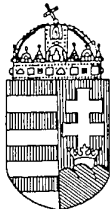


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

**SZABADALMI
LEÍRÁS**
SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) Lajstromszám:

208 495 B

(21) A bejelentés száma: 4007/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 06. 27.

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 47/30
A 61 K 9/22

(40) A közzététel napja: 1992. 05. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 11. 29. SZKV 93/11

(72) Feltalálók:

dr. Zsuga Miklós 28%, Debrecen (HU)
dr. Kelen Tibor 14%, Debrecen (HU)
Nagy József 8%, Debrecen (HU)
Bárkányi Istvánné 11%, Tiszavasvári (HU)
Bene Györgyné 11%, Tiszavasvári (HU)
Ondi Sándor 9%, Tiszavasvári (HU)
Gulyás Imre 2%, Tiszavasvári (HU)
Gyökér István 6%, Tiszavasvári (HU)
dr. Répási János 6%, Tiszavasvári (HU)
dr. Répásiné Veres Ágota 5%, Tiszavasvári (HU)

(73) Szabadalmas:

ALKALOIDA Vegyészeti Gyár, Tiszavasvári
(HU)

(54)

Eljárás retard gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

Eljárás retard gyógyszerkészítmények előállítására etilén-vinil-acetát kopolimer felhasználására oly módon, hogy a gyógyszerhatóanyagot a folyamatos fázisátmenet biztosításához szükséges 1–20 tömeg% 10–40 szénatomszámú zsírsavval vagy zsírsav sójával és 25–80 tömeg% etilén-vinil-acetát kopolimerrel homogénen elkeverjük, majd a kapott keverékből

- a) direkt présseléssel, vagy
- b) poláros oldószer segítségével, vagy
- c) segédpolimer felhasználásával és a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott adalékanyagok hozzáadásával szabályozott hatóanyagleadást biztosító orális vagy rektális gyógyszerformát alakítunk ki.

A találmány tárgya eljárás retard gyógyszerkészítmények előállítására. E célkitűzés eléréséhez etilén-vinilacetát-kopolimer tartalmú mátrix-rendszereket fejlesztettünk ki, melyek előnyösen alkalmazhatók ionos gyógyszerhatóanyagokat tartalmazó szabályozott hatóanyagleadású készítmények előállítására.

Az etilén-vinilacetát kopolimerek orvosi alkalmazása jól ismert [Biomaterials 2 201 (1981), J. Biomedical Materials Research 15 267 (1981)], sőt szabályozott hatóanyagleadású preparátumok készültek alkalmazásával a glaukoma (Ocusert), a diabetes gyógyítására, illetve fogamzásgátlás céljára. Nagyfokú biológiai kompatibilitása miatt (J. Biomedical Materials Research 15 267 (1981)) az FDA különböző humán alkalmazását engedélyezte. Mindezek ismeretében különös, hogy az irodalom gondos áttanulmányozásával meglepően kevés alkalmazást találtunk, ezek is elsősorban a szájüregbe helyezhető nyálkahártya adhezív flexibilis filmekként (JPN. Kokai Tokkyo Koka JP 6305, 756 8805, 756, ibid 61 93, 113 8693, 113, ibid 6354, 318 8854318), illetve fogászati (Eur. Patent. Application EP 268464) célból lettek kifejlesztve.

A J. Pharma Sci 1980 69 (3) (265–70) cikk mátrixként etilén-vinilacetát kopolimert, hatóanyagként makromolekulákat, például proteinek tartalmú nyújtott hatású rendszerek kinetikáját vizsgálja. A kioldódási görbék alapján a kioldódási idők nagysága 25–40 óra illetőleg 100 nap körüli érték, mely szintén kizárja az orális alkalmazást.

Tipikus orális alkalmazást, pl. tablettalapanyagként való felhasználást az irodalom nem említi.

Orális preparátum kifejlesztésére modell farmakonként morfin-szulfátot és cink-szulfát-monohidrátot választottunk, mivel e farmakonok retardálása alapvető fontosságú, és eltérő szerkezetüknel fogva a farmakonok széles körét reprezentálják.

A morfin-szulfát retardálására a legkülönbözőbb polimer rendszereket javasolnak. Így dimetilsziloxánt (J. Pharmacol. Methods 1(2) 21 (1978), J. Pharm. Sci. 69(8) 980 (1980), Nyálkahártya adhezív cellulóz kompozitot (Eur. Pat. Appl. EP 205 282), Szulfát és karboxilát anioncserélőket (Fr. Demande Fr. 2, 576 213), PVC és Methacel K-15 M. [Rev. Assoc. Esp. Farm. Hosp. 11(2) 111 (1987)], polietilén oxidot (ACS. Symp. Ser. 348 (1987)) és térhálósított etilénoxidot [Br. J. Anaesth 61 221 (1988)]. Ezek a polimer rendszerek alkalmasak a leírások szerint a morfin-szulfát retardálásra, de nem biztosítják egyidejűleg mind a kioldódási profil, mind a kioldódási sebesség széles körű változtatási lehetőségét.

Találmányunk azon az alapvető felismerésen alapszik, hogy az etilén-vinilacetát kopolimerek kettős duzzadókapességük révén mind poláros, mind apoláros anyagokkal fázisseparatoráció nélkül elegyíthetők megfelelő segédanyagok és alkalmas technika felhasználásával és így mind a hatóanyagleadás sebessége, mind a hatóanyagleadás profilja tetszőlegesen szabályozható.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy szerves és szervetlen hatóanyagokat például ópiumalkaloidokat vagy azok sóit, ópiumantagonistákat vagy azok sóit,

valamint fenolát típusú hatóanyagokat, illetve Zn, Fe, Mg, K, Na sókat, etilén-vinilacetát kopolimert, illetve a folyamatos fázisátmenet biztosításához szükséges zsírsavat vagy zsírsav sókat homogenizáljuk, amelyből

- 5 a) direkt préseléssel, vagy
 - b) poláros oldószer segítségével, vagy
 - c) segédpolimer felhasználásával
- és a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott adalékanyagok hozzáadásával szabályozott hatóanyagleadást biztosító orális vagy rektális gyógyszerformát alakíthatunk ki.
- 10 a) Az alkalmasan megválasztott összetételű homogen porkeverékből a duzzadó mátrix egyszerű, direkt préseléses technikával kialakítható. A kioldódás sebessége és profilja a porkeverék összetételének függvényében változtatható.
 - b) Az alkalmasan megválasztott összetételű homogen porkeveréket alkoholokkal elkeverve gél vagy pasztaszerű anyagot kapunk, amelyet megfelelő, a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott fizikai műveletekkel a kívánt szilárd gyógyszerformákká alakíthatunk.

Felismertük azt, hogy mind a kioldódás profilja, mind a kioldódás sebessége a porkeverék összetétele mellett az alkalmazott oldószer mennyiségével is kedvezően befolyásolható.

c) Kihhasználva azt, hogy az etilén-vinilacetát kopolimer apoláros gumiszerű anyagokkal is elegyíthető, a biológiai rendszerekben stabilis formák kialakítása, a forma szétesésének megakadályozása céljából gumiszerű segédpolimereket használtunk.

Megállapítottuk, hogy pl. a morfin-szulfát kioldódási sebességét az alkalmazott gumioldat mennyisége, a hígításra felhasznált oldószer aránya és a bedörzsölés ideje alapvetően befolyásolja. Nagyobb mennyiségű gumioldat alkalmazásával akár több napos retardálás is elvégezhető és az így kapott film más típusú gyógyszer adminisztráció lehetőségét is biztosítja.

A természetes kaucsuk kiváltható szintetikus kaucsukféleségekkel is. Azonos mennyiségű, azonos koncentrációjú gumioldatoknál a leglassúbb kioldódás a természetes kaucsuk esetében tapasztalható, jelezve a molekulatömeg eloszlás jelentőségét a kioldódás szabályozásában. (Széles molekulatömegeloszlás kedvező.)

Nagyobb mennyiségű oldószer alkalmazásával az elegyítés és az azt követő szárítás során olyan film képződik, amely szobahőmérsékleten nem porítható, de alkalmas aprítás után tablettázható.

50 A találmány szerinti eljárás előnyeit az alábbiakban foglaljuk össze:

- 1) a hordozóanyag amfifil tulajdonsága miatt mind szerves, mind szervetlen sószzerű farmakonok szabályozott hatóanyag leadását lehetővé teszi,
- 55 2) a kioldódás profilja és a kioldódás sebessége széles határok között variálható a terápiás igényeknek megfelelően, és pontosan beállítható,
- 3) a hatóanyagtartalom teljes mennyiségben felszabadul,
- 60 4) a hordozóanyag nagymértékben biokompatibilis,

- 5) az eljárás szobahőmérsékleten megvalósítható, ezért hőre érzékeny hatóanyagok retardálására is alkalmas,
- 6) egyszerű, nem igényel speciális berendezéseket, a gyógyszerkészítés hagyományos műveletei alkalmazhatók,
- 7) a kioldódás után visszamaradó hordozóanyag a) és b) esetben porszerű, c) esetben zsugorodás után gumyszerűvé válik.
- Találmányunk további részleteit az alábbiakban példákon keresztül mutatjuk be anélkül, hogy azt a példákra korlátoznánk.

1. példa

3,75 g morfin-szulfát-pentahidrátot, 0,55 g magnézium-sztearátot és 15,62 g Vinnapas RE 530Z etilén-vinilacetát kopolimert, achát mozsárban homogenizáljuk. A kapott porkeverék közvetlenül alkalmas hidegpréssel történő tablettázásra.

2. példa

Bemérünk 6,0 g morfin-szulfátot, 1,6 g magnézium-sztearátot, 1,6 g cellulózt és 10,8 g Vinnapas RE 530Z etilén-vinilacetát kopolimert. A porkeveréket achát mozsárban homogenizáljuk, majd 6,0 ml izopropilal alaposan átdörzsöljük. A kapott nedves porkeveréket vákuumban, szobahőmérsékleten többszöri átdörzsölés közben megszáritjuk. A száraz elegy tetszés szerint porítható és tablettázható. A kioldódás sebessége az izopropilalkohol mennyiségével szabályozható. A porkeverék: izopropilalkohol = 1:1 aránynál a porkeverék pasztává gyúrható, amely szárítás után megfelelően felkenve filmet ad.

3/a példa

1 g természetes kaucsukot (SMR 20 NR) 100 ml toluolban 24 órás refluxálás alatt feloldunk. A kapott enyhén sárgás oldatot lehűtjük, majd a lebegő kis mennyiségű szilárd anyagot ülepítjük. Az ülepítés centrifugálással gyorsítható. Az oldat tisztájából 12 ml-t 10 ml toluollal meghígítjuk és teljes mennyiségben felhasználjuk.

3/b példa

Bemérünk 3,05 g morfin-szulfátot, 0,58 g Mg-sztearátot, 0,44 g cellulózport és 5,81 g Vinnapas RE 530Z etilén-vinilacetát kopolimert. A porkeveréket achát mozsárban homogenizáljuk, majd a 3/a pontban feltüntetett módon előkészített oldattal a porkeveréket eldörzsöljük. A kapott nedves szuszpenziót vákuumban többszöri átdörzsölés közben megszáritjuk. A kapott mátrix közvetlenül tablettázható.

A hatóanyag kioldódási vizsgálatokat a Ph. Hg. VII. előírásainak megfelelően (K/g 15.2.5) végeztük, 0,1 n HCl oldatban, 100[±]1/perc fordulatszámnál. A készítmények hatóanyag kioldódási adatait az 1. ábra tartalmazza.

4. példa

0,3 g cinkszulfát monohidrátot, 0,04 g magnézi-

umsztearátot és 0,16 g Vinnapas RE 530Z etilén-vinilacetát kopolimert homogenizálunk. A kapott porkeverék közvetlenül alkalmas hidegpréssel történő tablettázásra.

5. példa

2,4 g cinkszulfát monohidrátot, 0,04 g magnézium-sztearátot 4,8 g Vinnapas RE 530Z etilén-vinilacetát kopolimert és 2,8 g burgonyakeményítőt achát mozsárban homogenizálunk. A kapott porkeverék közvetlenül alkalmas hidegpréssel történő tablettázásra.

6. példa

Bemérünk 0,12 g cinkszulfát monohidrátot, 0,08 g magnézium-sztearátot és 0,3 g Vinnapas RE 530Z etilén-vinilacetát kopolimert. A porkeveréket homogenizáljuk, majd 0,2 ml izopropil alkohollal alaposan átdörzsöljük. A példa további része ugyanaz, mint a 2. példánál leírtak.

7. példa

Bemérünk 70 g cinkszulfát monohidrátot, 3,33 g magnézium-sztearátot és 37,33 g Vinnapas RE 530Z etilén-vinilacetát kopolimert. A porkeveréket homogenizáljuk, majd 36,63 g izopropil alkohollal alaposan átdörzsöljük. A példa további része ugyanaz, mint a 2. példánál leírtak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás retard gyógyszerkészítmények előállítására etilén-vinil-acetát kopolimer felhasználásával, *azzal jellemezve*, hogy a gyógyszerhatóanyagot a folyamatos fázismentes biztosításához szükséges 1–20 tömeg% 10–40 szénatomszámú zsírsavval vagy zsírsav sójával és 25–80 tömeg% etilén-vinil-acetát kopolimerrel homogénen elkeverjük, majd a kapott keverékből

- a) direkt préssel, vagy
b) poláros oldószer segítségével, vagy
c) segédpolimer felhasználásával

és a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott adalékanyagok hozzáadásával szabályozott hatóanyagleadást biztosító orális vagy rektális gyógyszerformát alakítunk ki.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy gyógyszerhatóanyagként morfin-szulfátot alkalmazunk 15–40 tömeg% mennyiségben.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy gyógyszerhatóanyagként ZnSO₄-ot alkalmazunk 20–65 tömeg% mennyiségben.

4. Az 1. igénypont a) változata szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő hatóanyagot az etilén-vinilacetát-kopolimert és a megfelelő zsírsavsót, valamint a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott adalékanyagokat homogenizáljuk és hideg, közvetlen présselnek vetjük alá.

5. Az 1. igénypont b) változata szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő hatóanyagot az eti-

lén-vinilacetát-kopolimert és a megfelelő zsírsavsót, valamint a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott adalékanyagokat homogenizáljuk és oldószerként C₁-C₁₅ szénatomszámú alkohollal elkeverve gél- v. pasztaszerű anyagot nyerünk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a gélszerű anyagot orális, vagy rektális formába hozzuk.

7. Az 1. igénypont c) változata szerinti eljárás,

5

azzal jellemezve, hogy a megfelelő hatóanyagot az etilén-vinilacetát-kopolimert és a megfelelő zsírsavsót, valamint a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott adalékanyagot homogenizáljuk és természetes gumi vagy szintetikus kaucsukféleségek mint segédpolimerek apoláros oldószerrel készülő oldatával elkeverve gél- vagy pasztaszerű anyagot nyerünk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a gélszerű anyagot rektális formába hozzuk.

