



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

219 342 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 03067
(22) A bejelentés napja: 1993. 04. 21.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
92 01299-6 1992. 04. 24. SE
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/FI 93/00166
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 93/21907

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 9/30

A 61 K 31/66

A 61 P 19/10

(40) A közzététel napja: 1997. 01. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2001. 03. 28.

(72) Feltalálók:

Katila, Kirsi, Turku (FI)
Posti, Juhani, Turku (FI)
Rantala, Pertti, Littoinen (FI)

(73) Szabadalmas:

LEIRAS OY, Turku (FI)

(74) Képvisező:

Schläfer László, DANUBIA Szabadalmi
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Hatóanyagként klodronátot tartalmazó orális gyógyszerkészítmény,
és eljárás előállítására**

KIVONAT

A találmány szerinti készítmény hatóanyagként diklórometilén-biszfoszfonsav farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza, és orálisan adagolható. A találmány

szerinti készítmény pH=5–7,2 értéken oldódó filmből álló, bélben oldódó bevonattal ellátott készítmény.

A találmány orálisan adagolható, előnyösen tablettá formájú gyógyszerkészítményre vonatkozik, amely hatóanyagként diklór-metilén-biszfoszfonsav (klodronsav) farmakológiailag alkalmazható sóját, előnyösen dinátriumsóját tartalmazza.

A diklór-metilén-biszfoszfonsav, előnyösen annak sói, így dinátriumsója ismert például a kalcium-metabolizmussal és a csontvázrendszerrel, például a csontok metabolizmusával összefüggő betegségek, például osteoporózis kezelésére.

A klodronátot korábban orálisan adagolták a szokásos módon előállított tablettá vagy kapszula formájában. Az ilyen tablettá vagy kapszula a beteg gyomrában szétesik, leadja a hatóanyagot, amely a gyomor savas környezetében szabad savvá alakul. Klodronsavként nehezen szívódik fel, ezért a hatóanyag biológiai hozzáférhetősége alacsony, amelynek következtében nagy dózisban kell adagolni. Ennek hátránya azonban, hogy nagyméretű tablettát kell használni, amely a beteg szempontjából kellemetlen, és a nagy dózis növeli a mellékhatások veszélyét.

Azt találtuk, hogy a hatóanyag biológiai hozzáférhetősége lényegesen javítható, ha megakadályozzuk a szabad sav kialakulását, vagyis biztosítjuk, hogy a szabad sav felszabadulása nélkül áthaladjon a gyomron az emésztőtraktusba, ahol a hatóanyag a felszívódása szempontjából optimális környezetben szabadul fel.

A találmány értelmében ez a feladat megoldható egy olyan készítménnyel, amely pH=5–7,2 értéken oldódó filmből álló, bélben oldódó bevonatot tartalmaz.

A film előnyösen pH=5,0–6,5 értéken oldódik.

A találmány értelmében különböző filmképző szerek felhasználhatók. Ebből a szempontból fontos, hogy a filmképző szer az említett pH-értéken, vagyis pH=5–7,2 tartományban oldódjon. Ezek az anyagok önmagukban ismertek, és általában a kereskedelmi forgalomban hozzáférhetők. Ezekre példaként említhetők a Shellac, cellulóz-acetát-ftalát (CAP), például Aquateric (FMC Corporation), a hidroxipropil-metil-cellulóz-acetát-szukcinát (HPMCAS), például Aqoat (ShinEtsu), a hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát (HPMCP), például HP 50 és HP 55 (ShinEtsu), a poli(vinil-acetát)-ftalát (PVAP), a cellulóz-acetát-trimellitát (CAT, Eastman Fine Chemicals), valamint különböző metakrilátsavszármazékok, például Eudragit (RöhmPharma).

A filmképző szert oldott állapotban alkalmazzuk, például megfelelő szerves oldószerben, így alkoholban, klórozott szénhidrogénben vagy acetonban, illetve vízben, vagy adott esetben víz és szerves oldószer elegyében. Az oldat adott esetben plasztifikátort, például ftálsav-észtert, citromsav-észtert vagy triacetint tartalmaz.

A találmány értelmében filmképző szerként előnyösen alkalmazható a metil-cellulóz-ftalát, amely kereskedelmi forgalomban található formájában pH=5, illetve pH=5,5 értéken oldódik.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény tetszőleges alakban és formában kiszerezhető, amely bélben oldódó bevonatot tartalmaz. Példaként említhető a tablettá, granulátum, pellet és kapszula.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a klodronát felszívódásának mértéke a pH=5,0–7,2 értéken oldódó filmképző anyaggal bevont készítményből több, mint kétszerese a bevonat nélküli készítményhez viszonyítva, és 4–5-szörös a vízben szuszpendált tablettából történő felszívódáshoz viszonyítva. Ez látható a felszívódási vizsgálat eredményeiből.

A találmány szerinti készítményben a klodronátot előnyösen dinátriumsó formájában alkalmazzuk, amely lehet vízmentes vagy hidrát, például tetrahidrát. Ez utóbbi 100 µm-nél kisebb méretű tú alakú kristályokat képez. A találmány szerinti készítmény a hatóanyag mellett a szokásos gyógyszerészeti hordozóanyagokat és adott esetben egyéb segédanyagokat tartalmazza. Ezekre példaként említhetők a töltőanyagok, kenőanyagok, és szétesést elősegítő anyagok. A klodronát mennyisége széles határok között változtatható, általában 10–95 tömeg%, előnyösen 50–90 tömeg%. A filmképző szer mennyisége általában 2–10 tömeg%, előnyösen mintegy 3–5 tömeg% a készítmény össztömegére vonatkoztatva. A film pontos mennyisége és vastagsága nem kritikus, amennyiben a filmbevonat ép marad.

A találmány tárgya továbbá eljárás a fenti orálisan adagolható készítmény előállításához, amelynek során a diklór-metilén-biszfoszfonsav farmakológiailag alkalmazható sóját gyógyszerészeti hordozóanyaggal és adott esetben segédanyaggal keverjük, és a keveréket pH=5–7,2 értéken oldódó filmmel bevont, nyújtott hatóanyag-leadású készítménnyé alakítjuk.

A találmány szerinti eljárás során tehát a hatóanyagot a szokásos hordozóanyagokkal és adott esetben egyéb segédanyaggal keverjük. Töltőanyagként alkalmazható például laktóz, mikrokristályos cellulóz, például Emcocel 90 M, mannitol és kukoricakeményítő. Szétesést elősegítő szerként alkalmazható például kroszkármellóz-nátrium (Ac-Di-Sol), kötőanyagként alkalmazható például polividon, így Kollidon K 30 és sztearinsav. Ez utóbbi a magnézium-sztearáttal együtt alkalmazható kenőanyagként is. Kenőanyagként alkalmazható továbbá talkum és kolloid-szilícium-dioxid, például Aerosil 200. A készítmény előállításánál a granulátum kialakításához oldószerként vizet és/vagy etanolt alkalmazunk. Az előállítást a szokásos tablettázó-, granuláló- és pelletálótechnikákkal végezzük.

Az így kapott magot ezután a szokásos módon bevonjuk. A filmbevonat elkészítéséhez bármely szokásos berendezés felhasználható, például az Accela-Cota típusú készülék (Manesty), vagy a levegőszuszpenziós technikával működő Aeromatic- vagy Glatt-berendezés.

A filmbevonat kialakításához a filmképző szert megfelelő szerves oldószerben, így metanolban, metilénkloridban vagy acetonban, illetve vízben vagy víz/alkohol elegyben, előnyösen víz/metanol, víz/etanol vagy víz/izopropanol elegyben oldjuk.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

1. példa

A találmány szerinti tableta előállításához tablettamagot állítunk elő a következő komponensekből:

dinátrium-klodronát-anhidrát	800,00 mg
polividon	30,00 mg
kroszkármellóz-nátrium	29,40 mg
mikrokristályos cellulóz	38,70 mg
laktóz	119,91 mg
sztearinsav	18,75 mg
kolloid vízmentes szilícium-dioxid	20,00 mg
talkum	34,00 mg
magnézium-sztearát	9,24 mg.

A tableta előkészítésének első lépésében a klodronátot polividonnal granuláljuk víz és etanol elegyében. A keveréket nedvesen granuláljuk, majd 1,5 mm-es szitán szitáljuk. A nedves masszát mintegy 40 °C hőmérsékleten mintegy 19 tömeg% össznedvességtartalomig szárítjuk. A száraz granulátumot 1,25 mm-es szitán szitáljuk. Ezután a klodronát/polividon granulátumot kolloid szilícium-dioxiddal, kroszkármellóz-nátriummal és mikrokristályos cellulózzal keverjük. A keveréket sztearinsav etanolban felvett oldatával nedvesítjük, nedvesen szitáljuk, és 30 °C hőmérsékleten mintegy 18 tömeg% nedvességtartalomig szárítjuk. Ezután 1,5 mm-es szitán szitáljuk, a maradék kolloid szilícium-dioxidot, a talkumot, a magnézium-sztearátot és a laktózt hozzákeverjük. A keveréket ezután tablettává préseljük 9×21 mm-es tablettázóforma alkalmazásával. Így 1,3 g (±5%) tömegű tablettákat kapunk.

A kapott tablettákat bevonóoldattal vonjuk be, amelynek összetétele tablettánként

52,00 mg hidroxipropilmetilcellulóz-ftalát (HP 55)

7,80 mg dietil-ftalát,

516,60 mg etanol és

135,70 mg desztillált víz.

A dietil-ftalát plasztifikálóként szolgál, az etanolt és a vizet a rendszerből eltávolítjuk. A szilárd tartalom a HPMCP-oldatban mintegy 9 tömeg%.

A bevonást Accela-Cota típusú készülékben végesszük a következő körülmények között.

Accela-Cota 61 cm-es bevonókészülék (Ecco 50 DA permetező és Watson-Marlow perisztaltikus pumpa):

mag 9 kg

bevezetett levegő hőmérséklete mintegy 50 °C

elvezetett levegő hőmérséklete mintegy 35 °C

maghőmérséklet mintegy 30 °C

befecskendezési sebesség 30–20 fordulat/perc

előmelegítési idő mintegy 10 perc

dobsebesség mintegy 8 fordulat/perc

levegőnyomás 2,5 bar.

A bélben oldódó bevonattal ellátott, találmány szerinti tableta (1. példa) biológiai hozzáférhetőségét a bevonat nélküli, azonos összetételű klodronáttablettához, klodronát-tartalmú ostyakészítményhez és klodronátoldathoz viszonyítjuk.

Az ostya összetétele:

dinátrium-klodronát	800,00 mg
polividon	50,00 mg
aszpartám	50,00 mg
aromás passzió	62,50 mg
mannitol	87,50 mg.

A készítmény ezenkívül szükséges mennyiségű alkoholt és vizet tartalmaz.

A vizsgálatot hat egészséges önkéntesen, három nő és három férfin végeztük, kiknek életkora 24–28 év. Minden jelentkező 1–800 mg dózisu klodronátostyát és 1–800 mg bélben oldódó klodronáttablettát kapott 200 ml vízzel. A 6 jelentkezőn elővizsgálatot végzünk bevonat nélküli tablettával, és négyen 800 mg klodronát-tablettát kaptak 200 ml vízben szuszpendálva. Ezeket az adatokat kontrollként használjuk a vizsgálat során. A két vizsgálat közötti időtartam 6 hónap.

A vizsgálatot kiegyensúlyozott, véletlenszerű eloszlással két periódusban végezzük. Minden periódusban 14×10 ml vénás vérmintát veszünk a következő időpontokban: 0 (kiindulási érték); 0,25 (15 perc); 0,5 (30 perc); 0,75 (45 perc); 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0 és 24,0 óra a hatóanyag adagolása után.

Vizeletmintát gyűjtünk 2 óránként az első 8 óra leteltéig, majd 4 óránként 12 óra leteltéig, és 12 óránként 24 óra leteltéig, vagyis 0–2 óra, 2–4 óra, 4–6 óra, 6–8 óra, 8–12 óra és 12–24 óra.

A szabad, nem metabolizált klodronát analízisét a szérumban gázkromatográfiás-tömegspektrometriás módszerrel végesszük. A kimutatási határ 30 ng/ml, és lineáris a 30–3000 ng/ml tartományban.

A szabad, nem metabolizált klodronátot a vizeletmintában gázkromatográfiásan mérjük, a mérés lineáris az 5–250 µg/ml tartományban. A statisztikai analízist Siphar-programmal végesszük.

A 0–24 órára vonatkozó AUC-érték (görbe alatti terület) a vérminta vizsgálata alapján a négy klodronát-készítménynél a következő.

Készítmény	AUC (ng/ml · h)
40	
bélben oldódó bevonatos tableta	
– átlag	2478,60
– standard deviáció	1787,18
tableta	
45	
– átlag	1195,06
– standard deviáció	930,45
ostya	
– átlag	679,03
– standard deviáció	360,22
50	
szuszpendált tableta	
– átlag	564,78
– standard deviáció	505,05.

Az adatokból látható, hogy a négy klodronát-készítmény, vagyis a bélben oldódó bevonatos tableta, a tableta, az ostya és az oldott tableta AUC-értéke szignifikánsan eltér. A bélben oldódó tableta biológiai hozzáférhetősége közel kétszerese a szokásos tablettáénak, és az oldott formák (ostya és oldott tableta) biológiai hozzáférhetősége közel fele a szokásos tablettáénak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Hatóanyagként diklór-metilén-biszfoszfonsav farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazó és orálisan adagolható gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy pH=5–7,2 közötti értéken oldódó filmből álló, bélben oldódó bevonattal van ellátva.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a film pH=5,0–6,5 közötti értéken oldódik.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a film cellulóz-acetát-ftaláttól (CAP), hidroxipropil-metil-cellulóz-acetát-szukcináttól (HPMCAS), hidroxipropil-metil-cellulóz-ftaláttól (HPMCP), poli(vinil-acetát)-ftaláttól (PVAP), cellulóz-acetát-trimellitát-

ból (CAT), metakrilsavszármazékból, előnyösen hidroxipropil-metil-cellulóz-ftaláttól áll.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy tablettá, kapszula, granulátum vagy pellet, előnyösen tablettá formában van.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy diklór-metilén-biszfoszfonsav-sóként dinátriumsót tartalmaz.

6. Eljárás az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy diklór-metilén-biszfoszfonsav farmakológiailag alkalmazható sóját gyógyszerészeti hordozóanyaggal és adott esetben egyéb segédanyaggal keverjük, és a keveréket pH=5–7,2 közötti értéken oldódó filmmel bevont készítményé alakítjuk.