétel 2,5 percenként. A feloldódott mennyiséget spektrometriával határozzuk meg. A vizsgálatokat hatszor ismételjük meg.

Eredmények

Találmány szerinti készítményként az 1. példában leírtak szerint előállított két, fenofibrátot tartalmazó tablettát alkalmaztuk.

A technika állása szerinti készítményként a Laboratoires Fournier-től származó Lipanthyl® 200M-et vizsgáljuk, amely, nátrium-lauril-szulfáttal együttesen mikronizálva, 200 mg fenofibrátot, valamint laktózt, előgésztett keményítőt, keresztközteses poli(vinil-pirrolidon)-t és magnézium-sztearátot tartalmaz (lásd EP-A-0330532 számú európai szabadalmi bejelentés).

A kapott eredményeket az 1. ábrán mutatjuk be grafikonon, amelyen a vizsgált készítmények oldódásának mértékét az idő függvényében százalékban ábrázoltuk. Zárójelben az egyes értékekhez tartozó szórás nagyságát tüntettük fel.

Az eredmények egyértelműen azt mutatják, hogy a találmány szerinti készítmény oldódási profilja sokkal jobb, mint a technika állása szerint előállított készítményé.

3. példa

A találmány szerinti készítmények és a technika állása szerint előállított készítmények biológiai hozzáférhetőségének vizsgálata

A biológiai hozzáférhetőséget egészséges önkénteseken teszteltük. A következő készítményeket vizsgáltuk:

- találmány szerinti készítmény: az 1. példa szerint előállított szemcséket tartalmazó kapszulák (200 mg fenofibrát-tartalom);
- a technika állása szerint előállított első készítmény: a Laboratoires Fournier-től származó, 200 mg fenofibrátot tartalmazó Lipanthyl® 200M, amely azonos az előző példában vizsgált készítménnyel;
- a technika állása szerint előállított második készítmény: Secalip® kapszula (3 kapszulában 100-100 mg, összesen 300 mg fenofibrát).

A vizsgálatot hat egészséges önkéntes bevonásával végeztük, akiknek egy dózis fenofibrátot adtunk be (a beadások között minimum hat napos várakozási időtartammal). A farmakokinetikai analízis céljára az egyes beadások után ½, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72 és 96 órával vettünk vérmintákat. Mindegyik mintában a vérplazma fenofibrinsav-tartalmát mértük.

A kapott eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Termék	Dózis (mg)	C _{max} (µg/ml)	t _{max}	t _{1/2}	AUC _{0-∞}	AUC ₀₋₂₄ (µg.óra/ml)

Találmány szerinti	200	5,4	6	23	148	162
Secalip 100	3x100	1,1	25	39	53	56
Lipanthyl 200M	200	1,6	8,3	41	71	92

C_{max} : vérplazmában mért maximális koncentráció;

t_{max} : a C_{max} eléréséhez szükséges idő;

$t_{1/2}$: felezési idő a vérplazmában;

AUC_{0-t} : a görbe alatti terület 0-tól t időpontig;

$AUC_{0-\infty}$: a görbe alatti terület 0-tól ∞ ideig.

Az eredmények egyértelműen azt mutatják, hogy a találmány szerinti készítmények oldódási profilja jobb, mint a technika állása szerint előállított korábbi készítményeké. A kedvezőbb oldódási profil a hatóanyagok az ismert készítményekéhez képest jelentős mértékben jobb biológiai hozzáférhetőségéhez vezet.

4. példa

A találmány szerinti készítmények és a német piacon jelenleg kapható termékek oldódási profiljának összehasonlítása

A német piacon azonnali és késleltetett hatóanyag-felszabadulású fenofibrát-készítmények kaphatók. Csakúgy, mint Franciaországban, a 100 és 300 mg-os (hagyományos) dózisformák együtt léteznek a 67 mg-os és 200 mg-os dózisformákkal. (Az utóbbiak biológiai hozzáférhetősége az EP-A-0 330 532 számú európai szabadalom szerint fokozott mértékű.) E termékek a következők:

- Fenofibrát – Ratiopharm; Ratiopharm – Ulm (kapszula);

összetétel: 100 mg fenofibrát; segédanyagok: laktóz, kukoricakeményítő, magnézium-sztearát, E 171 színezék, zselatin.

- Durafenat; Durachenie – Wolfrathausen (kapszula);

összetétel: 100 mg fenofibrát; segédanyagok: laktóz, kukoricakeményítő, magnézium-sztearát, E 171 színezék, zselatin.

- Normalip pro; Knoll – Ludwigshafen (kapszula);

összetétel: 200 mg fenofibrát; segédanyagok: Crospovidone, zselatin, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, nátrium-lauril-szulfát, E 132 és E 171 színezék.

Az alábbi készítményeket hasonlítjuk össze:

- az 1. példában leírtak szerint előállított, találmány szerinti tableta (2 x 100 mg);

- Normalip pro® (200 mg);

- Lipanthyl® 200 M (200 mg) (lásd előző példa);

- Fenofibrát Ratiopharm® (2x100 mg);

- Durafenat® (2x100 mg).

A vizsgálatokat az előző példákban leírtakkal azonos körülmények között végeztük. Az eredményeket a 2. ábrán mutatjuk be.

A kapott eredmények alapján egyértelműen látható, hogy a találmány szerinti készítmények a korábbi készítményekhez képest kifejezetten javított oldódási tulajdonságúak.

Nyilvánvaló, hogy a találmány nem korlátozódik a leírt megvalósítási módokra, hanem számos olyan változtatás végrehajtható az oltalmi körön belül, amelyet a szakember könnyen elvégez.

Szabadalmi igénypontok:

1. Azonnal oldódó, fenofibrátot tartalmazó gyógyászati készítmény, amely tartalmaz
 - (a) inert, vízben oldódó hordozót, amely legalább egy réteg – 20 µm-nél kisebb szemcseméretűvé mikronizált fenofibrát hatóanyagot, hidrofil polimert és adott esetben felületaktív anyagot tartalmazó – bevonattal van ellátva, ahol a hidrofil polimer az (a) komponens legalább 20 m/m %-át alkotja; és
 - (b) adott esetben egy vagy több külső fázist vagy réteget;
 ahol a gyógyászati készítmény oldódása az Európai Gyógyszerkönyv által megadott módon 75/perc fordulatszámú keverőlapát alkalmazásával végzett mérés szerint, oldóközegként 2 m/m % poliszorbát-80-at vagy 0,025 M nátrium-lauril-szulfátot tartalmazó vizet használva, 5 perc alatt legalább 10 %-os, 10 perc alatt 20 %-os, 20 perc alatt 50 %-os és 30 perc alatt 75 %-os mértékű.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelynek oldódása 5 perc alatt legalább 18,9 %-os, 10 perc alatt legalább 67,1 %-os, 20 perc alatt legalább 89,7 %-os és 30 perc alatt legalább 95,9 %-os mértékű.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a mikronizált fenofibrát részecskemérete 10 µm vagy ennél kisebb.
4. Az 1.-3. igénypontok egyike szerinti gyógyászati készítmény, amely legalább egy elfogadható gyógyszerészeti segédanyagot is tartalmaz.
5. A 4. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a segédanyag a kötőanyagok, töltőanyagok, pigmentek, szétesést elősegítő anyagok, lubrikánsok, nedvesítő szerek és puffer anyagok közül kerül kiválasztásra.
6. Az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a segédanyag szétesést elősegítő anyag.
7. A 6. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a szétesést elősegítő anyag a keményítő, kolloid szilícium-dioxid, kereszt kötéses poli(vinil-pirrolidon) és karboxi-metil-keményítő közül kerül kiválasztásra.
8. Az 1.-7. igénypontok egyike szerinti gyógyászati készítmény nem újraagglomerált alakban.
9. Az 1.-8. igénypontok egyike szerinti gyógyászati készítmény tablettá alakjában.
10. Az 1.-8. igénypontok egyike szerinti gyógyászati készítmény kapszulába töltött granulátum alakjában.
11. Eljárás az előző igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény előállítására, amely az alábbi lépéseket tartalmazza:
 - (i) hidrofil polimert és adott esetben felületaktív anyagot tartalmazó oldatban mikronizált fenofibrát szuszpenziót állítunk elő, ahol a fenofibrát részecskemérete 20 µm alatti;
 - (ii) a kapott szuszpenziót inert, vízdékony hordozóra visszük fel; és
 - (iii) az így kapott szemcséket adott esetben egy vagy több fázissal vagy réteggel vonjuk be.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, amelynél a (ii) lépést fluidizált ágyas granuláló készülékben vételezzük ki.

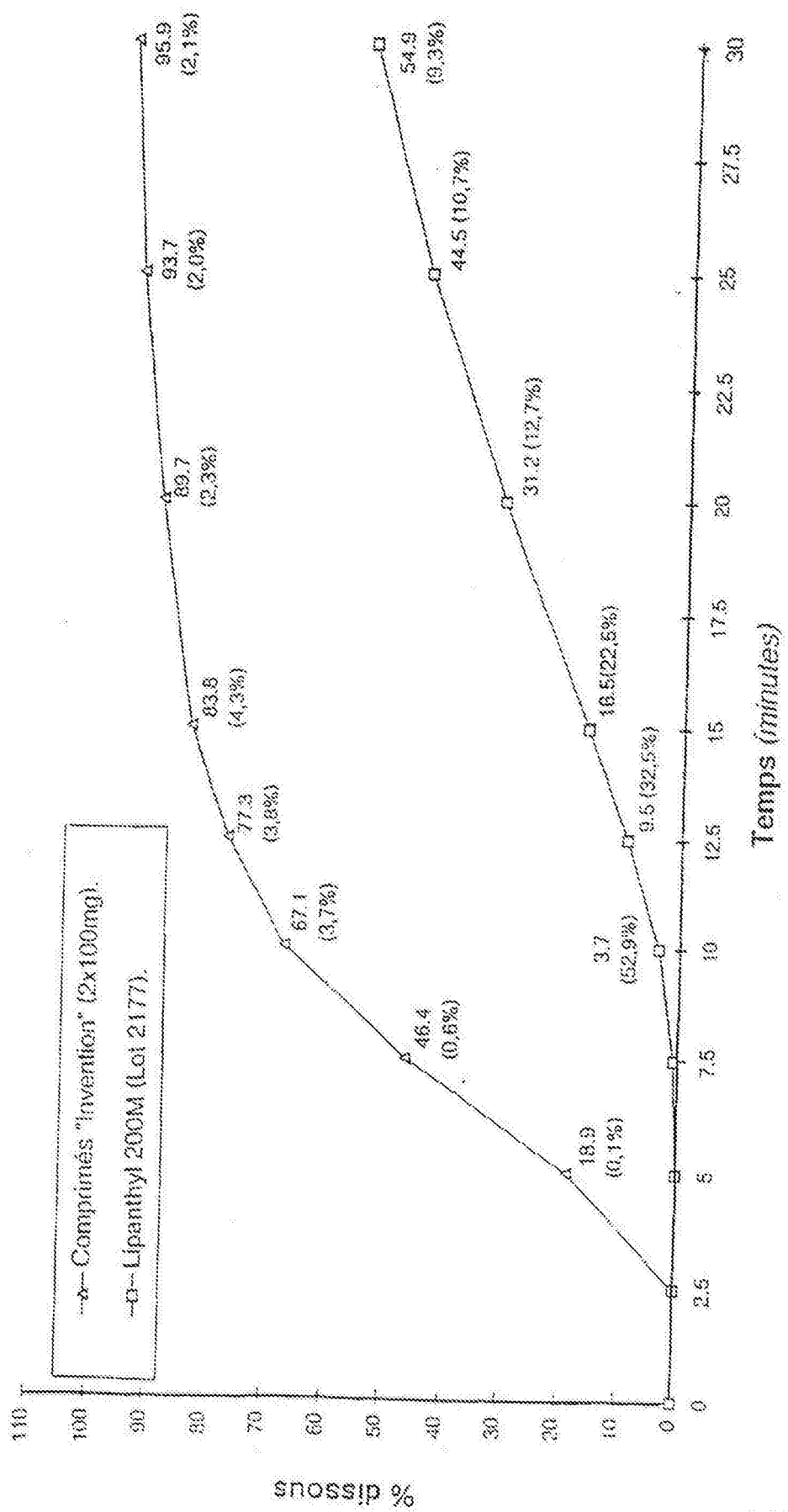
13. A 11. vagy 12. igénypont szerinti eljárás, amelynél az (ii) vagy (iii) lépésben kapott terméket összesajtoljuk.

A meghatalmazott:

ADVOPATENT
SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA
1255 Budapest, Pf.: 80.

I.


FIG 1



--▲-- Comparis "Invention" (2x100mg).
--□-- Lipanhyll 200M (Lot 2177).

FIG 2

