

(19)



(10) **LT IP1717 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1717**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 9/18**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

A61K 9/20

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

A61K 9/22

A61K 31/275

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

A61K 31/74

A61K 47/40

A61K 47/48

A61P 9/00

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **9003902, 1990 12 07, SE**
PCT/SE91/00815, 1991 12 03, SE

(71) Pareiškėjas:
Astra AB, , S-151 85 Soedertaelje, SE

(72) Išradėjas:
Kjell Hjalmar ANDERSSON, SE
Roger SIMONSSON, SE
Per Johan LUNDBERG, SE
Karin WINGSTRAND, SE

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A,
LT-01112 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Almokalanto kietos dozuotos vaistų formos ir jų gamybos būdas

(57) Referatas:

—

46

ALMOKALANTO KIETOS DOZUOTOS VAISTŲ FORMOS IR GAMYBOS BŪDAS

Šis išradimas skirtas antiaritminio vaisto almokalanto (p-1NN) kietoms vaistų formoms, paruoštom kaip trumpai veikiančios (TV) tabletės ir ilgai veikiančios (IV) tabletės, bei jų gamybos būdai.

Specifiniu požiūriu išradimas pasakoja apie almokalanto polistireno sulfonato kompleksų panaudojimą kietoms dozuotoms vaistų formoms.

Nėra pranešimų apie kietas dozuotas vaistų formas, turinčias almokalanto polistireno sulfonato kompleksą. Almokalanto polistireno sulfonato kompleksas aprašytas Europos patentinėje paraiškoje EP 90850242 (mūsų nuoroda H 1020-1), kuri neprieinama šiuo metu, kai ruošiamas pagrindinė paraiška Švedijoje, bet bus prieinama truputį vėliau.

Almokalantas (p-1NN), 4-[3-[etil[3-(propilsulfonil)-propil]amino]-2-hidroksi-propoksi]-benzonitrilo laisva bazė yra klampi tasi medžiaga, kurią sunku ruošti kietų dozuotų vaistų formų gamybai. Ji taip pat pasižymi išreikšta tendencija degraduoti į atbaidančio kvapo produktą, kvepiantį panašiai kaip seni svogūnai.

Išbandyta keletas įvairių almokalanto kietų dozuotų vaistų formų paruošimo būdų. Įprastiniai metodai pasižymėjo sekančiais trūkumais.

Bazės nestabilumas pablogina tablečių surišimo savybes ir todėl sunku iš laisvos bazės pagaminti kietas dozuotas vaistų formas. Žiūr. toliau III pavyzdį.

Tabletės, paruoštos įprastu būdu ištirpinant almokalantą rūgščiame granuliuojančiame tirpale, mažiau stabilios ir pradeda kvepėti atbaidančiu į svogūnų panašiu kvapu. Žiūr. toliau I ir III pavyzdžius.

Anksčiau aprašytas vaistinių medžiagų kompleksų su jonų mainų dervomis panaudojimas vaistų gamyboje. Amsel L.P. ir kt. straipsnyje "Unikalios oraliai kontroliuojamos išskyrimo sistemos": In vivo vaistų išlaisvinimo būdai, p. 83-93, aprašė būdą, kaip gauti kontroliuojamo išlaisvinimo kodeino turinčią suspensiją, kuomet kompleksas tarp kodeino ir jonų mainų dervos apvelkamas difuzine

membrana ir po to paruošiama suspensija. Be to, Penwalt Corporation paskelbė seriją patentų, aprašančių jonų mainų dervų, turinčių absorbuotas farmakologiškai veiklias medžiagas, panaudojimą kontroliuojamo išlaisvinimo preparatų gamybai, pateikiant jas neapvilktas arba apvilktas difuzinėmis membranomis (JAV patentai 4, 221, 778, EP 0171 528, EP 0 254 811). Kiti jonų mainų dervų kompleksų su vaistais panaudojimo vaistų gamyboje būdai apibendrinti, pavyzdžiui, Raghunathan ir kt. J. Pharm. Sci. 1981, 70 (No 4), 379-384.

Išradimo aprašymas

Šio išradimo tikslas yra pagaminti antiaritminio vaisto almokalanto kietas dozuotas vaistų formas, paruoštas kaip TV-tabletės ir IV-tabletės, pasižyminčias padidintu stabilumu ir minimaliu kvapu. IV-tabletės gali būti pagamintos, panaudojant įvairius ruošimo principus, tokius, kaip pavyzdžiui, ruošiant hidrofilinio gelio- matrikso tabletes, matrikso tabletes, membraninės difuzijos kontroliuojamas sudėtis, osmotinio spaudimo kontroliuojamas dozuotas vaistų formas ir pan.

Kadangi apskritai, kietų medžiagų naudojimas tablečių gamybai pasižymi privalumu palengvinant gamybą, buvo ištirti įvairūs kietų dozuotų vaistų formų ruošimo būdai.

Kadangi buvo pastebėta, kad almokalanto junginys rūgščiuose tirpaluose pasižymi geru stabilumu, leidžiančiu autoklavuoti neiššaukiant pastebimos degradacijos, buvo išbandyti rūgščių junginių priedai.

Nors anksčiau nebuvo aprašytas klampių nestabilių farmakologiškai veiklių agentų pririšimas prie jonų mainų dervų tam, kad būtų gautas stabilus kietas kompleksas, tinkamas farmacinei gamybai, šis atvejis buvo išbandytas su almokalantu.

Tokiu būdu buvo išbandytas almokalanto polistireno sulfonato kompleksų panaudojimas, ruošiant vaistų dozuotas formas. Netikėtai aptikta, kad almokalanto polistireno sulfonato kompleksas (A-PSS) pasižymėjo žymiai geresniu stabilumu, mažiau atstumiančiai kvepėjo ir jį žymiai lengviau buvo naudoti, gaminant tabletes.

Tam, kad būtų pagamintos IV- tabletės, reikia suformuotą kompleksą sumaišyti su, pavyzdžiui, hidrofiliniu matriksu. Žymiai geriau panaudoti hidroksipropilo metilceliuliozę kaip gelį sudarančią medžiagą. Vėliau prieita išvados, kad geriausia

naudoti mažo ir didelio molekulinio svorio hidroksipropilo metilceliuliozių (HPMC) mišinį.

Įvairių HPMC mišinių panaudojimas pagal žinomus būdus (Journal of Controlled release, 5 (1987), 159-172) leidžia pasiekti įvairius veikliojo ingrediento almokalanto išlaisvinimo greičius.

PAVYZDŽIAI

1 pavyzdys

Almokalanto greito išlaisvinimo tabletės paruoštos, sumaišant A-PSS 90 dalių, laktozės 85 dalis, mikrokristalinės celiuliozės 91 dalį ir polivinilo pirolidono 27 dalis, po to jas granuliuojant mišinyje su išvalytu vandeniu.

Išdžiovintas granuliatas susmulkinamas, sumaišomas su natrio stearilo fumaratu ir po to suspaudžiamas į tabletes.

Kontrolinis preparatas paruoštas, ištirpinant laisvą bazę 2 M hidrochlorinės rūgšties tirpale ir panaudojant šį tirpalą ekscipientų granuliacijai.

	A-PSS tabletė 1 pav.	Kontrolinė 1 pav.
1. A-PSS atitinkantis almokalantui	50.0	-
Almokalantas	-	50.0
2. Laktozės milteliai	84.5	-
Bevandenė laktozė	-	106.8
Avicel [®] PH 101	91.3	114.0
Povidone [®] K-25	26.8	-
Polivinilo pirolidonas, sąryšintas	-	7.1
Aerosilas [®]	-	3.6
3. Vanduo, išvalytas	105	-
Hidrochlorinė rūgštis 2M (atitinkanti HCl)	-	71.2 (5.2)
4. Natrio stearilo fumaratas	5.8	-

Magnio stearatas	-	2.9
Talkas	-	11.5
Polivinilo pirolidonas, sąryšintas	-	5.7

A-PSS tabletė ruošama pirmiausia sumaišant 1 ir 2 ingredientus. Mišinys granuliuojamas pridant 3. Išdžiovinus ir susmulkinus pridamas 4. Po to tabletės suspaudžiamos panaudojant spaudą Korsch Pharmapress 100.

Kontrolinė (referens) tabletė ruošama iš 1 ir 3 ingredientų pagaminant granuliuojantį tirpalą. Po to sumaišomi 2 milteliai ir granuliuojami paruoštame tirpale. Išdžiovinus ir susmulkinus pridama 4 (lubrikantai, dezintegrantys) ir suspaudžiamos tabletės tuo pačiu spaudu.

	<u>A-PSS tabletė</u>	<u>Kontrolinė</u>
Aktyvuvas:	9 mm	10 mm
Tabletės svoris:	298 mg	307 mg
Kietumas:	7.5 kP	6.7 kP
Dezintegracija:	1-2 min	1-2 min

Stabilumas saugojant stikliniuose buteliukuose.

Degradacija matuojama pašalinių produktų suma pagal aukšto slėgio skystinės chromatografijos duomenis

	<u>A-PSS tabletė</u>	<u>Kontrolinė</u>
0 mėn		
1 mėn, 25°C	0.81	2.11
1 mėn, 50°C	0.88	2.83
3.5 mėn, 25°C	0.82	3.41
	0.88	2.87

2 pavyzdys

Almokalanto greitai išlaisvinančios tabletės paruoštos, sumaišant A-PSS 90 dalių, laktozės 85 dalis, mikrokristalinės celiuliozės 91 dalį ir polivinilo pirolidono 27 dalis, po to jas granuliuojant mišinyje su išvalytu vandeniu.

50

5

Išdžiovintas granulatas susmulkinamas, sumaišomas su lubrikantiniu natrio stearilo fumaratu ir po to suslegiamas į tabletes.

Kontrolinis preparatas paruoštas, ištirpinant laisvą bazę tartarinės rūgšties tirpale ir panaudojant šį tirpalą ekscipientų granuliacijai.

	A-PSS tabletė	Kontrolinė
1. A-PSS atitinkantis almokalantui	50.0	-
Almokalantas	-	50.0
2. Laktozės milteliai	84.5	-
Bevandenė laktozė	-	110.7
Avicel [®] PH 101	91.3	114.0
Povidone [®] K-25	26.8	-
3. Vanduo, išvalytas	105	57.1
Tartarinė rūgštis	-	21.5
4. Natrio stearilo fumaratas	5.8	6.0
Talkas	-	12.0
Polivinilo pirolidonas, sąryšintas	-	12.0

	<u>A-PSS tabletė</u>	<u>Kontrolinė</u>
Akytumas:	9 mm	10 mm
Tabletės svoris:	298 mg	307 mg
Kietumas:	7.5 kP	6.7 kP
Dezintegracija:	1-2 min	1-2 min

A-PSS tabletė ruošiamą pirmiausia sumaišant 1 ir 2 ingredientus. Mišinys granuliuojamas pridedant 3. Išdžiovinus ir susmulkinus pridedamas 4. Po to tabletės suslegiamos panaudojant spaudą Korsch Pharmapress 100.

Kontrolinė (referens) tabletė ruošiamą iš 1 ir 3 ingredientų, pagaminant granuliuojantį tirpalą. Po to maišomi 2 milteliai ir granuliuojami paruoštame tirpale. Išdžiovinus ir susmulkinus pridedama 4 (lubrikantai, dezintegruojantys) ir suslegiamos tabletės tuo pačiu spaudu.

Palygintas abiejų sudėčių kvapas tuoj po pagaminimo ir po vieno mėnesio saugojimo stikliniuose buteliuose.

Kvapo intensyvumas

	A-PSS tabletė	Kontrolinė
tuoj po pagaminimo	(truputį kvepia, bet ne svogūnais)	(išreikštas svogūnų kvapas)
	+	++
po 1 mėnesio	(truputį kvepia, bet ne svogūnais)	(stiprus svogūnų kvapas)
	+	+++

3 pavyzdys

Almokalanto greito išlaisvinimo tabletės gali būti pagamintos norimos dozės.

1 ir 2 pavyzdžiuose aprašyta 50 mg preparato gamyba. Žemiau pateikiami 70 mg ir 1.8 mg preparatų pavyzdžiai.

	70 mg (a)	1.8 mg (b)
1. A-PSS	127	3.3
Avicel [®] PH 101	148	29
Polividonas [®] K-90	35	-
2. Polividonas [®] K-90	10	-
Polividonas [®] K-25	-	4.7
Vanduo, išvalytas	161	19
3. Avicel [®] PH 102 stambiagrūdis	-	107
Polivinilo pirolidonas, sąryšintas	-	1.3
Natrio stearilo fumaratas	1.6	1.4

A-PSS tabletės ruošiamos pirmiausia sumaišant 1 ingredientus. Mišinys granuliuojamas tirpalu, pagamintu iš 2 ingredientų. Išdžiovinus ir susmulkinus pridedam 3 ingredientai suslegiamos tabletės Korsch Pharmapress 100. spaudu

Akytuvas:	10 mm	5.5x10.5 mm
Tabletės svoris:	322 mg	150 mg
Kietumas:	9-10 kP	9-10 kP
Dezintegracija:	0.6-1.0 min	0.2-0.4 min

4 pavyzdys

Almokalanto lėto išlaisvinimo tabletės paruoštos sumaišant A-PSS 95 dalis, hidroksipropilo metilceliuliozės (HPMC) 50 cps 40 dalių, HPMC 10000 cps 160 dalių ir hidroksipropilo celiuliozės HPC 50 dalį, po to jas granuliuojant mišinyje su 99.5 % etanolio. Išdžiovinus, granuliatas smulkinamas, sumaišomas su natrio stearilo fumaratu ir suslegiamos tabletės.

Kontrolinis (referens) preparatas paruoštas, ištirpinant laisvą bazę etanolyje (99.5 %) ir panaudojant šį tirpalą ekscipientų granuliacijai. Toliau granuliatas ruošiamas kaip nurodyta aukščiau.

Ingredientas	Bandomoji tabletė	Kontrolinė
	mg/tab	mg/tab
1. A-PSS atitinkantis almokalantu	50.0	-
Almokalantas	-	50.0
2. HPMC 50 cps (Metolozė [®] 6OSH0)	40.0	40.0
3. HPMC 10000 cps (Methocel [®] E10MCR)	160.0	160.0
4. HPC LF (Klucel [®] LF)	50.0	50.0
5. Etanolis 99.5%	261	235
6. Natrio stearilo fumaratas (Pruv [®])	3.3	3.3

1 ir 4 ingredientai sumaišomi. Mišinys granuliuojamas etanolio. Išdžiovintas ir susmulkintas granuliatas sumaišomas su 6.

Tabletės suslegiamos spaudu Korsch Pharmapress 100 su 11 mm apvaliais akytuvais. Ši mašina turėjo slėgio jėgos matuoklį.

Tabletės svoris:	348 mg	303 mg
Tabletės slėgio jėga	8.6 kN	12.3 kN
Tabletės kietumas	5.5 kP	3.7 kP

tabletės, pagamintos naudojant laisvą bazę, turi mažesnę rišamąją galią.

Kvapo intensyvumas

	A-PSS tabletė	Kontrolinė
Toj po pagaminimo	+	+++
	(truputį kvepia, bet ne svogūnais)	(stiprus svogūnų kvapas)

Išsiskyrimo greitis išmatuotas ištyrus 6 individualias tabletes USP tirpinimo aparate 2 su mentele, besisukančia 100 aps/min. Tabletė padedama į stacionarų dėklą virš mentelės, 500 ml buferio tirpalo pH 6.8 37° C temperatūros naudotas kaip tirpinimo terpė.

<u>Valandos</u>	A-PSS tabletė <u>kumuliatyvaus išsiskyrimo %</u> vidurkis (min- maks)	Kontrolinė <u>kumuliatyvaus išsiskyrimo %</u> vidurkis (min- maks)
2	15 (14-15)	28 (28-29)
4	24 (23-25)	43 (42-43)
6	34 (33-35)	55 (54-56)
10	51 (48-52)	74 (72-75)
24	91 (87-93)	102 (100-105)

5 pavyzdys

Almokalanto lėto išlaisvinimo tabletės gali būti paruoštos norimos dozės ir įvairių išlaisvinimo greičių.

4 pavyzdyje aprašytas 50 mg preparatas. Žemiau pateikiami 10 mg ir 100 mg preparato pavyzdžiai.

<u>Ingredientas</u>	10 mg (a) mg/ tab	100 mg (b)
1. A-PSS atitinkantis almokalantui	10.0	100.0
2. Laktozės milteliai	100.0	40.0

HPMC 50 cps (Metolozė® 60SH0)	27.6	39.2
HPMC 10000 cps (Methocel® E10MCR)	110.4	146.4
HPC LF (Klucel® LF)	25.0	-
3. Polietileno glikolis 20 M (Carbowax® 20 M)	30.0	-
Polietileno glikolis 6000 (Carbowax® 6000)	-	42.0
4 Vanduo, išvalytas	70.0	98.1
5. Natrio stearilo fumaratas (Pruv®)	1.6	2.3

1 ir 2 sumaišomi. Mišinys granuliuojamas tirpalu, pagamintu iš 3 ir 4 .. Išdžiovintas ir susmulkintas granuliatas sumaišomas su 5.

Tabletės suslegiamos panaudojant Korsch Pharmapress 100 spaudą. Spaudas turėjo slėgio jėgos matuoklį.

Akytuvas, diametras:	10 mm	11 mm
Tabletės svoris:	314 mg	459 mg
Tabletės slėgio jėga	11.0 kN	11.4 kN
Tabletės kietumas	8.2 kP	5.4 kP

Išsiskyrimo greitis išmatuotas ištyrus 6 individualias tabletes USP tirpinimo aparate 2 su mentele, besisukančia 100 aps/min. Tabletė padedama į stacionarų dėklą virš mentelės, 500 ml buferio tirpalo pH 6.8 37° C temperatūros naudotas kaip tirpinimo terpė.

Valandos	10 mg IV tabletė <u>kumuliatyvaus išsiskyrimo %</u> vidurkis (min- maks)	100 mg IV tabletė <u>kumuliatyvaus išsiskyrimo %</u> vidurkis (min- maks)
2	27 (27-28)	17 (17-18)
4	44 (43-45)	28 (26-29)
6	-----	37 (35-39)
8	72 (70-75)	-----
10	-----	55 (52-60)
12	105 (96-109)	-----
20	-----	91 (84-95)
24	-----	100 (99-101)

6-7 pavyzdžiai

kontroliuojamo išlaisvinimo tabletės paruoštos granuliuojant veikliosios medžiagos 54.3 dalis, manitolo 30.0 dalių, 154 dalis HPMC 50cps, HPMC 10000 cps 221 dalį, HPC 37.5 dalies, propilo galato 0.3 dalies kartu su PEG 20000 (6 pvz.) arba PVP K-25 (7 pvz.) tirpalo 45 dalimis, ištirpintomis vandens 105 dalyse. Išdžiovintas granuliatas paslidinamas natrio stearilo fumaratu 2.7 dalimis.

Ingredientas	<u>6 pavyzdys</u>	<u>7 pavyzdys</u>
	mg/tabletei	
1. A-PSS atitinkantis almokalanui	30.0	30.0
2. Manitolo milteliai	30.0	30.0
3. HPMC (Metolose [®] 6OSH0)	154.0	154.0
4. HPMC (Methocel [®] E10MCR)	221.0	221.0
5. HPC (Klucel [®] LF)	37.5	37.5
6. Propilo galatas	0.3	0.3
7. PEG (Carbowax [®] 20 M)	45.0	
PVP (Povidone [®] K-25)	-	45.0
8. Vanduo	105.0	105.0
9. Natrio stearilo fumaratas (Pruv [®])	2.7	2.7

1 ir 6 ingredientai sumaišomi. Mišinys granuliuojamas tirpale, pagamintame iš 7 ir 8. Išdžiovintas granuliatas maišomas su 9.

Tabletės suslegiamos panaudojant Korsch Pharmapress 100 spaudą su 11 mm apvaliais aktyvais. Tabletavimo mašina turėjo slėgio jėgos matuoklį.

	<u>6 pavyzdys</u>	<u>7 pavyzdys</u>
Tabletės svoris:	545 mg	545 mg
Tabletės slėgio jėga	20 kN	19 kN
Tabletės kietumas	7.7 kP	12.2 kP

Išsiskyrimo greitis išmatuotas ištyrus USP tirpinimo aparate 2 su mentele, besisukančia 100 aps/min. Tabletė padedama į stacionarų padėklą virš mentelės, 500 ml buferio tirpalo pH 6.8 37° C temperatūros naudotas kaip tirpinimo terpė.

kumuliatyvaus išsiskyrimo %
vidurkis (min- maks)

<u>Valandos</u>	<u>6 pavyzdys</u>	<u>6 pavyzdys</u>
2	17 (17-18)	18 (17-18)
4	28 (28-29)	28 (28-29)
6	38 (38-39)	38 (37-39)
10	55 (54-56)	54 (53-56)
16	74 (73-76)	73 (71-74)

Šie pavyzdžiai rodo, kad tiek PEG 20000, tiek PVP K-25 , yra veiklūs.

Aptarimas

Iš pateiktų pavyzdžių aišku, kasd naudojant almokalanto laisvą bazę vaistų gamybai, be to, kad šią klampią tąsą medžiagą sunku naudoti ruošiant, gautos dozuotos vaistų formos pasižymi menkesniu stabilumu, prastesniu skoniu bei blogesnėmis techninėmis savybėmis. Naudojant Almokalanto polistireno sulfonato kompleksą vaistų gamybai, palengvėja ruošimas ir gaunamos dozuotos vaistų formos pasižymi didesniu stabilumu ir geresniu skoniu.

Šiuo metu geriausia žinoma pateikto išradimo realizacija yra vaistinės sudėties paruošimas pagal 6-7 pavyzdžius.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Almokalanto dozuota vaistų forma, *besiskirianti* tuo, kad minėto almokalanto kompleksas su polistireno sulfonatu formoje, pasirinktinai sumaišytas su vaistiniais užpildais, sudaro peroraliai vartojamą kietą dozuotą vaistų formą.
2. Dokuota vaistų forma pagal 1 punktą, *besiskirianti* tuo, kad vaistiniai užpildai turi hidrofilinę matricą.
3. Dokuota vaistų forma pagal 2 punktą, *besiskirianti* tuo, kad hidrofilinė matrica yra hidroksipropilo metilceliuliozė.
4. Dokuota vaistų forma pagal 3 punktą, *besiskirianti* tuo, kad hidroksipropilo metilceliuliozė susideda iš mažo ir didelio molekulinio svorio hidroksipropilo metilceliuliozių.
5. Kietos dozuotos vaistų formos pagal 1 punktą gamybos būdas, *besiskiriantis* tuo, kad
 - a) vykdo reakciją, kurios metu almokalantas sudaro kompleksą su polistireno sulfono rūgštimi
 - b) kompleksą sumaišo su vaistiniais užpildais ir pagal bet kurią iš žinomų būdų paruošia peroraliai vartojamą kietą dozuotą vaistų formą.
6. Būdas pagal 5 punktą, *besiskiriantis* tuo, kad vaistiniai užpildai turi hidrofilinę matricą.
7. Būdas pagal 6 punktą, *besiskiriantis* tuo, kad hidrofilinė matrica yra hidroksipropilo metilceliuliozė.